

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21)

202291588

(13)

A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/192* (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.11.25

(54) НОВЫЕ ТИРОМИМЕТИКИ

(31) PCT/CN2019/122062;
PCT/CN2020/088540

(32) 2019.11.29; 2020.05.01

(33) CN

(86) PCT/US2020/062229

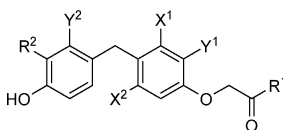
(87) WO 2021/108549 2021.06.03

(71) Заявитель:
АУТОБАН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Гелдерн Томас вон, Бэкс Брэдли (US),
Хэ Баоку (CN), Харрис Джэйсон (US)

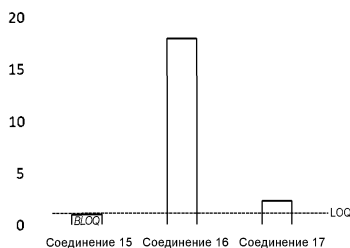
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены соединения, имеющие структуру формулы (I)



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 и Y^2 являются такими, как определено в настоящем документе. Такие соединения функционируют как тиромиметики и находят применение в лечении заболеваний, таких как нейродегенеративные нарушения и фиброзирующие заболевания. Кроме того, предложены фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, а также способы их применения и получения.

4-ч AUC в головном мозге, нг-ч/мл



A1

202291588

202291588

A1

НОВЫЕ ТИРОМИМЕТИКИ

Описание

Область техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к тиромиметическим соединениям и к содержащим их продуктам, а также к способам их применения и получения.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Гормон щитовидной железы (ТН) представляет собой ключевой сигнал для дифференциации олигодендроцитов и образования миелина во время развития, а также стимулирует ремиелинизацию во взрослых моделях рассеянного склероза (MS) (Calzà et al., Brain Res. Revs., 48: 339-346, 2005). Тем не менее, ТН не представляет собой приемлемое средство для долгосрочной терапии вследствие ограниченного терапевтического диапазона, в котором может быть достигнута ремиелинизация при одновременном предотвращении кардиотоксичности и деминерализации костей в связи с хроническим гипертиреозом. Некоторые аналоги гормонов щитовидной железы могут активировать гены, чувствительные к гормонам щитовидной железы, избегая при этом связанных с ТН недостатков, за счет использования молекулярных и физиологических особенностей рецепторов гормонов щитовидной железы (Malm et al., Mini Rev. Med. Chem., 7: 79-86, 2007). Эти рецепторы экспрессируются в двух основных формах с гетерогенным распределением в тканях и перекрывающимися, но различными наборами генов-мишеней (Yen, Physiol. Rev., 81: 1097-1142, 2001). TR α присутствует в повышенной концентрации в сердце, головном мозге и костях, в то время как TR β присутствует в повышенной концентрации в печени (O'Shea et al., Nucl. Recept. Signal, 4: e011, 2006).

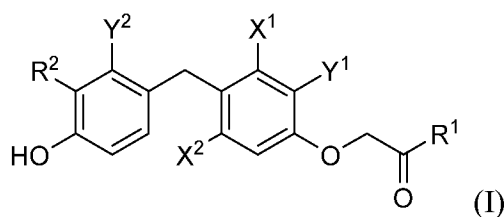
Кроме того, согласно сообщениям ТН может ингибировать передачу сигналов трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) и, следовательно, ослаблять фиброзные реакции (Alonso-Merino et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 113(24): E3451-60, 2016). TGF- β представляет собой цитокин, производящий плеiotропное воздействие на тканевой гомеостаз, который играет ключевую роль в патологических процессах, таких как фиброз (Massagué, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., 13(10): 616-630, 2012). Посредством ингибирования передачи сигналов TGF- β лиганды или агонисты рецептора TR гормона щитовидной железы могут оказывать благоприятное воздействие и блокировать прогрессирование фиброзных заболеваний, таких как идиопатический легочный фиброз (IPF) или системный склероз (Varga et al., Curr. Opin. Rheumatol., 20(6): 720-728, 2008).

Разработка селективных тиромиметиков представляла собой сложную проблему вследствие высокой гомологии последовательностей подтипов рецепторов гормонов щитовидной железы; а именно, только один аминокислотный остаток на внутренней поверхности полости лиганд-связывающего домена различается между формами $\alpha 1$ и $\beta 1$. Несмотря на эту проблему, о селективных агонистах TR β поступили сообщения от нескольких групп. В работе Scanlan et al. идентифицирован GC-1 (собетиром), представляющий собой один из первых сильнодействующих аналогов, демонстрирующих значительную TR β -селективность в лабораторных условиях (Chiellini et al., *Chem. Biol.*, 5: 299-306, 1998; Yoshihara et al., *J. Med. Chem.*, 46: 3152-3161, 2003) и в условиях организма (Trost et al., *Endocrinology*, 141: 3057-3064, 2000; Grover et al., *Endocrinology*, 145: 1656-1661, 2004; Baxter et al., *Trends Endocrinol. Metab.*, 15: 154-157, 2004). Используемый здесь термин «собетиром» означает синтетическое диарилметановое производное, которое было клинически исследовано в качестве потенциального терапевтического средства для лечения гиперхолестеринемии (см. патент США № 5883294, который включен в настоящий документ посредством ссылки). В литературе и документах регулирующих органов собетиром упоминается под другими наименованиями, например, QRX-431 и GC-1. Компания Metabasis использует аналогичное активное соединение с новой стратегией пролекарственного соединения, нацеленного на печень, в MB07811 (Erion et al., *PNAS*, 104(39), 15490-15495, 2007). Компания Madrigal сообщила о селективной активности в отношении TR β в условиях организма для MGL-3196 (Taub et al., *Atherosclerosis*, 230(2): 373-380, 2013). В сообщении компании KaryoBio упомянут эпротиром (KB2115 (Birkenstam et al., *PNAS*, 105(2): 663-668, 2008) и KB-141 (Ye et al., *J. Med. Chem.*, 46: 1580-1588, 2003), оба из которых демонстрируют улучшенную селективность по отношению к TR β в лабораторных условиях. Дальнейшие исследования этой группы выявили дополнительные селективные соединения (Hangeland et al., *BMCL*, 14: 3549-3553, 2004). Согласно сообщениям два селективных агониста TR β , идентифицированные как SKL-12846 и SKL-13784, накапливаются в печени и снижают уровень холестерина у грызунов (Takahashi et al., *BMC* 22(1):488-498, 2014; *Xenobiotica*, 2015, 1-9). Компания Kissei также сообщила о селективных соединениях (Shiohara et al., *BMC*, 20(11), 3622-3634, 2012).

Несмотря на прогресс, достигнутый в этой области техники, по-прежнему требуются новые селективные соединения-тиромиметики, а также содержащие их продукты и способы, связанные с их применением и получением.

Сущность настоящего изобретения

В настоящем документе раскрыты соединения формулы I:



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 и Y^2 являются такими, как определено ниже.

Согласно варианту осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, имеющее структуру формулы (I), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, с которыми сочетается фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. Согласно варианту осуществления фармацевтическая композиция предназначена для применения в лечении нейродегенеративных нарушений, включая нейродегенеративные нарушения, классифицируемые как демиелинизирующие заболевания, такие как связанная с X-хромосомой адренолейкодистрофия или рассеянный склероз. Согласно другому варианту осуществления фармацевтическая композиция предназначена для применения в лечении медицинского состояния, связанного с повышенной активностью TGF- β , такого как фиброзирующее заболевание.

Согласно варианту осуществления предложен способ лечения нейродегенеративного нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение соединения, имеющего структуру формулы (I), или содержащей его фармацевтически приемлемой соли или композиции. Согласно некоторым аспектам нейродегенеративное нарушение может быть классифицировано как демиелинизирующее заболевание, такое как связанная с X-хромосомой адренолейкодистрофия или рассеянный склероз.

Согласно другому варианту осуществления предложен способ лечения медицинского состояния, связанного с чрезмерной экспрессией TGF- β , у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение соединения, имеющего структуру формулы (I), или содержащей его фармацевтически приемлемой соли или композиции. Согласно некоторым аспектам медицинское состояние, связанное с чрезмерной экспрессией TGF- β , представляет собой фиброзирующее заболевание.

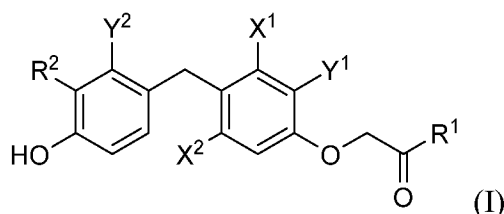
Краткое описание фигур

На фиг. 1 проиллюстрировано, что пролекарственные амидные соединения, представляющие собой соединения 16 и 17, обеспечивают более высокие уровни содержания в головном мозге исходной кислоты, представляющей собой соединение 15, чем уровни, достигаемые при введении указанного соединения 15.

Подробное описание настоящего изобретения

Как упомянуто выше, настоящее изобретение относится к соединениям-тиромиметикам, к содержащим их продуктам, а также к способам их применения и синтеза.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (I):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$ или $-OR^{1c}$;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил; и

R^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^2 каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, низший алкил, низший галогеналкил, циано, -

OR', -NR'R", =O, =S, -S(O)₂R' или -S(O)₂OR', причем R' и R" каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Кислые соединения согласно настоящему изобретению ($R^1 = -OR^{1c}$ и $R^{1c} = H$) являются активными агонистами, которые селективно активируют рецептор TR β . Амидные соединения согласно настоящему изобретению ($R^1 = -NR^{1a}R^{1b}$) могут выступать в качестве субстрата для конкретного фермента, представляющего собой гидролазу амидов жирных кислот (FAAH), которая расщепляет амид, высвобождая тиромиметик. Таким образом, превращение пролекарственного соединения в лекарственное средство усиливается в тканях, которые экспрессируют высокие уровни FAAH, таких как центральная нервная система. На фиг. 1 проиллюстрировано, что пролекарственные амидные соединения 16 и 17 обеспечивают значительно более высокие уровни содержания в головном мозге исходной кислоты, представляющей собой соединение 15, чем может быть достигнуто в результате применения указанного соединения 15. Сложноэфирные соединения согласно настоящему изобретению ($R^1 = -OR^{1c}$ и $R^{1c} \neq H$) также представляют собой пролекарственные соединения, которые, как правило, подвергаются воздействию эстераз, которые могут селективно существовать в конкретных тканях.

При использовании в настоящем документе термин «низший алкил» означает алкильную группу с неразветвленной или разветвленной цепью, которая содержит от 1 до 8 атомов углерода, согласно некоторым вариантам осуществления от 1 до 6 атомов углерода, согласно некоторым вариантам осуществления от 1 до 4 атомов углерода и согласно некоторым вариантам осуществления от 1 до 3 атомов углерода. Примерные низшие алкильные группы с неразветвленной цепью представляют собой, но не ограничиваются ими, метильные, этильные, н-пропильные, н-бутильные, н-пентильные, н-гексильные, н-гептильные и н-октильные группы. Примерные низшие алкильные группы с разветвленной цепью представляют собой, но не ограничиваются ими, изопропильные, изобутильные, втор-бутильные, трет-бутильные, неопентильные, изопентильные и 2,2-диметилпропильные группы.

При использовании в настоящем документе термин «низший алкенил» означает алкенильную группу с неразветвленной или разветвленной цепью, которая содержит от 2 до 8 атомов углерода, согласно некоторым вариантам осуществления от 2 до 6 атомов углерода, согласно некоторым вариантам осуществления от 2 до 4 атомов углерода, и согласно некоторым вариантам осуществления от 2 до 3 атомов углерода. Алкенильные группы представляют собой ненасыщенные углеводородные группы, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь между атомами углерода. Примерные низшие

алкенильные группы представляют собой, но не ограничиваются ими, винил, пропенил, изопропенил, бутенил, пентенил и гексенил.

При использовании в настоящем документе термин «низший алкинил» означает алкинильную группу с неразветвленной или разветвленной цепью, которая содержит от 2 до 8 атомов углерода, согласно некоторым вариантам осуществления от 2 до 6 атомов углерода, согласно некоторым вариантам осуществления от 2 до 4 атомов углерода, и согласно некоторым вариантам осуществления от 2 до 3 атомов углерода. Алкинильные группы представляют собой ненасыщенные углеводородные группы, которые содержат по меньшей мере одну тройную связь между атомами углерода. Примерные низшие алкинильные группы представляют собой, но не ограничиваются ими, этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

«Гало» или «галоген» означает фтор, хлор, бром и йод.

«Гидрокси» означает -ОН.

«Циано» означает -CN.

«Низший галогеналкил» означает низший алкил согласно приведенному выше определению, в котором один или более атомов водорода замещены атомами галогенов. Примерные низшие галогеналкильные группы представляют собой, но не ограничиваются ими, -CF₃, -CHF₂ и подобные группы

«Низший алкокси» означает низший алкил согласно приведенному выше определению, к которому присоединен атом кислорода, т. е. представляет собой -О- (низший алкил). Примерные низшие алкоксигруппы представляют собой, но не ограничиваются ими, метоксильные, этоксильные, н-пропоксильные, н-бутоксильные, изопропоксильные, втор-бутоксильные, трет-бутоксильные и подобные группы

«Низший галогеналкокси» означает низший галогеналкил согласно приведенному выше определению, к которому присоединен атом кислорода, т. е. представляет собой -О- (низший галогеналкил). Примерные низшие галогеналкоксигруппы представляют собой, но не ограничиваются ими, -OCF₃, -OCHF₂ и подобные группы

«Циклоалкил» означает алкильные группы, образующие кольцевые структуры, которые могут быть замещенными или незамещенными, причем кольцо является полностью насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным, при этом в случае присутствия ненасыщения сопряжение π -электронов в кольце не приводит к ароматичности. Примерные циклоалкилы представляют собой, но не ограничиваются ими, циклопропильные, циклобутильные, цикlopентильные, циклогексильные, циклогептильные и циклооктильные группы. Согласно некоторым вариантам осуществления, циклоалкильная группа содержит от 3 до 8 кольцевых атомов углерода, в

то время как согласно другим вариантам осуществления число кольцевых атомов углерода находится в диапазоне от 3 до 5, от 3 до 6 или от 3 до 7. Кроме того, циклоалкильные группы представляют собой полициклические циклоалкильные группы, такие как, но без ограничения, норборнильные, адамантанильные, борнильные, камфенильные, изокамфенильные и каренильные группы, а также конденсированные кольцевые группы, такие как, но без ограничения, декалинильные и подобные группы

«Циклоалкилалкил» означает алкильные группы согласно приведенному выше определению, в которых связь с атомом водорода или связь с атомом углерода алкильной группы заменена связью с циклоалкильной группой согласно приведенному выше определению.

«Арил» означает циклические ароматические углеводородные группы, в которых не содержатся гетероатомы. Таким образом, арильные группы представляют собой, но не ограничиваются ими, фенильные, азуленильные, гепталенильные, бифенильные, индацилильные, флуоренильные, фенантренильные, трифениленильные, пиренильные, нафтаценильные, хризенильные, бифениленильные, антраценильные и нафтильные группы. Согласно некоторым вариантам осуществления, арильные группы содержат от 6 до 14 атомов углерода в кольцевых фрагментах группы. Термины «арил» и «арильные группы» распространяются на конденсированные кольцевые системы, в которых по меньшей мере одно кольцо, но не обязательно все кольца являются ароматическими, такие как конденсированные ароматически-алифатические кольцевые системы (например, инданил, тетрагидронафтил и подобные группы). Согласно одному варианту осуществления арил представляет собой фенил или нафтил, и согласно другому варианту осуществления арил представляет собой фенил.

«Карбоциклил», «карбоцикл» или «карбоциклический» означает алкильные группы, образующие кольцевые структуры, которые могут быть замещенными или незамещенными, причем кольцо является полностью насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным, при этом в случае присутствия ненасыщения сопряжение π -электронов в кольце может приводить к ароматичности. Согласно одному варианту осуществления карбоцикл представляет собой циклоалкил согласно приведенному выше определению. Согласно другому варианту осуществления карбоцикл представляет собой арил согласно приведенному выше определению.

«Карбоциклоалкил» означает алкильные группы согласно приведенному выше определению, в которых связь с атомом водорода или связь с атомом углерода алкильной группы заменена связью с карбоциклической группой согласно приведенному выше определению. Примерные карбоциклоалкильные группы представляют собой, но не

ограничиваются ими, циклопропилметильные, циклобутилметильные, бензильные и подобные группы

«Гетероциклил», «гетероцикл» или «гетероциклический» означает ароматические и неароматические кольцевые группы, содержащий 3 или более кольцевых атомов, в числе которых один или более атомов представляют собой гетероатомы, такие как, но без ограничения, N, O, S или P. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклил содержит от 3 до 20 кольцевых атомов, в то время как другие такие группы содержат от 3 до 15 кольцевых атомов. По меньшей мере одно кольцо содержит гетероатом, но каждое кольцо в полициклической системе не должно обязательно содержать гетероатом. Например, диоксоланильное кольцо и бенздиоксоланильная кольцевая система (метилendiоксифенильная кольцевая система) представляют собой гетероциклильные группы согласно значениям, приведенным в настоящем документе.

Гетероциклильные группы также представляют собой конденсированные кольцевые системы, в том числе системы, содержащие конденсированные ароматические и неароматические группы. Гетероциклильные группы также представляют собой полициклические кольцевые системы, содержащие гетероатом, такие как, но без ограничения, хинуклидил, а также представляют собой гетероциклильные группы, в которых содержатся заместители, в том числе, но без ограничения, атомы галогенов, аминогруппы, цианогруппы, нитрогруппы, гидроксильные, карбоксильные, тиоловые или алкоксильные группы, связанные с одним из кольцевых атомов. Гетероциклильная группа, которая определена в настоящем документе, может представлять собой гетероарильную группу или частично или полностью насыщенную циклическую группу, в которой содержится по меньшей мере одно кольцо гетероатом. Гетероциклильные группы представляют собой, но не ограничиваются ими, пирролидинильные, фуранильные, тетрагидрофуранильные, диоксоланильные, пиперидинильные, пиперазинильные, морфолинийные, пирролильные, пиразолильные, триазолильные, тетразолильные, оксазолильные, изоксазолильные, тиазолильные, пиридинильные, тиофенильные, бензотиофенильные, бензофуранильные, дигидробензофуранильные, индолильные, дигидроиндолильные, азаиндолильные, индазолильные, бензимидазолильные, азабензимидазолильные, бензоксазолильные, бензотиазолильные, бензотиадазолильные, имидазопиридинильные, изоксазолпиридинильные, тианафталинийные, пуринильные, ксантинийные, аденинийные, гуанинийные, хиолинийные, изохиолинийные, тетрагидрохиолинийные, хиноксалинийные и хиназолинийные группы.

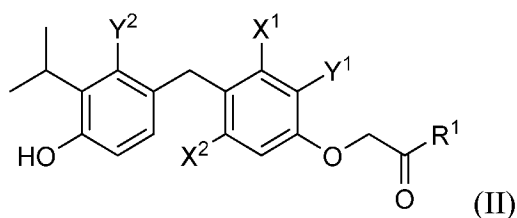
«Гетероциклоалкил» означает алкильные группы согласно приведенному выше определению, в которых связь с атомом водорода или связь с атомом углерода алкильной

группы заменена связью с гетероциклической группой согласно приведенному выше определению.

«Гетероарил» означает ароматические кольцевые группы, содержащий 5 или более кольцевых атомов, в числе которых один или более атомов представляют собой гетероатомы, такие как, но без ограничения, N, O и S. Гетероарильные группы представляют собой, но не ограничиваются ими, такие группы, как пирролильные, пиразолильные, пиридиновые, пиридазиниловые, пиримидиновые, пиразиновые, пиразиниловые, пиримидиниловые, тиенильные, триазолильные, тетразолильные, триазиновые, тиазолильные, тиофенильные, оксазолильные, изоксазолильные, бензотиофенильные, бензофуранильные, индолильные, азаиндолильные, индазолильные, бензимидазолильные, азабензимидазолильные, бензоксазолильные, бензотиазолильные, бензотиадиазолильные, имидазопиридиновые, изоксазолпиридиновые, тианафталиновые, пуриныльные, ксантиновые, адениновые, гуаниновые, хинолиновые, изохинолиновые, тетрагидрохинолиновые, тетрагидроизохинолиновые, хиноксалиновые и хиназолиновые группы. Термины «гетероарил» и «гетероарильные группы» означают конденсированные кольцевые системы, в которых, например, по меньшей мере одно кольцо, но не обязательно все кольца являются ароматическими, в том числе тетрагидрохинолин, тетрагидроизохинолин, индол и 2,3-дигидроиндол.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (I), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^2 представляет собой низший алкил, необязательно замещенный и содержащий один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил. Согласно другому варианту осуществления R^2 представляет собой незамещенный низший алкил. Согласно более конкретному варианту осуществления R^2 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или бутил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (II):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

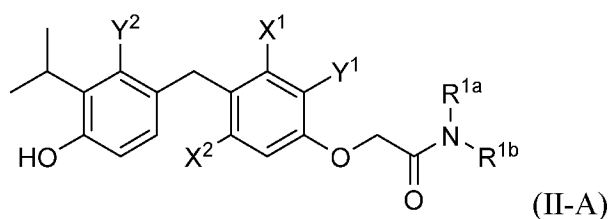
R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$ или $-OR^{1c}$;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

причем R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (II-A):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

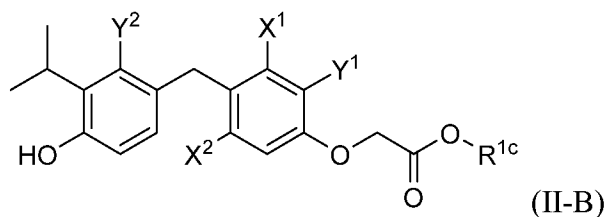
Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H; и

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или

гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

причем R^{1a} и R^{1b} каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (II-B):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

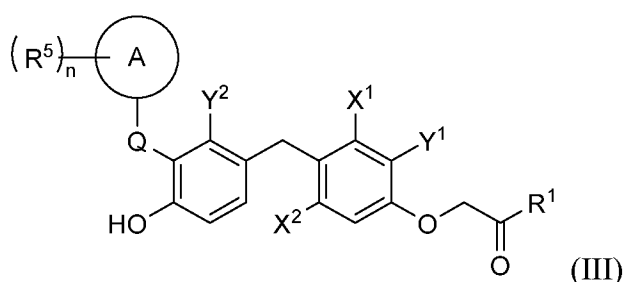
X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H; и

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

причем R^{1c} является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (III):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$ или $-OR^{1c}$;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

Q представляет собой $-C(R^3R^4)-$ или $-\{C(R^3R^4)\}_2-$;

A представляет собой арил или гетероарил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

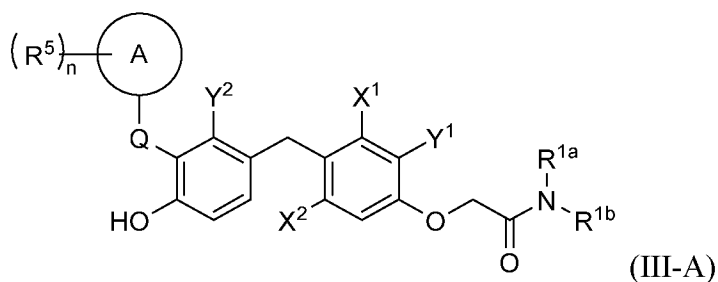
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (III-A):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

Q представляет собой $-C(R^3R^4)-$ или $- \{C(R^3R^4)\}_2-$;

A представляет собой арил или гетероарил;

R_3 и R_4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

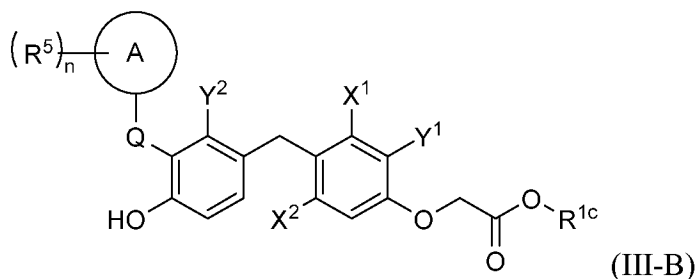
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (III-B):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

Q представляет собой $-C(R^3R^4)-$ или $-\{C(R^3R^4)\}_2-$;

A представляет собой арил или гетероарил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

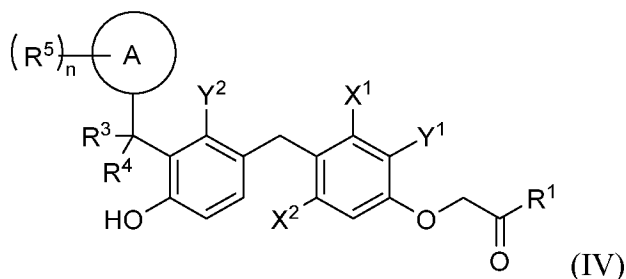
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (IV):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$ или $-OR^{1c}$;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

A представляет собой арил или гетероарил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

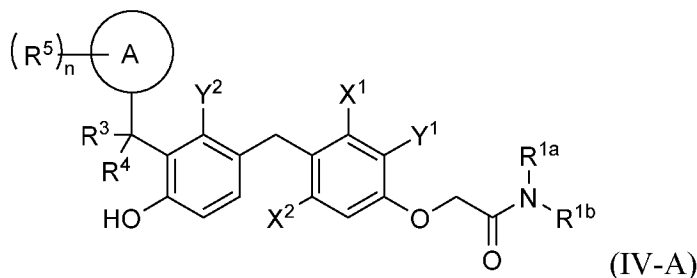
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (IV-A):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

A представляет собой арил или гетероарил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

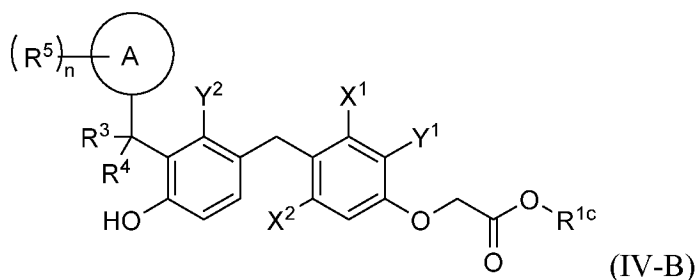
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (IV-B):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

A представляет собой арил или гетероарил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

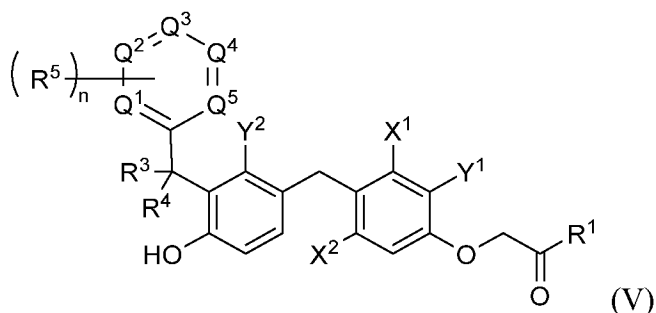
n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, -

$S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (V):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 каждый независимо представляет собой CH, CR^5 или N;

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$ или $-OR^{1c}$;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

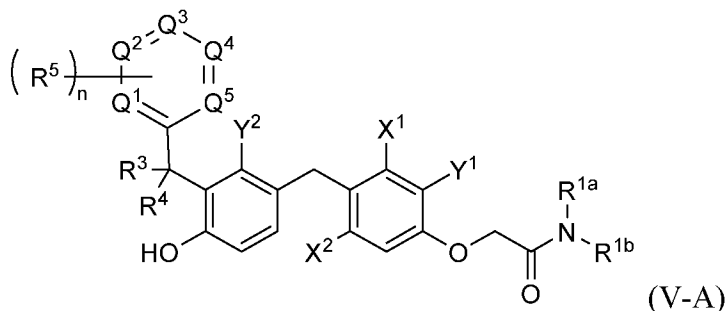
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (V-A):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 каждый независимо представляет собой CH, CR^5 или N;

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

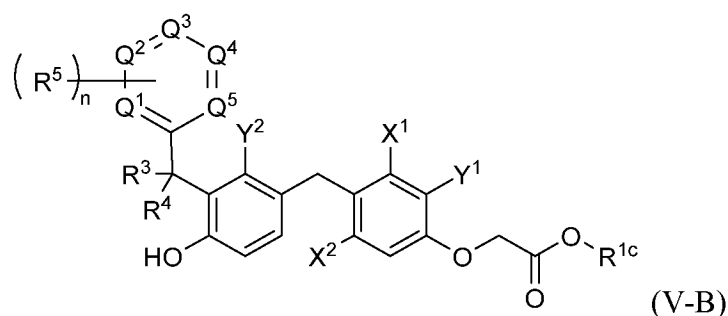
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (V-B):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 каждый независимо представляет собой CH, CR^5 или N;

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

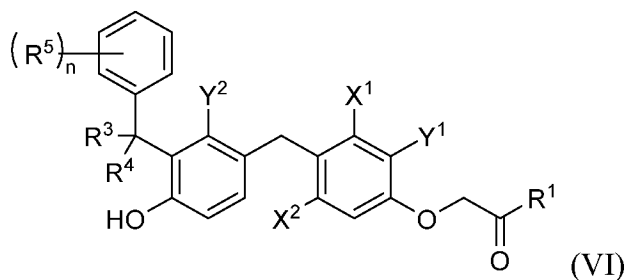
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (VI):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$ или $-OR^{1c}$;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл,

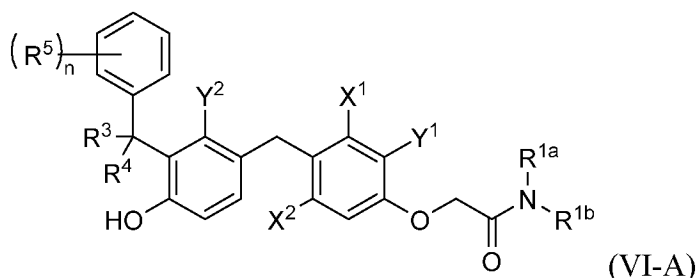
карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (VI-A):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл,

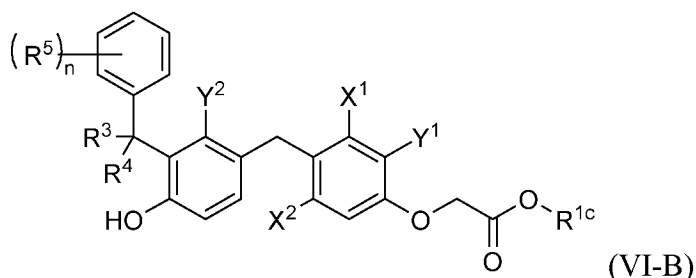
карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (VI-B):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

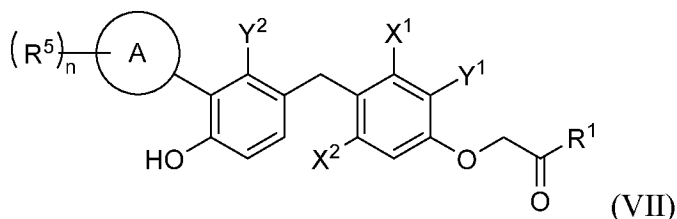
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (VII):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$ или $-OR^{1c}$;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

A представляет собой арил или гетероарил;

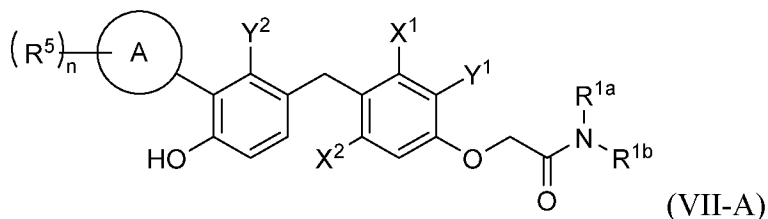
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2Ra$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (VII-A):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

A представляет собой арил или гетероарил;

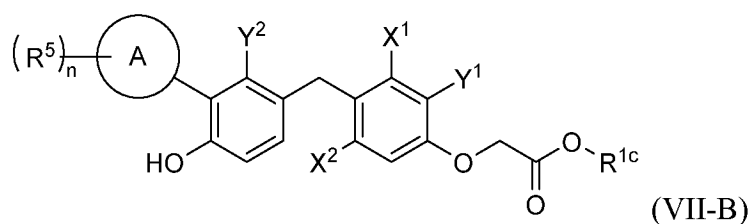
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (VII-B):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

A представляет собой арил или гетероарил;

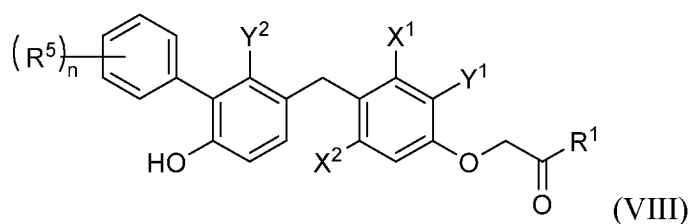
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2Ra$ или $-S(O)_2ORa$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (VIII):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$ или $-OR^{1c}$;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

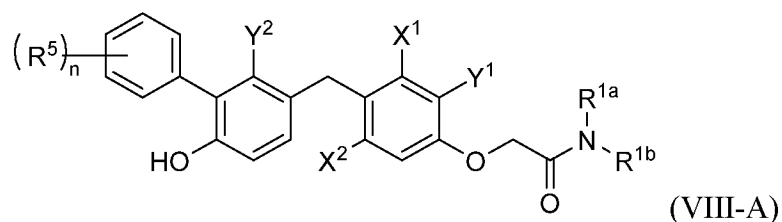
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (VIII-A):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

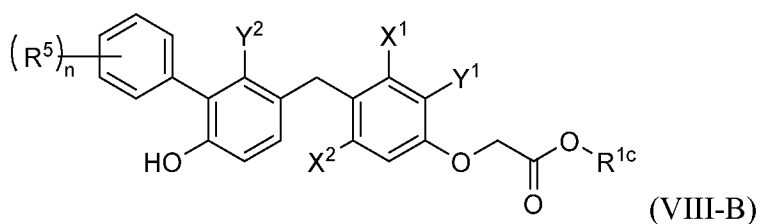
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (VIII-B):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^3 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^3 представляет собой карбоцикл. Согласно одному варианту осуществления R^3 представляет собой циклопропил или циклобутил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^3 представляет собой низший алкил. Согласно одному варианту осуществления R^3 представляет собой метил, этил или пропил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B),

формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^3 представляет собой $-OR^a$. Согласно одному варианту осуществления R^a представляет собой H. Согласно одному варианту осуществления R^a представляет собой низший алкил. Согласно более конкретному варианту осуществления R^a представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (III), формулы (III-A), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (V), формулы (V-A), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VIII), формулы (VIII-A), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$, и R^{1b} представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (III), формулы (III-A), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (V), формулы (V-A), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VIII), формулы (VIII-A), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$, и R^{1a} представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^1 представляет собой $-OR^{1c}$, и R^{1c} представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^1 представляет собой $-OR^{1c}$, и R^{1c} представляет собой низший алкил. Согласно одному варианту осуществления R^{1c} представляет собой метил или этил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^1 представляет собой низший алкил. Согласно одному варианту осуществления X^1 представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^1 представляет собой галоген. Согласно одному варианту осуществления X^1 представляет собой Cl или Br. Согласно одному варианту осуществления X^1 представляет собой Cl. Согласно одному варианту осуществления X^1 представляет собой Br.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^1 представляет собой низший галогеналкил. Согласно одному варианту осуществления X^1 представляет собой $-CF_3$.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^1 представляет

собой низший алкенил. Согласно одному варианту осуществления X^1 представляет собой винил; согласно другому варианту осуществления X^1 представляет собой изопропенил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^2 представляет собой низший алкил. Согласно одному варианту осуществления X^2 представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^2 представляет собой галоген. Согласно одному варианту осуществления X^2 представляет собой Cl или Br. Согласно одному варианту осуществления X^2 представляет собой Cl. Согласно одному варианту осуществления X^2 представляет собой Br.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^2 представляет собой низший галогеналкил. Согласно одному варианту осуществления X^2 представляет собой $-CF_3$.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы

(VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^2 представляет собой низший алкенил. Согласно одному варианту осуществления X^2 представляет собой винил; согласно другому варианту осуществления X^2 представляет собой изопропенил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой низший алкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой низший алкил, замещенный и содержащий $-OR'$. Согласно одному варианту осуществления R' представляет собой H. Согласно другому варианту осуществления R' представляет собой низший алкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой низший галогеналкил.

forms with heterogenous tissue distri предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой $-OR^a$. Согласно одному

варианту осуществления R^a представляет собой низший алкил. Согласно одному варианту осуществления R^a представляет собой низший галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой $-C(O)R^a$. Согласно одному варианту осуществления R^a представляет собой низший алкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой $-NR^aC(O)R^b$. Согласно одному варианту осуществления R^a представляет собой H и R^b представляет собой низший алкил. Согласно одному варианту осуществления R^b представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой $-C(O)OR^a$. Согласно одному варианту осуществления R^a представляет собой низший алкил. Согласно одному варианту осуществления R^a представляет собой метил или этил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой $-S(O)_2R^a$. Согласно одному

варианту осуществления R^a представляет собой низший алкил. Согласно одному варианту осуществления R^a представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой галоген. Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере, один R^5 представляет собой F.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой циано.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой галоген. Согласно одному варианту осуществления Y^1 представляет собой F. Согласно одному варианту осуществления Y^1 представляет собой Cl.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой циано.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой низший алкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой низший алкокси.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^2 представляет собой галоген. Согласно одному варианту осуществления Y^2 представляет собой F. Согласно одному варианту осуществления Y^2 представляет собой Cl.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B),

формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^2 представляет собой циано.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^2 представляет собой низший алкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^2 представляет собой низший алкокси.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^2 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы

(VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой F, и Y^2 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой Cl, и Y^2 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой циано, и Y^2 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой низший алкил, и Y^2 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой низший алкокси, и Y^2 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой H, и Y^2 представляет собой F.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой H, и Y^2 представляет собой Cl.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой H, и Y^2 представляет собой циано.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой H, и Y^2 представляет собой низший алкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A),

формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой H, и Y^2 представляет собой низший алкокси.

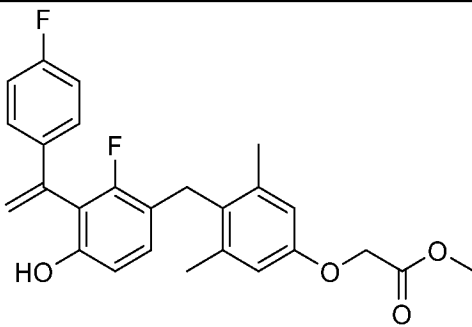
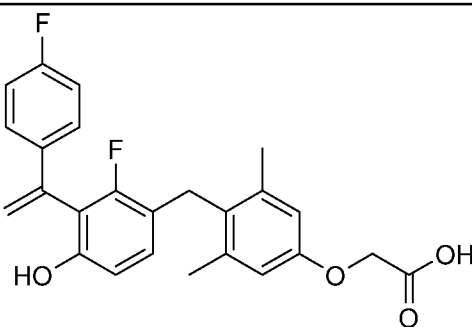
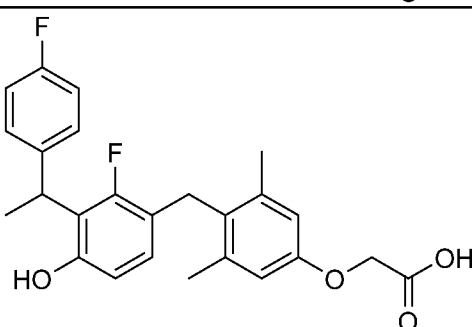
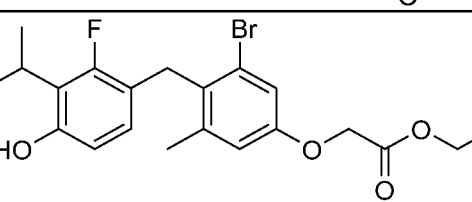
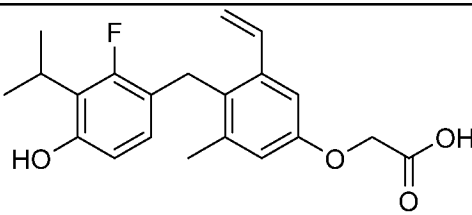
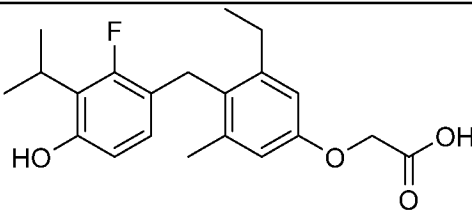
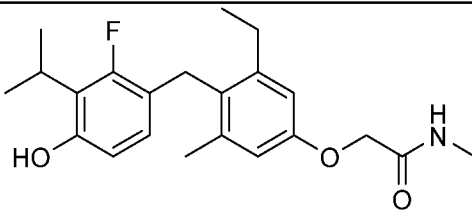
Согласно одному варианту осуществления предложены соединения, имеющие структуру любой формулы из формулы (I), формулы (II), формулы (II-A), формулы (II-B), формулы (III), формулы (III-A), формулы (III-B), формулы (IV), формулы (IV-A), формулы (IV-B), формулы (V), формулы (V-A), формулы (V-B), формулы (VI), формулы (VI-A), формулы (VI-B), формулы (VII), формулы (VII-A), формулы (VII-B), формулы (VIII), формулы (VIII-A), формулы (VIII-B), или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой F, и Y^2 представляет собой F.

Представительные соединения формулы (I) и формул (II)-(VIII-B), насколько это применимо, представляют собой соединения, перечисленные ниже в таблице 1, а также соответствующие фармацевтически приемлемые соли. Для этой цели представительные соединения определены в настоящем документе под соответствующими номерами соединений, которые иногда кратко называются «соединение №», «соед. №» или «№».

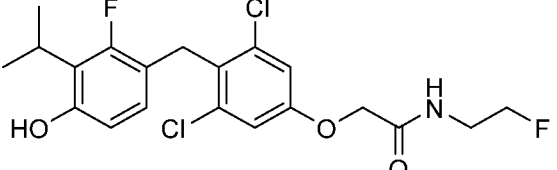
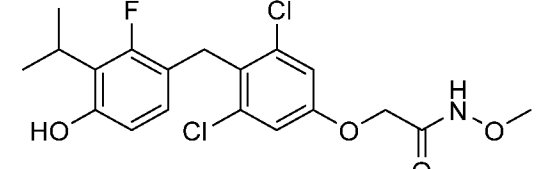
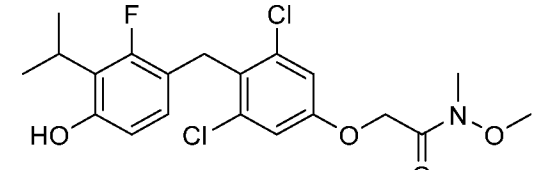
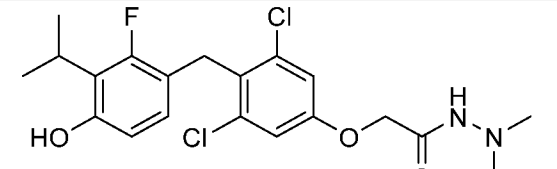
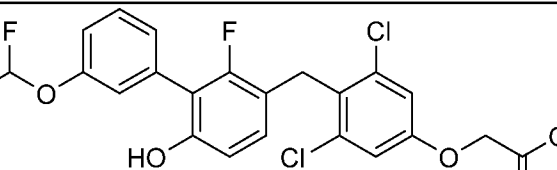
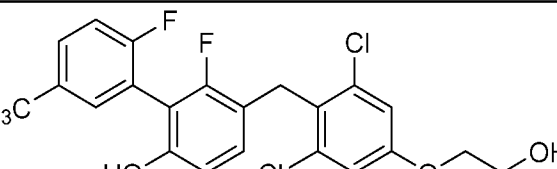
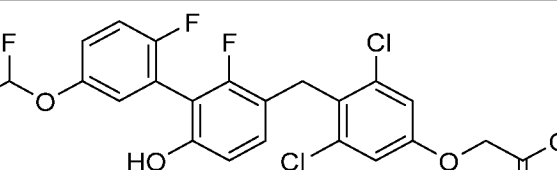
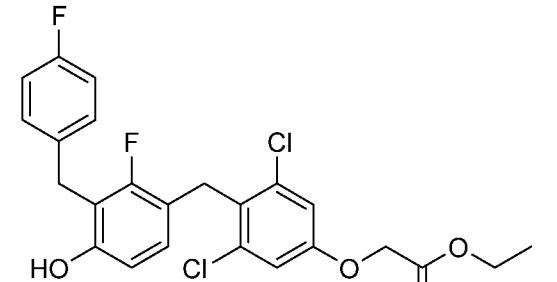
Таблица 1

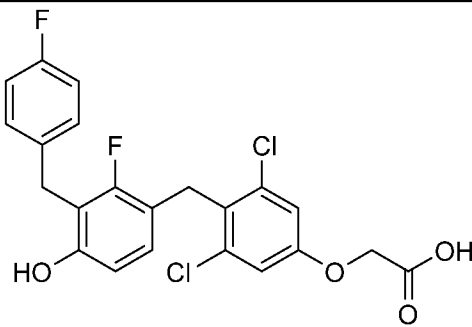
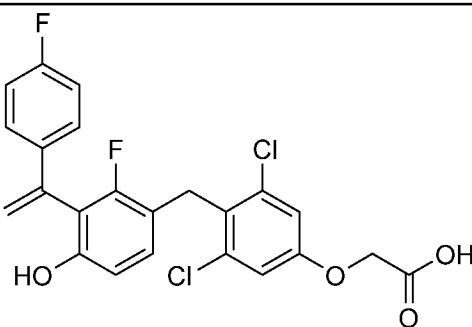
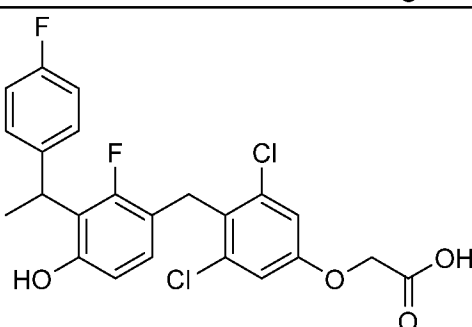
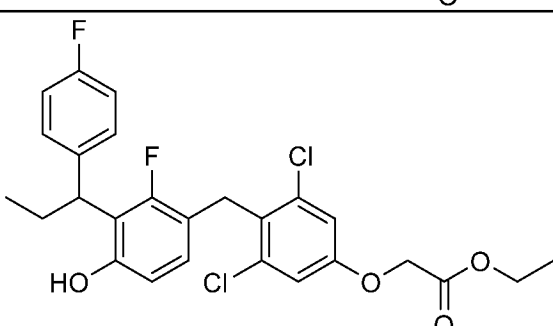
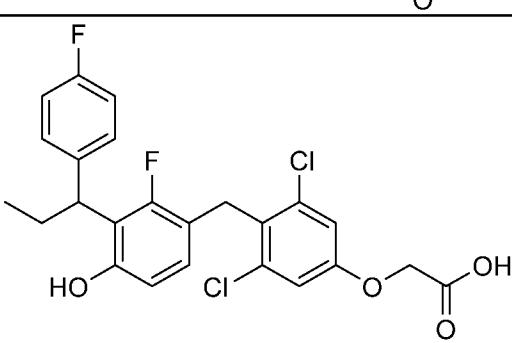
Представительные соединения

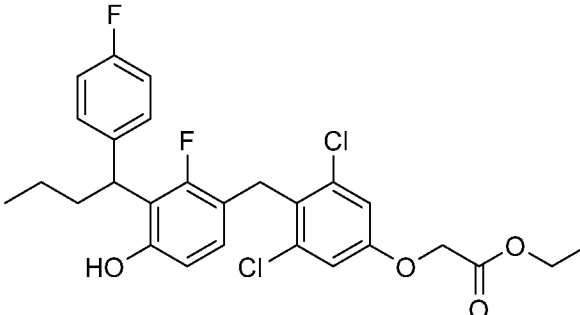
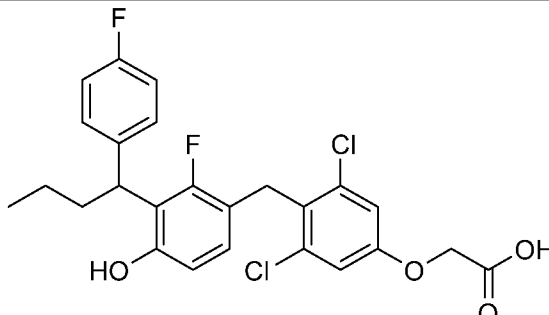
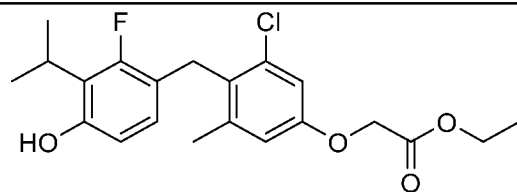
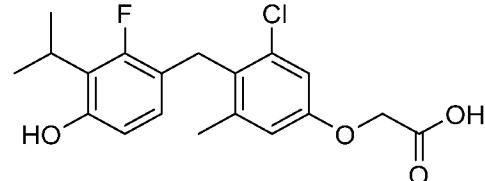
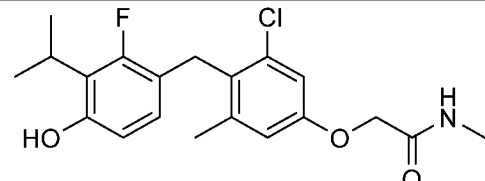
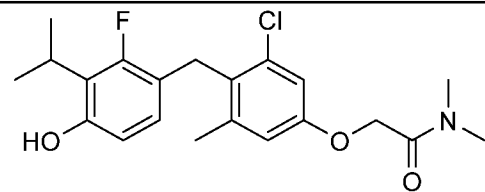
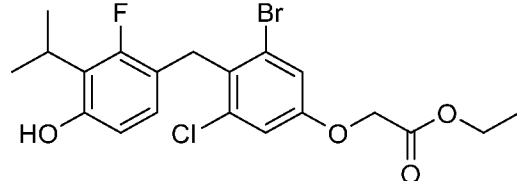
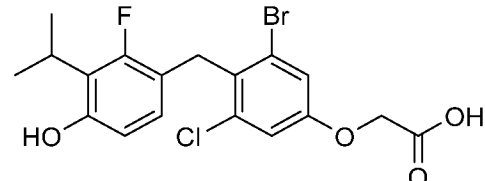
№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
1		метил-2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)ацетат
2		2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)уксусная кислота
3		2-(4-((3'-(дифторметокси)-2-фтор-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-3,5-диметилфенокси)уксусная кислота

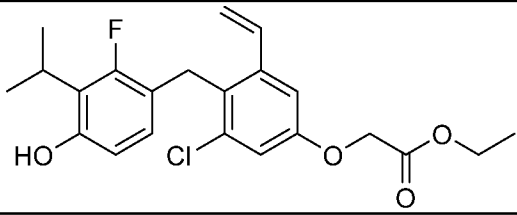
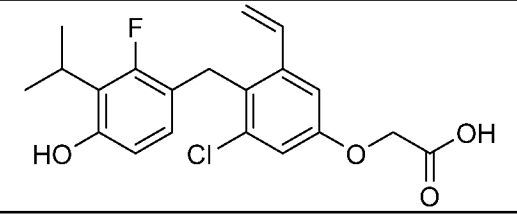
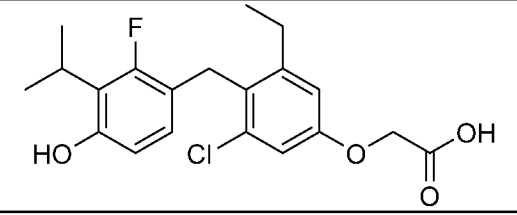
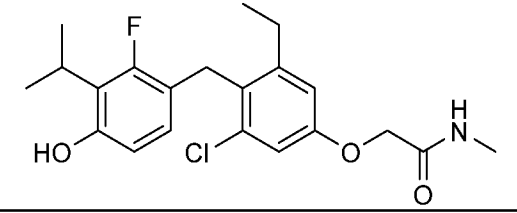
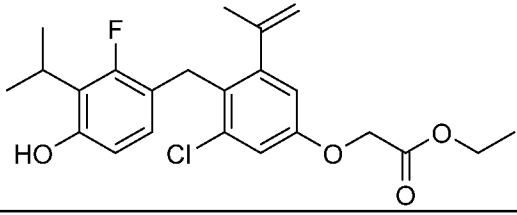
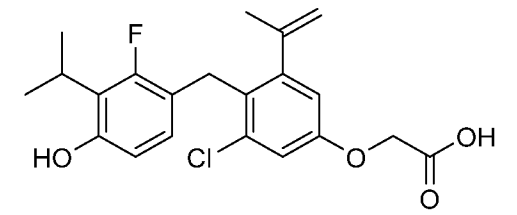
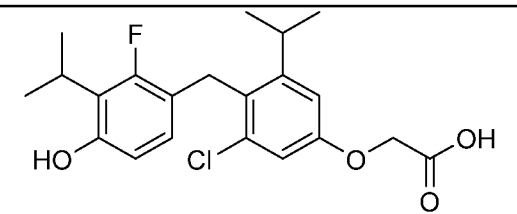
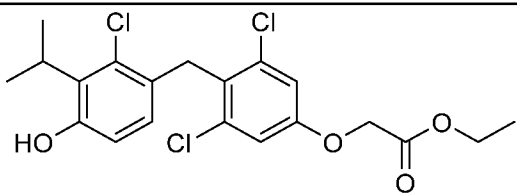
№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
4		метил-2-(4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)винил)-4-гидроксибензил)-3,5-диметилфенокси)ацетат
5		2-(4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)винил)-4-гидроксибензил)-3,5-диметилфенокси)уксусная кислота
6		2-(4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидроксибензил)-3,5-диметилфенокси)уксусная кислота
7		этил-2-(3-бром-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)ацетат
8		2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метил-5-винилфенокси)уксусная кислота
9		2-(3-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)уксусная кислота
10		2-(3-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)-N-метилацетамид

№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
11		этил-2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)феноксид)ацетат
12		2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)феноксид)уксусная кислота
13		2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-изопропил-5-метилфеноксид)уксусная кислота
14		метил-2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)феноксид)ацетат
15		2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)феноксид)уксусная кислота
16		2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)феноксид)-N-метилацетамид
17		2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)феноксид)-N,N-диметилацетамид
18		2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)феноксид)-N-этилацетамид
19		2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)феноксид)-N-этил-N-метилацетамид

№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
20		2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)феноксид)-N-(2-фторэтил)ацетамид
21		2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)феноксид)-N-метоксиацетамид
22		2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)феноксид)-N-метокси-N-метилацетамид
23		2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)феноксид)-N',N'-диметилацетогидразид
24		2-(3,5-дихлор-4-((3'-(дифторметокси)-2-фтор-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)феноксид)уксусная кислота
25		2-(3,5-дихлор-4-((2,2'-дифтор-6-гидрокси-5'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)феноксид)уксусная кислота
26		2-(3,5-дихлор-4-((5'-(дифторметокси)-2,2'-дифтор-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)феноксид)уксусная кислота
27		этил-2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-3-(4-фторбензил)-4-гидроксибензил)феноксид)ацетат

№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
28		2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-3-(4-фторбензил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусная кислота
29		2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)винил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусная кислота
30		2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусная кислота
31		этил-2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)пропил)-4-гидроксибензил)фенокси)ацетат
32		2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)пропил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусная кислота

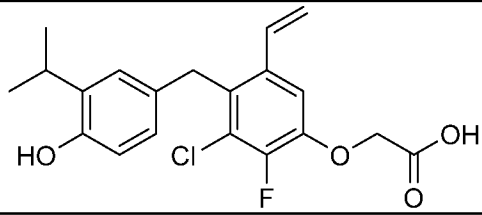
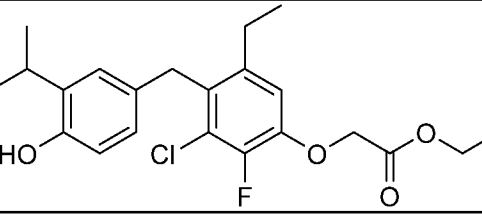
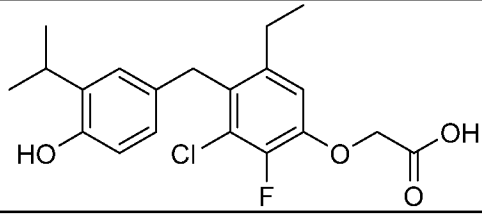
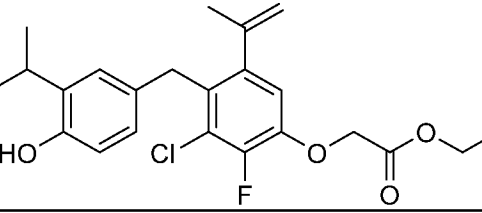
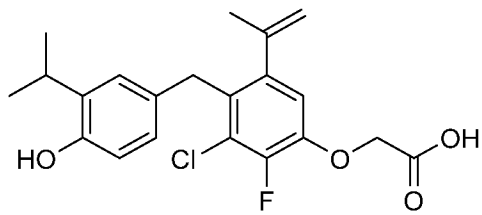
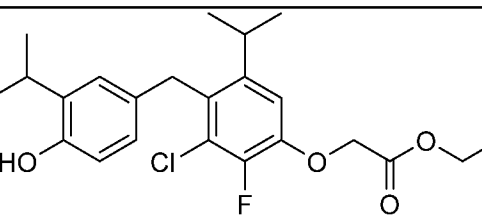
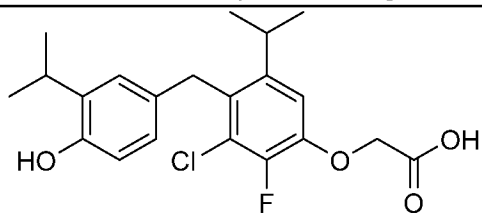
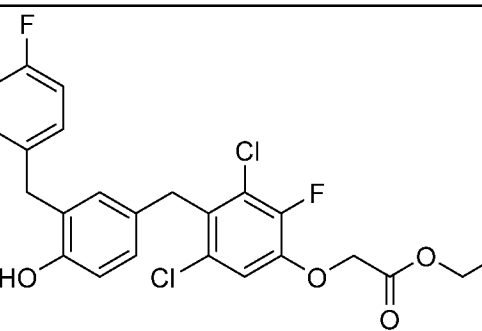
№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
33		этил-2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)бутил)-4-гидроксибензил)фенокси)ацетат
34		2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)бутил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусная кислота
35		этил-2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)ацетат
36		2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)уксусная кислота
37		2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)-N-метилацетамид
38		2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)-N,N-диметилацетамид
39		этил-2-(3-бром-5-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетат
40		2-(3-бром-5-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусная кислота

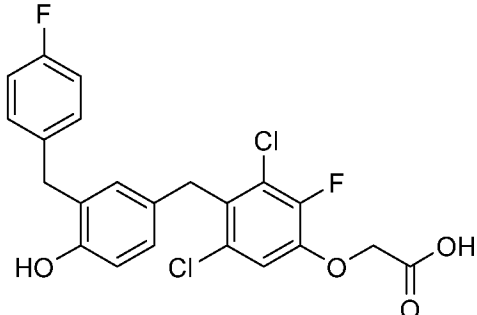
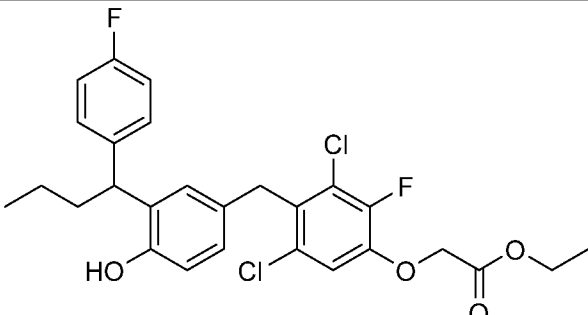
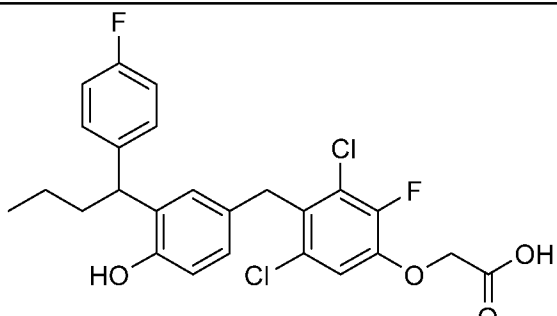
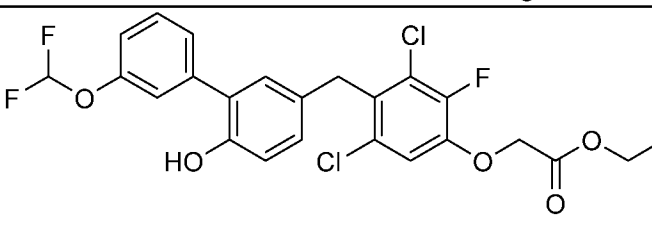
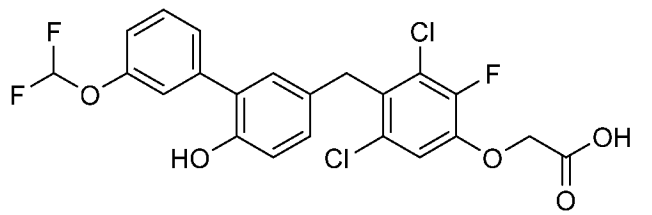
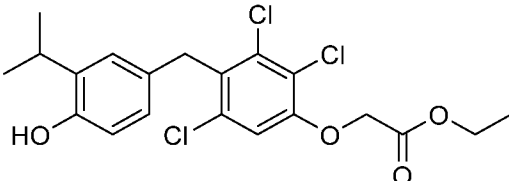
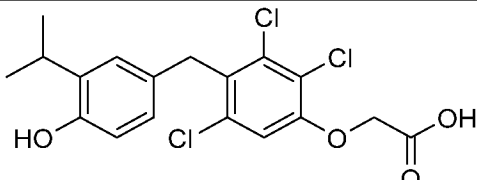
№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
41		этил-2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)ацетат
42		2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)укусная кислота
43		2-(3-хлор-5-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)укусная кислота
44		2-(3-хлор-5-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-метилацетамид
45		этил-2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)ацетат
46		2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)укусная кислота
47		2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-изопропилфенокси)укусная кислота
48		этил-2-(3,5-дихлор-4-(2-хлор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетат

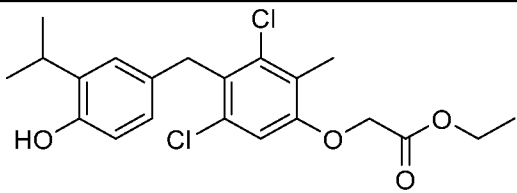
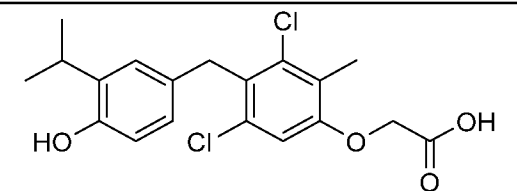
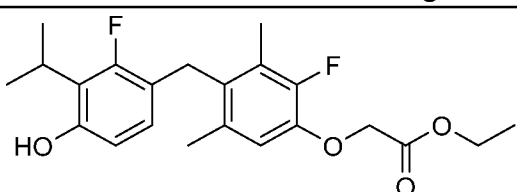
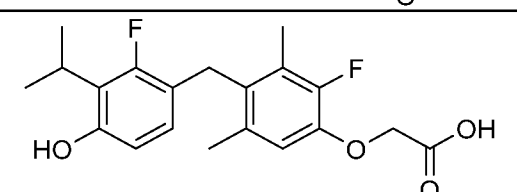
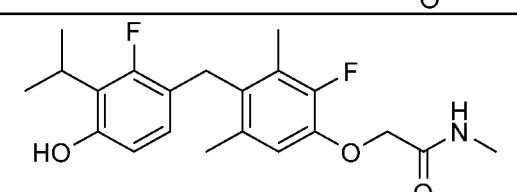
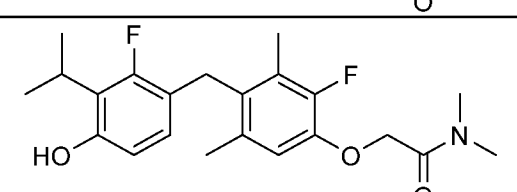
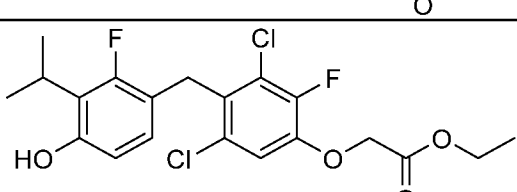
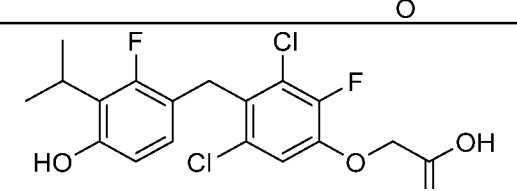
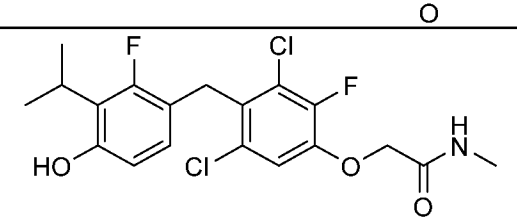
№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
49		2-(3,5-дихлор-4-(2-хлор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусная кислота
50		метил-2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-2-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)бензил)фенокси)ацетат
51		метил-2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропил-2-метилбензил)фенокси)ацетат
52		2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропил-2-метилбензил)фенокси)уксусная кислота
53		этил-2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропил-2-метоксибензил)фенокси)ацетат
54		2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропил-2-метоксибензил)фенокси)уксусная кислота
55		метил-2-(3,5-дихлор-4-(2-циано-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетат
56		2-(3,5-дихлор-4-(2-циано-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусная кислота
57		этил-2-(2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)ацетат

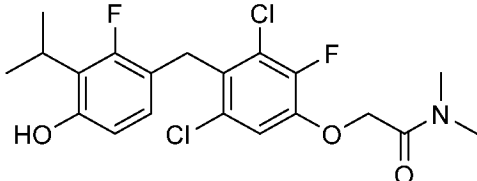
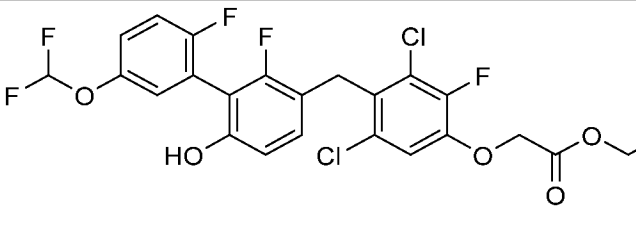
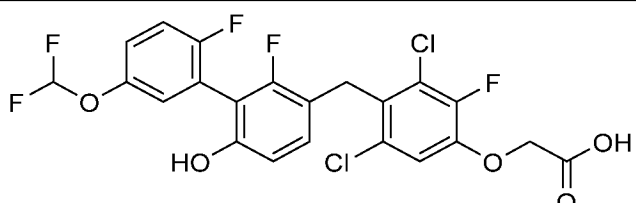
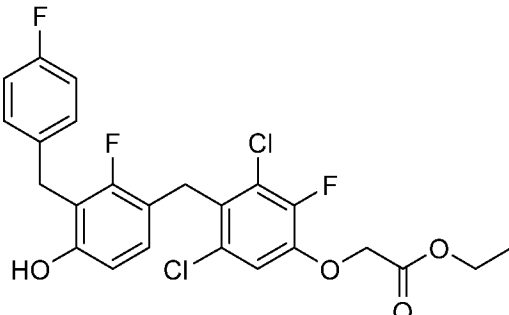
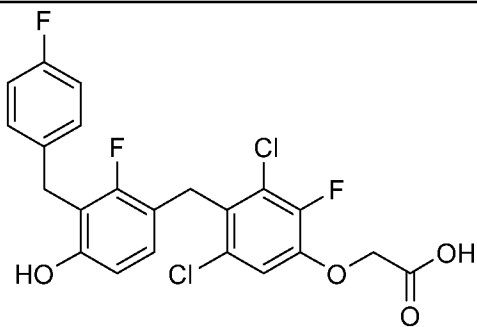
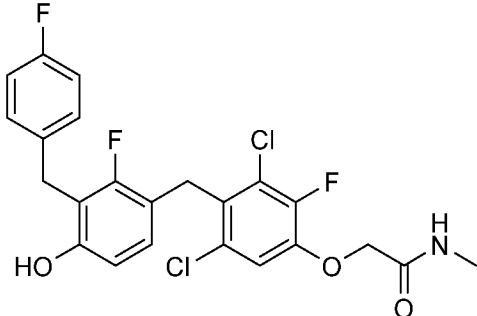
№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
58		2-(2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)уксусная кислота
59		2-(2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)-N-метилацетамид
60		2-(2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)-N,N-диметилацетамид
61		этил-2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетат
62		2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусная кислота
63		2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-метилацетамид
64		2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N,N-диметилацетамид
65		этил-2-(3-бром-5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетат
66		этил-2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-винилфенокси)ацетат

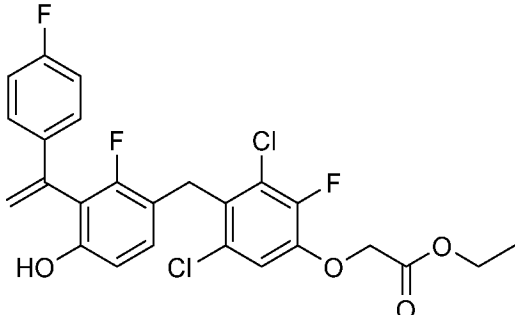
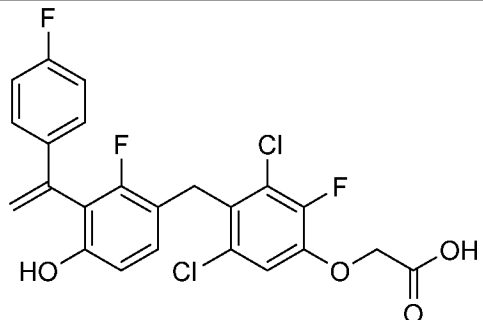
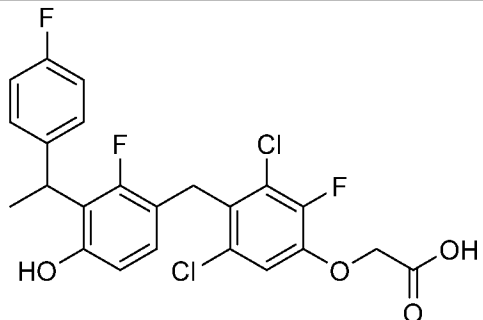
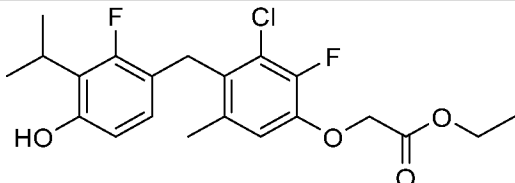
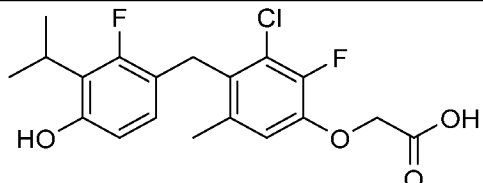
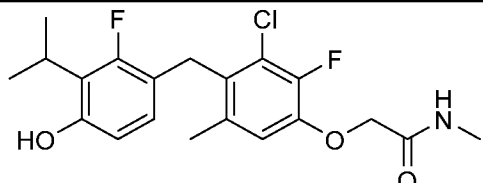
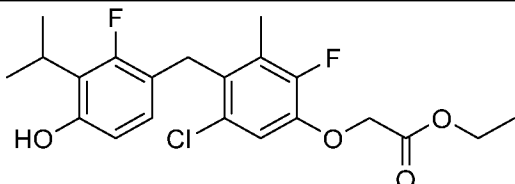
№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
67		2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-винилфенокси)уксусная кислота
68		этил-2-(5-хлор-3-этил-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетат
69		2-(5-хлор-3-этил-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусная кислота
70		этил-2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)ацетат
71		2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)уксусная кислота
72		этил-2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-изопропилфенокси)ацетат
73		2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-изопропилфенокси)уксусная кислота
74		этил-2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)ацетат

№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
75		2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)уксусная кислота
76		этил-2-(3-хлор-5-этил-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетат
77		2-(3-хлор-5-этил-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусная кислота
78		этил-2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)ацетат
79		2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)уксусная кислота
80		этил-2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-изопропилфенокси)ацетат
81		2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-изопропилфенокси)уксусная кислота
82		этил-2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(3-(4-фторбензил)-4-гидроксибензил)фенокси)ацетат

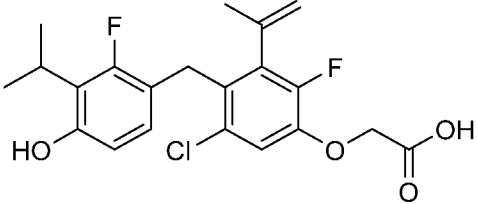
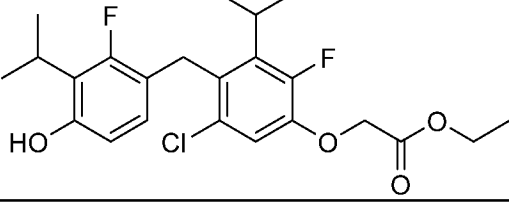
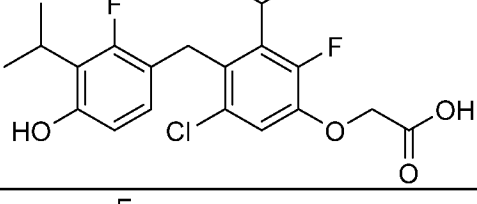
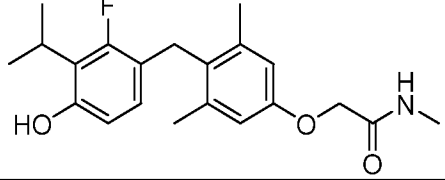
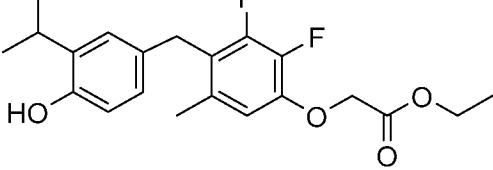
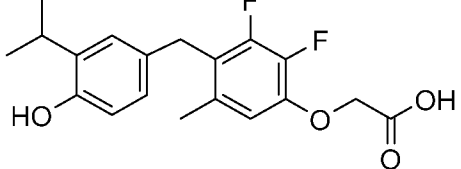
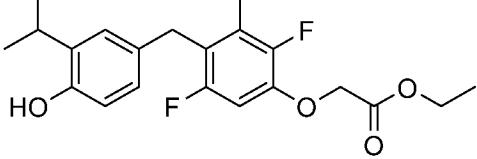
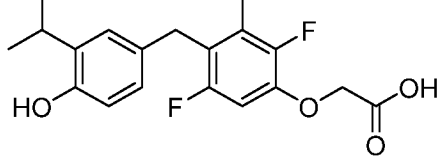
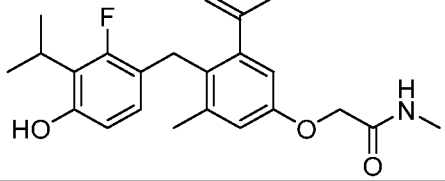
№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
83		2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(3-(4-фторбензил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусная кислота
84		этил-2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(3-(1-(4-фторфенил)бутил)-4-гидроксибензил)фенокси)ацетат
85		2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(3-(1-(4-фторфенил)бутил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусная кислота
86		этил-2-(3,5-дихлор-4-((3'-(дифторметокси)-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-2-фторфенокси)ацетат
87		2-(3,5-дихлор-4-((3'-(дифторметокси)-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-2-фторфенокси)уксусная кислота
88		этил-2-(2,3,5-трихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетат
89		2-(2,3,5-трихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусная кислота

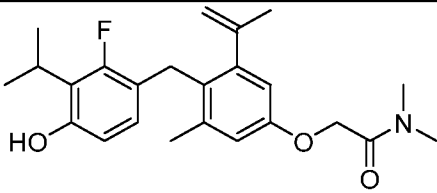
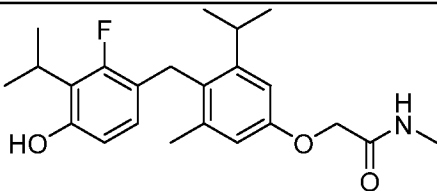
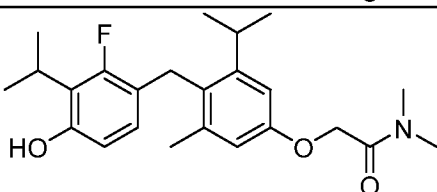
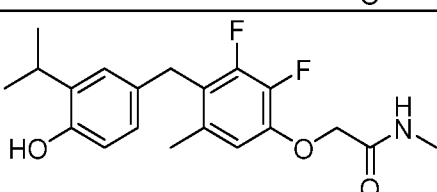
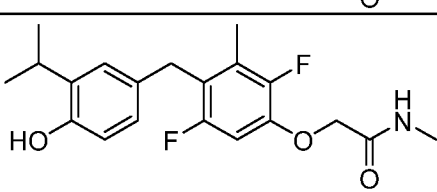
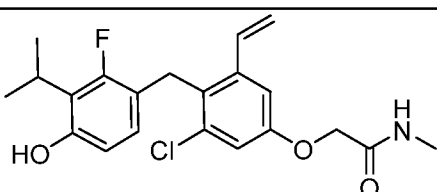
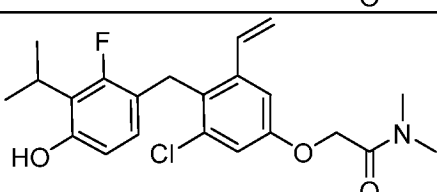
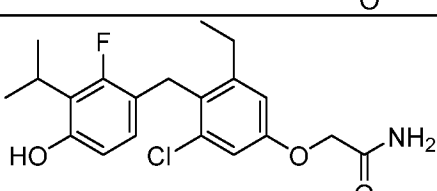
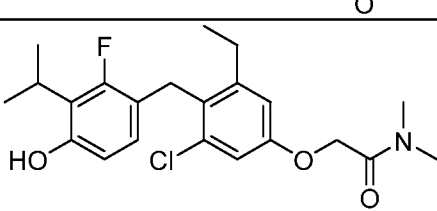
№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
90		этил-2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-2-метилфенокси)ацетат
91		2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-2-метилфенокси)уксусная кислота
92		этил-2-(2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)ацетат
93		2-(2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)уксусная кислота
94		2-(2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)-N-метилацетамид
95		2-(2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)-N,N-диметилацетамид
96		этил-2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетат
97		2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусная кислота
98		2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-метилацетамид

№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
99		2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N,N-диметилацетамид
100		этил-2-(3,5-дихлор-4-((5'-дифторметокси)-2,2'-дифтор-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-2-фторфенокси)ацетат
101		2-(3,5-дихлор-4-((5'-дифторметокси)-2,2'-дифтор-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-2-фторфенокси)уксусная кислота
102		этил-2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-3-(4-фторбензил)-4-гидроксибензил)фенокси)ацетат
103		2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-3-(4-фторбензил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусная кислота
104		2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-3-(4-фторбензил)-4-гидроксибензил)фенокси)-N-метилацетамид

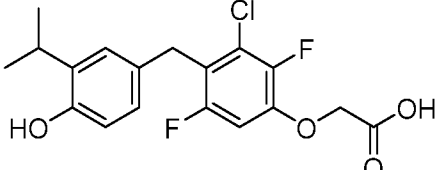
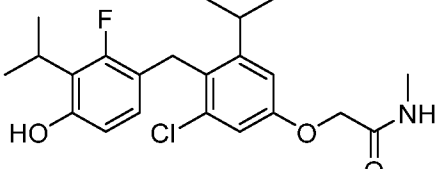
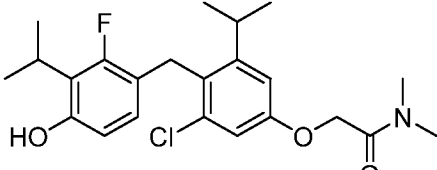
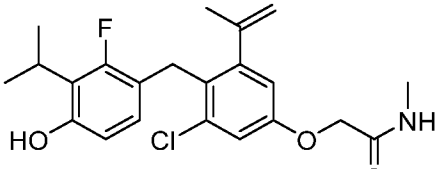
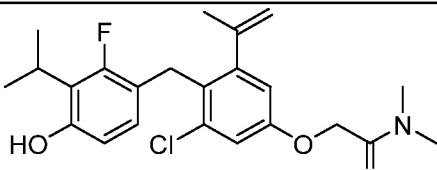
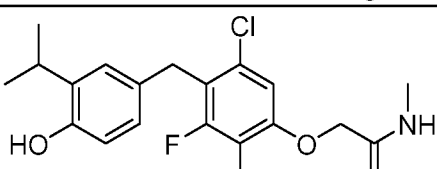
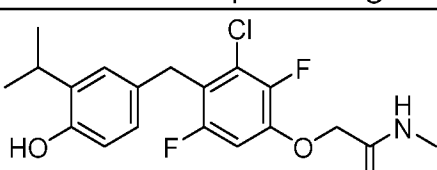
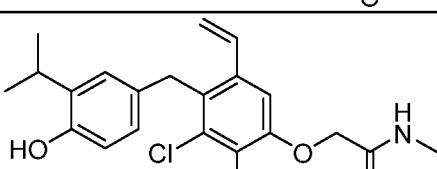
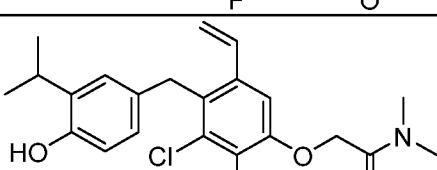
№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
105		этил-2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)винил)-4-гидроксибензил)фенокси)ацетат
106		2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)винил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусная кислота
107		2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусная кислота
108		этил-2-(3-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)ацетат
109		2-(3-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)уксусная кислота
110		2-(3-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)-N-метилацетамид
111		этил-2-(5-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)ацетат

№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
112		2-(5-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)уксусная кислота
113		2-(5-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)-N-метилацетамид
114		этил-2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)ацетат
115		2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)уксусная кислота
116		2-(3-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)-N-метилацетамид
117		этил-2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)ацетат
118		2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)уксусная кислота
119		2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)-N-метилацетамид
120		этил-2-(5-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)ацетат

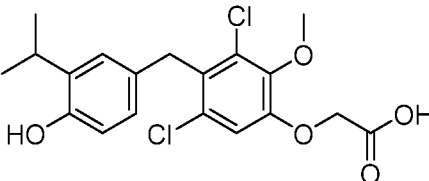
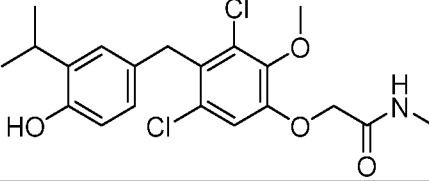
№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
121		2-(5-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)уксусная кислота
122		этил-2-(5-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-изопропилфенокси)ацетат
123		2-(5-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-изопропилфенокси)уксусная кислота
124		2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)-N-метилацетамид
125		этил-2-(2,3-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)ацетат
126		2-(2,3-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)уксусная кислота
127		этил-2-(2,5-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)ацетат
128		2-(2,5-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)уксусная кислота
129		2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)-N-метилацетамид

№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
130		2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)-N,N-диметилацетамид
131		2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-изопропил-5-метилфенокси)-N-метилацетамид
132		2-(2,3-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)-N-метилацетамид
133		2-(2,3-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)-N-метилацетамид
134		2-(2,5-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)-N-метилацетамид
135		2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)-N-метилацетамид
136		2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)-N,N-диметилацетамид
137		2-(3-хлор-5-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси) ацетамид
138		2-(3-хлор-5-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси) -N,N-диметилацетамид

№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
139		2-(3-хлор-5-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-циклопропилацетамид
140		1-(азетидин-1-ил)-2-(3-хлор-5-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)этан-1-он
141		2-(3-хлор-5-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-циклогексилацетамид
142		2-(3-хлор-5-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-(3,4-диметилизоксазол-5-ил)ацетамид
143		2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)-N-метилацетамид
144		2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетамид
145		этил-2-(5-хлор-2,3-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетат
146		2-(5-хлор-2,3-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусная кислота
147		этил-2-(3-хлор-2,5-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетат

№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
148		2-(3-хлор-2,5-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусная кислота
149		2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-изопропилфенокси)-N-метилацетамид
150		2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-изопропилфенокси)-N,N-диметилацетамид
151		2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)-N-метилацетамид
152		2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)-N,N-диметилацетамид
153		2-(5-хлор-2,3-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-метилацетамид
154		2-(3-хлор-2,5-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-метилацетамид
155		2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)-N-метилацетамид
156		2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)-N,N-диметилацетамид

№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
157		2-(3-хлор-5-этил-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-метилацетамид
158		2-(3-хлор-5-этил-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N,N-диметилацетамид
159		2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-винилфенокси)-N-метилацетамид
160		2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-винилфенокси)-N,N-диметилацетамид
161		2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)-N-этилацетамид
162		2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)-N-(2-фторэтил)ацетамид
163		2-(3,5-дихлор-2-циано-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)укусная кислота
164		2-(3,5-дихлор-2-циано-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)укусная кислота
165		этил-2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-2-метоксифенокси)ацетат

№ СОЕД.	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ
166		2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-2-метоксифенокси)уксусная кислота
167		2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-2-метоксифенокси)-N-метилацетамид

Термин «изомер», который используется в настоящем документе, распространяется на все хиральные, диастереомерные или рацемические формы структуры, если определенно не указана конкретная стереохимическая или изомерная форма. Такие соединения могут быть обогащены или разделены на оптические изомеры по отношению к любому или всем асимметричным атомам, как видно из изображений, при любой степени обогащения. Как рацемические, так и диастереомерные смеси, а также отдельные оптические изомеры могут быть синтезированы таким образом, чтобы в них практически отсутствовали соответствующие энантиомерные или диастереомерные партнеры, и все они входят в объем определенных вариантов осуществления изобретения. Изомеры, возникающие в результате присутствия хирального центра, представляют собой пару несовместимых изомеров, которые называются термином «энантиомеры». Отдельные энантиомеры чистого соединения проявляют оптическую активность, представляющую собой способность вращения плоскости плоскополяризованного света, и обозначаются R или S.

«Выделенный оптический изомер» означает соединение, которое было в значительной степени очищено от соответствующего оптического изомера (изомеров) той же формулы. Например, выделенный изомер может иметь чистоту, составляющую приблизительно по меньшей мере 80%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 85% по массе. В других вариантах осуществления выделенный изомер имеет чистоту, составляющую по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% по массе.

«Практически энантиомерно или диастереомерно чистый» означает уровень энантиомерного или диастереомерного обогащения одного энантиомера по отношению к другому энантиомеру или диастереомеру, который составляет по меньшей мере

приблизительно 80% и, в частности, составляет более чем 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9%.

Термины «рацемат» и «рацемическая смесь» означают смесь двух энантиомеров в равных количествах. Рацемат обозначен «(±)», потому что он является оптически неактивным (т. е. не будет вращать плоскополяризованный свет в каком-либо направлении, поскольку входящие в его состав энантиомеры компенсируют друг друга). Все соединения, в которых звездочкой (*) отмечен третичный или четвертичный атом углерода, представляют собой оптически активные изомеры, которые могут быть очищены от соответствующего рацемата и/или получены посредством соответствующего хирального синтеза.

«Гидрат» представляет собой соединение, которое существует в сочетании с молекулами воды. В этом сочетании вода может присутствовать в стехиометрических количествах, образуя моногидрат или дигидрат, или вода может присутствовать в нестехиометрических количествах. Используемый в настоящем документе термин «гидрат» относится к твердой форме, то есть, хотя соединение в водном растворе может быть гидратировано, на него не распространяется термин «гидрат», который используется в настоящем документе.

«Сольват» аналогичен гидрату, за исключением того, что в нем содержится растворитель, который не представляет собой воду. Например, метанол или этанол могут образовывать «алкоголят», который также может быть стехиометрическим или нестехиометрическим. Используемый в настоящем документе термин «сольват» относится к твердой форме; то есть, хотя соединение, растворенное в растворителе, может быть сольватировано, на него не распространяется термин «сольват», который используется в настоящем документе.

«Изотоп» означает атомы, содержащие одинаковое число протонов, но различное число нейтронов, и изотоп соединения формулы (I) означает любое такое соединение, в котором один или более атомов замещены изотопом этого атома. Например, углерод-12, наиболее распространенный изотоп углерода, содержит шесть протонов и шесть нейтронов, тогда как в то время как углерод-13 содержит шесть протонов и семь нейтронов, а углерод-14 содержит шесть протонов и восемь нейтронов. Водород имеет стабильный изотоп дейтерий (один протон и один нейтрон) и нестабильный изотоп тритий (один протон и два нейтрона). Хотя фтор имеет несколько изотопов, фтор-19 является наиболее долгоживущим. Таким образом, изотоп соединения, имеющего структуру формулы (I), представляет собой, но не ограничивается ими, соединения формулы (I), в которых один или более атомов углерода-12 замещены атомами углерода-13 и/или

углерода-14, один или более атомов водорода замещены атомами дейтерия и/или трития, и/или один или более атомов фтора замещены атомами фтора-19.

«Соль» обычно означает органическое соединение, такое как карбоновая кислота или амин, присутствующее в ионной форме в сочетании с противоионом. Например, соли, образованные кислотами в соответствующей анионной форме и катионами, называются термином «соли присоединения кислоты». И наоборот, соли, образованные основаниями в катионной форме и анионами, называются термином «соль присоединения основания».

Термин «фармацевтически приемлемый» означает вещество, одобренное для потребления человеком и обычно нетоксичное. Например, термин «фармацевтически приемлемая соль» означает нетоксичные неорганические или органические соли присоединения кислот и/или оснований; см., например, работу Lit et al., «Выбор солей для основных лекарственных средств», *Int. J. Pharm.*, 1986, 33, 201-201, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований соединений согласно настоящему изобретению представляют собой, например, соли металлов, в том числе соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов и переходных металлов, такие как, например, соли кальция, магния, калия, натрия и цинка. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований представляют собой органические соли, полученные из основных аминов, таких как, например, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин (N-метилглюкамин), трометамин (трис-гидроксиметилметиламин) и прокаин.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть получены из неорганической кислоты или из органической кислоты. Примерные неорганические кислоты представляют собой хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, азотная, угольная, серная и фосфорная кислоты. В качестве подходящих органических кислот могут быть выбраны классы органических кислот, в том числе алифатические, циклоалифатические, ароматические, ароматически-алифатические, гетероциклические, карбоновые и сульфоновые кислоты, примеры которых представляют собой муравьиная, уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, глюконовая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, глюкуроновая, малеиновая, фумаровая, пировиноградная, аспарагиновая, глутаминовая, бензойная, антралиловая, 4-гидроксibenзойная, фенилуксусная, миндальная, гиппуровая, малоновая, щавелевая, эмбоновая (памовая), метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, пантотеновая, трифторметансульфоновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, п-

толуолсульфоновая, сульфаниловая, циклогексиламиносульфоновая, стеариновая, альгиновая, β -гидроксимасляная, салициловая, галактаровая и галактуроновая кислоты.

Хотя фармацевтически неприемлемые соли обычно не используются в качестве лекарственных средств, такие соли могут быть использованы, например, в качестве промежуточных соединений в синтезе соединений, имеющих структуру формулы I, например, при их очистке методом перекристаллизации.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, с которым сочетается по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. Например, активное соединение обычно смешивают с носителем, или разбавляют носителем, или заключают в носитель, который может присутствовать в форме ампулы, капсулы, пакетика, бумаги или другого контейнера. Когда активное соединение смешивают с носителем, или когда носитель служит в качестве разбавителя, он может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который действует как носитель, вспомогательное вещество или среда для активного соединения. Активное соединение может быть адсорбировано на гранулированном твердом носителе, например, содержащемся в пакетике. Некоторые примеры подходящих носителей представляют собой вода, растворы солей, спирты, полиэтиленгликоли, полигидроксиэтоксилированное касторовое масло, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактоза, сульфат кальция, сахароза, декстрин, карбонат магния, сахар, циклодекстрин, амилоза, стеарат магния, тальк, желатин, агар-агар, пектин, аравийская камедь, стеариновая кислота или простые низшие алкиловые эфиры целлюлозы, кремниевая кислота, жирные кислоты, амины жирных кислот, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры пентаэритрита и жирных кислот, полиоксиэтилен, гидроксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон. Аналогичным образом, носитель или разбавитель может представлять собой любой известный в данной области материал, обеспечивающий пролонгированное высвобождение, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, присутствующий индивидуально или в смеси с воском.

При использовании в настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую один или более соединений, которые описаны в настоящем документе, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, с которыми сочетается фармацевтически приемлемый носитель, который может также содержать другие добавки, и композиция может быть изготовлена или продана с разрешения государственного

регулирующего ведомства в качестве части терапевтической схемы лечения заболевания у млекопитающего. Фармацевтические композиции могут быть предназначены, например, для перорального введения в виде стандартной лекарственной формы (такой как, например, таблетка, капсула, таблетка в форме капсулы, желатиновая капсула или сироп); для местного применения (например, в виде крема, геля, лосьона или мази); для внутривенного введения (например, в виде стерильного раствора, не содержащего частиц эмболов, и в системе растворителей, пригодной для внутривенного введения); или в любой другой композиции, описанной настоящем документе. Традиционные процедуры и ингредиенты для выбора и изготовления подходящих композиций описывают, например, работа Remington «Фармацевтическая наука и практика», 21 издание, редактор Gennago, издательство Lippencott Williams & Wilkins (2005), а также Национальный формуляр Фармакопеи США USP 36 NF31, опубликованный в 2013 году.

При использовании в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает любой ингредиент, который не представляет собой описанные соединения, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль (например, носитель, способный суспендировать или растворять активное соединение) и проявляет свойства отсутствия токсичности и воспаления в отношении пациента. В качестве вспомогательных веществ могут присутствовать, например, антиадгезивы, антиоксиданты, связующие вещества, покрытия, компрессионные добавки, разрыхлители, красящие вещества (красители), смягчающие средства, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или покрытия, ароматизаторы, вкусовые добавки, усиливающие скольжение вещества (усилители текучести), смазочные материалы, консерванты, печатные краски, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие вещества, подсластители или гидратационная вода. Примерные вспомогательные вещества представляют собой, но без ограничения, бутилированный гидрокситолуол (БНТ), карбонат кальция, фосфат кальция (двухосновный), стеарат кальция, кроскармеллоза, сшитый поливинилпирролидон, лимонная кислота, кросповидон, цистеин, этилцеллюлоза, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, лактоза, стеарат магния, мальтит, маннит, метионин, метилцеллюлоза, метилпарабен, микрокристаллическая целлюлоза, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, предварительно желатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, цитрат натрия, крахмалгликолят натрия, сорбит, крахмал (кукурузный), стеариновая кислота, стеариновая кислота, сахароза, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

Композиции могут быть смешаны со вспомогательными веществами, которые не реагируют неблагоприятным образом с активными соединениями. Такие добавки могут представлять собой смачивающие вещества, эмульгаторы и суспендирующие вещества, соли для воздействия на осмотическое давление, буферные растворы и/или красящие вещества, консерванты, подсластители или ароматизаторы. Кроме того, композиции могут быть стерилизованными, если это желательно.

Путь введения может представлять собой любой путь, который обеспечивает эффективную доставку активного соединения согласно настоящему изобретению к соответствующему или желательному месту действия, такой как пероральный, назальный, легочный, трансбуккальный, подкожный, внутрикожный, трансдермальный или парентеральный, включая внутривенный, подкожный и/или внутримышечный пути. Согласно одному варианту осуществления путь введения является пероральным.

Лекарственные формы могут быть введены один раз в сутки или более одного раза в сутки, например два или три раза в сутки. В качестве альтернативы, лекарственные формы могут быть введены реже, чем ежедневно, например, через день или еженедельно, если это будет сочтено целесообразным лечащим врачом или предписано информацией о назначении лекарственного средства. Режимы дозирования представляют собой, например, титрование дозы в той степени, в которой это необходимо или целесообразно для показаний к лечению, что позволяет организму пациента адаптироваться к лечению, сократить до минимума или предотвратить нежелательные побочные эффекты, связанные с лечением, и/или довести до максимума терапевтическое действие соединений согласно настоящему изобретению. Другие лекарственные формы представляют собой формы с пролонгированным или регулируемым высвобождением. Подходящие режимы дозирования и/или формы представляют собой режимы или формы, которые описаны, например, в последнем издании руководства «Настольный справочник врача», включенного в настоящий документ посредством ссылки.

Согласно другому варианту осуществления предложены способы изготовления композиции с применением соединения, описанного в настоящем документе, включающие объединение соединения согласно настоящему изобретению с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель является подходящим для перорального введения. Согласно некоторым таким вариантам осуществления способы могут дополнительно включать стадию превращения композиции в таблетку или капсулу. Согласно другим вариантам осуществления фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель является подходящим для парентерального

введения. Согласно некоторым таким вариантам осуществления способы дополнительно включают стадию лиофилизации композиции с получением лиофилизированного препарата.

Согласно другому варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего нейродегенеративное заболевание, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I) или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции. Согласно одному варианту осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание. Согласно другому варианту осуществления демиелинизирующее заболевание представляет собой хроническое демиелинизирующее заболевание. Согласно следующему варианту осуществления демиелинизирующее заболевание представляет собой или связанное с X-хромосомой генетическое расстройство, лейкодистрофию, деменцию, таупатию или ишемический инсульт, или связано с ними. Согласно другому варианту осуществления демиелинизирующее заболевание представляет собой болезнь Рефсума у взрослых, болезнь Александра, болезнь Альцгеймера, концентрический склероз Бало, болезнь Канавана, центральный понтинный миелолиз (CPM), церебральный паралич, церебросухожильный ксантоматоз, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIPD), синдром Девика, диффузный миелинокластический склероз, энцефаломиелит, идиопатическое воспалительное демиелинизирующее заболевание (IPDD), болезнь Рефсума у детей, болезнь Краббе, наследственную оптическую нейропатию Лебера, рассеянный склероз Марбурга, болезнь Маркиафавы-Биньями, метахроматическую лейкодистрофию, мультифокальную двигательную нейропатию, парапротеинемическую демиелинизирующую полинейропатию, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, перонеальную мышечную атрофию, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, поперечный миелит, тропический спастический парапарез, болезнь ван дер Кнаапа или синдром Цельвегера, или связано с ними. Согласно одному варианту осуществления демиелинизирующее заболевание представляет собой рассеянный склероз, дефицит MCT8, связанную с X-хромосомой адренолейкодистрофию (ALD), амиотрофический боковой склероз (ALS), болезнь Альцгеймера, лобно-височную деменцию или лакунарный инсульт, или связано с ними.

При использовании в настоящем документе термин «нейродегенеративное заболевание» означает заболевание любого типа, которое характеризуется прогрессирующим ухудшением состояния нервной системы.

При использовании в настоящем документе термин «демиелинизирующее заболевание» означает любое заболевание или медицинское состояние нервной системы, при котором миелин поврежден или потерян, или при котором происходит нарушение роста или развития миелиновой оболочки. Демиелинизация подавляет проведение сигналов в пораженных нервах, вызывая нарушение чувствительности, движения, познания или других функций, в которых принимают участие нервы. Демиелинизирующие заболевания имеют ряд различных причин и могут быть наследственными или приобретенными. В ряде случаев демиелинизирующее заболевание вызвано возбудителем инфекции, аутоиммунной реакцией, токсическим веществом или травматическим повреждением. В других случаях демиелинизирующее заболевание вызвано неизвестной причиной, представляя собой «идиопатическое заболевание», или развивается вследствие сочетания факторов.

При использовании в настоящем документе термин «лейкодистрофия» означает группу заболеваний, которые воздействуют на рост или развитие миелиновой оболочки.

При использовании в настоящем документе термин «лейкоэнцефалопатия» означает любое заболевание из группы заболеваний, которые воздействуют на белое вещество головного мозга; этот термин может означать, в частности, несколько заболеваний, в том числе, например, такие как «лейкоэнцефалопатия с исчезновением белого вещества» и «токсическая лейкоэнцефалопатия». Лейкоэнцефалопатии представляют собой заболевания, подобные лейкодистрофии.

При использовании в настоящем документе термин «таупатия» означает связанные с белком тау нарушения или состояния, например, такие как болезнь Альцгеймера (AD), прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), кортикобазальная дегенерация (CBD), болезнь Пика (PiD), заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен (AGD), лобно-височная деменция и паркинсонизм, связанный с хромосомой 17 (FTDP-17), болезнь Паркинсона, инсульт, травматическое поражение головного мозга, умеренное когнитивное расстройство и подобные заболевания.

При использовании в настоящем документе термины «рассеянный склероз» и «MS» означают медленно прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, характеризующееся диссеминированными очагами демиелинизации в головном и спинном мозге, приводящее к множественным и разнообразным неврологическим симптомам и признакам, обычно с ремиссиями и обострениями. Причина рассеянного склероза неизвестна, но подозревается иммунологическая аномалия. Повышенная семейная заболеваемость предполагает генетическую предрасположенность, и женщины болеют несколько чаще, чем мужчины. Симптомы рассеянного склероза представляют

собой слабость, нарушение координации, парестезии, нарушения речи и зрения, чаще всего двоение в глазах. Более конкретные признаки и симптомы зависят от локализации поражений, тяжести и деструктивности воспалительного и склеротического процессов. Рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (RRMS) представляет собой клиническое течение рассеянного склероза, характеризующееся четко выраженными острыми приступами с полным или частичным выздоровлением и отсутствием прогрессирования заболевания между приступами. Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (SPMS) представляет собой клиническое течение рассеянного склероза, которое первоначально является рецидивирующе-ремиттирующим, а затем становится прогрессирующим с различной скоростью, возможно, со случайными рецидивами и незначительной ремиссией. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз (PPMS) первоначально проявляется в прогрессирующей форме. Клинически изолированный синдром представляет собой первый неврологический эпизод, вызванный воспалением/демиелинизацией в одном или более участках центральной нервной системы. Прогрессивно-рецидивирующий рассеянный склероз (PRMS) представляет собой редкую форму рассеянного склероза (приблизительно 5% случаев), которую характеризует неуклонно ухудшение заболевания с самого начала, с острыми рецидивами, но без ремиссий.

Согласно следующему варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего связанное с X-хромосомой генетическое расстройство, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции. Согласно одному варианту осуществления связанное с X-хромосомой генетическое расстройство представляет собой дефицит MCT8 или связанную с X-хромосомой адренолейкодистрофию (ALD).

Согласно другому варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего лейкодистрофию, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции. Согласно одному варианту осуществления лейкодистрофия представляет собой адренолейкодистрофию (ALD), адреномиелонейропатию (AMN), церебральную форму адренолейкодистрофии (сALD), метакроматическую лейкодистрофию (MLD), болезнь Канавана или болезнь Краббе (глобоидную лейкодистрофию). При использовании в

настоящем документе термин «адреномиелонейропатия» или «AMN» означает вариант связанной с X-хромосомой адренолейкодистрофии у взрослых, который характеризуется мутацией гена ABCD1, в результате чего нарушается функция пероксисом с накоплением жирных кислот с очень длинной цепью (VLCFA) и демиелинизацией

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего таупатию, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции. Согласно одному варианту осуществления таупатия представляет собой болезнь Альцгеймера, лобно-височную деменцию, первичную возрастную таупатию (PART), болезнь Пика или лобно-височную деменцию и паркинсонизм, связанный с хромосомой 17 (FTDP-17).

Согласно следующему варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего ишемический инсульт, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции. Согласно одному варианту осуществления ишемический инсульт представляет собой лакунарный инсульт (также называется термином «лакунарный инфаркт»). Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения этот способ используют для лечения субъекта, страдающего от синдрома лакунарного инсульта (LACS).

Согласно другому варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего болезнь Рефсума у взрослых, болезнь Рефсума у детей, болезнь Александера, болезнь Альцгеймера, концентрический склероз Бало, болезнь Канавана, центральный понтинный миелолиз (CPM), церебральный паралич, церебросухожильный ксантоматоз, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), синдром Девика, диффузный миелинокластический склероз, энцефаломиелит, идиопатическое воспалительное демиелинизирующее заболевание (IDD), болезнь Краббе, наследственную оптическую нейропатию Лебера, лейкодистрофии, рассеянный склероз Марбурга, болезнь Маркиафавы-Биньями, метахроматическую лейкодистрофию (MLD), мультифокальную двигательную нейропатию (MMN), рассеянный склероз (MS), парапротеинемическую демиелинизирующую полинейропатию, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера (PMD), прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (PML), тропический спастический парапарез (TSP), связанную с X-хромосомой адренолейкодистрофию (X-ALD), апраксию открытия век (ALO) или связанную с X-

хромосомой ALO, или синдром Цельвегера, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции.

Согласно одному варианту осуществления демиелинизирующее заболевание представляет собой рассеянный склероз. Согласно другому варианту осуществления демиелинизирующее заболевание представляет собой связанную с X-хромосомой аденолейкодистрофию (ALD).

Согласно другому варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего амиотрофический боковой склероз (ALS), причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции. Согласно одному варианту осуществления ALS представляет собой спорадический или семейный ALS, или ALS с мутацией супероксиддисмутазы-1.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего медицинское состояние, связанное с увеличением активности TGF- β , причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции. Согласно одному варианту осуществления медицинское состояние, связанное с увеличением активности TGF- β , представляет собой фиброзирующее заболевание. Согласно другому варианту осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой или неалкогольный стеатогепатит (NASH), идиопатический легочный фиброз (IPF), системную склеродермию или синдром Альпорта, или связано с ними. При использовании в настоящем документе термин «синдром Альпорта» означает наследственное заболевание, вызванное мутациями в генах коллагеновой сети $\alpha3(\text{IV})$, в результате чего возникают структурные дефекты базальной мембраны клубочков (GBM) на ранних стадиях развития, что впоследствии приводит к разрушению фильтрационного барьера, развитию почечного фиброза и почечной недостаточности.

При использовании в настоящем документе термин «фиброзирующее заболевание» означает состояние, заболевание или нарушение, которое поддается лечению посредством введением соединения, обладающего антифиброзной активностью. Фиброзирующие заболевания представляют собой, но не ограничиваются ими, легочный фиброз, в том

числе идиопатический легочный фиброз (IPF) и легочный фиброз известной этиологии, фиброз печени и почечный фиброз. Другие иллюстративные фиброзирующие заболевания представляют собой скелетно-мышечный фиброз, сердечный фиброз, послеоперационные спайки, склеродермию, глаукому и поражения кожи, такие как келоидные рубцы.

Согласно другому варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего NASH, NAFLD, NAFLD с гиперлипидемией, алкогольное заболевание печени/алкогольный стеатогепатит, фиброз печени, связанный с вирусной инфекцией (HBV, HCV), фиброз, связанный с холестатическими заболеваниями (первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит), (семейную) гиперхолестеринемию, дислипидемию, генетические липидные нарушения, цирроз, вызванный алкоголем фиброз, гемохроматоз, болезни накопления гликогена, дефицит альфа-антитрипсина, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, синдром Криглера-Найяра, дефицит лизосомной кислой липазы, заболевание печени при кистозном фиброзе, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции.

Согласно другому варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего синдром Альпорта, диабетическую нефропатию, фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), фиброз, связанный с нефропатией IgA, хронические почечные заболевания (CKD), связанные с ВИЧ CKD после острых почечных нарушений (AKI), вызванные химиотерапией CKD, Связанные с нефротоксичными средствами CKD, нефрогенный системный фиброз, тубулоинтерстициальный фиброз, гломерулосклероз или поликистозное почечное заболевание (PKD), причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции.

Согласно другому варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего интерстициальный легочный фиброз (IPF), интерстициальное легочное заболевание (ILD), легочный фиброз, легочный фиброз, с которым связаны аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, склеродермия или синдром Шегрена, связанный с астмой легочный фиброз, вызванный COPD, асбестом или диоксидом кремния легочный фиброз (PF), силикоз, респираторный бронхиолит, идиопатические интерстициальные пневмонии (ИП), идиопатическую неспецифическую интерстициальную пневмонию, респираторное бронхиолитическое интерстициальное

легочное заболевание, десквамативную интерстициальную пневмонию, острую интерстициальную пневмонию, редкие идиопатические интерстициальные пневмонии (ИП): идиопатические лимфоидные интерстициальные пневмонии, идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз, неклассифицируемые идиопатические интерстициальные пневмонии, гиперчувствительный пневмонит, вызванное излучением поражение легких, прогрессивный массивный фиброз - пневмокониоз, бронхоэктаз, биссиноз, хроническое респираторное заболевание, хроническое обструктивное легочное заболевание (COPD), эмфизему, легочную артериальную гипертензию (РАН), или кистозный фиброз, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции.

Согласно другому варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего склеродермию/системный склероз, болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD), гипертрофические рубцы, келоидные рубцы, нефрогенный системный фиброз, кожно-печеночная порфирия, рестриктивную дермопатию, контрактуру Дюпюитрена, кожный фиброз, нефрогенный системный фиброз/нефрогенную фиброзирующую дерматопатию, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседему, эозинофильный фасциит, фиброз, вызванный воздействием химических или физических средств, вызванный GvHD фиброз, склередему взрослых, липодерматосклероз или прогероидные нарушения (прогерия, акрогерия, синдром Вернера), причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции.

Согласно другому варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего атриальный фиброз, эндомиокардиальный фиброз, кардиальный фиброз, атеросклероз, рестеноз или артрофиброз, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции.

Согласно другому варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего медиастинальный фиброз, миелофиброз, миелофиброз, которому предшествует полицитемия вера, или постэссенциальная тромбоцитопения, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего

структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции.

Согласно другому варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего болезнь Крона, ретроперитонеальный фиброз, кишечный фиброз, фиброз при воспалительном заболевании кишечника, язвенный колит, желудочно-кишечный фиброз вследствие кистозного фиброза или панкреатический фиброз вследствие панкреатита, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции.

Согласно другому варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего эндометриальный фиброз, маточные фиброиды, или болезнь Пейрони, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции.

Согласно другому варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего макулярную дегенерацию, диабетическую ретинопатию, ретинальные фиброваскулярные заболевания или витреальную ретинопатию, причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции.

Согласно другому варианту осуществления предложен способ лечения субъекта, имеющего рубцы, связанные с травмой (послеоперационные осложнения, вызванный химиотерапевтическими средствами фиброз, вызванный излучением фиброз), причем способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или соответствующего фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или соответствующей фармацевтической композиции.

При использовании в настоящем документе термин «введение» означает предоставление соединения, пролекарственного соединения или фармацевтической композиции, содержащей соединение или пролекарственное соединение согласно описанию в настоящем документе. Соединение или композиция могут быть введены

субъекту другим лицом или могут быть введены субъектом самостоятельно. Неограничительные примерные пути введения представляют собой пероральный, парентеральный (например, внутривенный) или местный.

При использовании в настоящем документе термин «лечение» означает вмешательство, улучшающее признаки или симптомы заболевания или патологического состояния. При использовании в настоящем документе термины «лечение», «лечить» и «лечащий» в отношении заболевания, патологического состояния или симптома также относятся к любому наблюдаемому благоприятному эффекту лечения. Положительный эффект может быть подтвержден, например, задержкой появления клинических симптомов заболевания у восприимчивого субъекта, уменьшением тяжести некоторых или всех клинических симптомов заболевания, замедленным прогрессированием заболевания, снижением число рецидивов заболевания, улучшение общего состояния здоровья или самочувствия субъекта или другие параметры, хорошо известные в данной области, которые являются специфическими для конкретного заболевания. Профилактическое лечение представляет собой лечение, назначаемое субъекту, у которого не проявляются признаки заболевания, или проявляются только ранние признаки, с целью снижения риска развития патологии. Терапевтическое лечение представляет собой лечение, проводимое субъекту после того, как развились признаки и симптомы заболевания.

При использовании в настоящем документе термин означает животное (например, млекопитающее, такое как человек). Субъект, подлежащим лечению с применением способов, которые описаны в настоящем документе, может представлять собой субъекта, у которого диагностировано нейродегенеративное заболевание, включающее демиелинизацию, недостаточную миелинизацию или недоразвитие миелиновой оболочки, например, субъекта, у которого диагностирован рассеянный склероз или церебральный паралич, или субъекта, подверженного риску развития состояния. Диагностика может быть проведена с применением любого способа или оборудования, известного в данной области техники. Специалистам в данной области следует понимать, что субъект, подлежащий лечению в соответствии с настоящим изобретением, мог пройти стандартные обследования или мог быть идентифицирован без обследования как подверженный риску из-за наличия одного или более факторов риска, связанных с заболеванием или состоянием.

При использовании в настоящем документе термин «эффективное количество» означает количество указанного средства, которое является достаточным для достижения желательного эффекта у субъекта, проходящего лечение с применением данного средства.

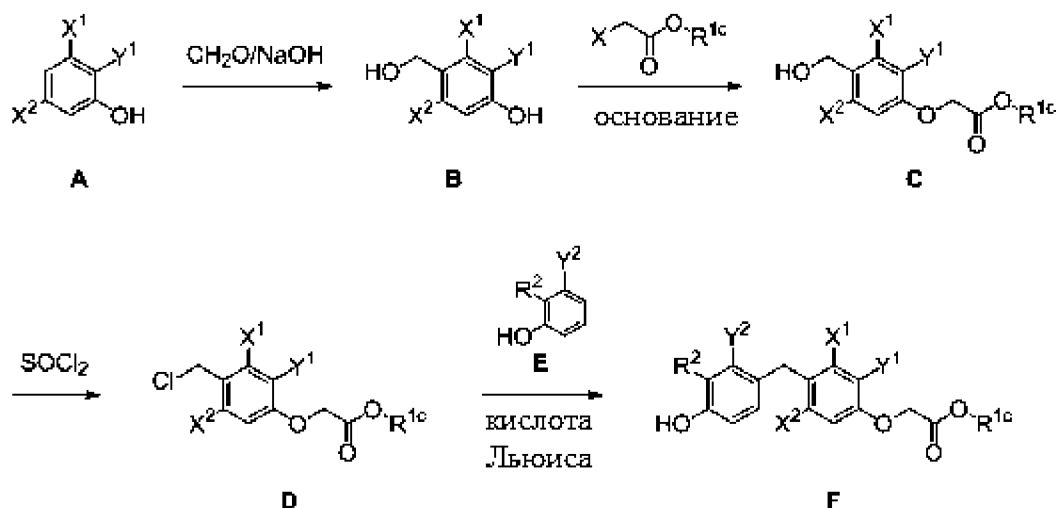
В идеальном случае эффективное количество агента представляет собой количество, достаточное для ингибирования или лечения заболевания без создания существенной токсичности для субъекта. Эффективное количество средства будет зависеть от субъекта, проходящего лечение, тяжести заболевания и способа введения фармацевтической композиции. Способы определения эффективного количества раскрытого соединения, достаточного для достижения желательного эффекта у субъекта, будут понятны специалистам в данной области техники в свете этого настоящего раскрытия.

При использовании в настоящем документе термин «хронический» означает медицинское нарушение или состояние, которое не прекращается с течением времени или часто повторяется.

Соединения, имеющие структуру формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) и (VIII), могут быть синтезированы с применением стандартных способов синтеза, известных специалистам в данной области. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением соответствующим образом модифицированных синтетических процедур, изложенных в документах WO 2014/178892, WO 2014/178931, WO 2016/134292, WO 2017/201320, WO 2018/032012, а также на приведенных ниже схемах 1-7.

Для этой цели реакции, процессы и способы синтеза, которые описанные в настоящем документе, не ограничиваются конкретными условиями, которые описаны в следующем экспериментальном разделе, а скорее предназначены в качестве руководства для соответствующих специалистов в данной области техники. Например, реакции могут быть проведены с применением любого подходящего растворителя или других реагентов для осуществления одного или более необходимых превращений. Как правило, подходящие растворители представляют собой протонные или апротонные растворители, которые практически не вступают в реакцию с реагентами, промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых осуществляются реакции (т. е. при температурах которые могут варьироваться от температуры замерзания до температуры кипения, или при более высоких температурах, если реакции проводятся в герметичных резервуарах). Данная реакция может быть осуществлена в одном растворителе или в смеси, содержащей нескольких растворителей. В зависимости от конкретной реакции могут быть использованы подходящие растворители для конкретной обработки после реакции.

Схема 1



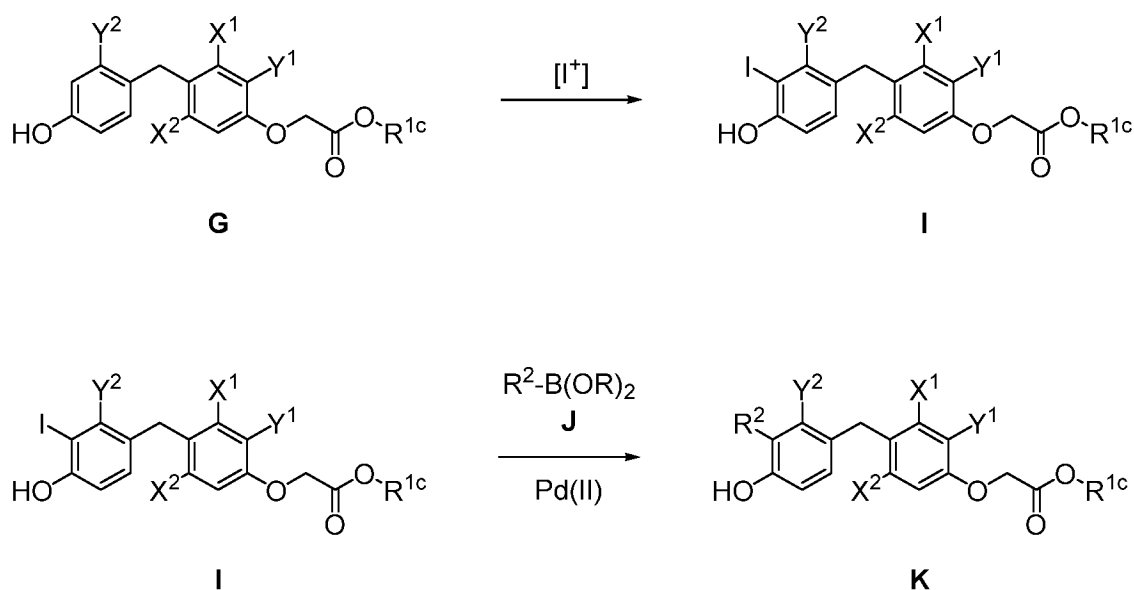
Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемой 1. Как представлено на схеме 1, ди- или тризамещенный фенол (A) (например, 3,5-дихлорфенол или 3-метил-5-хлорфенол или 3,5-дихлор-2-фторфенол или аналогичное соединение) подвергают взаимодействию с эквивалентным количеством формальдегида (используя, например, водный раствор формальдегида, или параформальдегид, или диметоксиметан, или подобное соединение) с получением гидроксиметильного производного (B), которое затем подвергают взаимодействию с соединением, содержащим активированный ацетатный фрагмент (таким как, например, этилхлорацетат или метилбромацетат или подобное соединение) в присутствии основания, селективно по фенольному кислороду, с получением промежуточного соединения (C). Гидроксиметильная группа активируется (например, посредством реакции с тионилхлоридом, или оксалилхлоридом, или п-толуолсульфонилхлоридом или подобным соединением) с получением хлорметильного производного (D) (или соответствующего тозилата, или мезилата, или бромметильного аналога, или подобного соединения), которое конденсируется с 2-замещенным фенолом (E) в присутствии кислоты Льюиса (например, хлорида цинка или хлорида алюминия или подобного соединения) с получением сложного эфира (F). В качестве альтернативы, промежуточный спирт (C) может быть подвергнут непосредственному взаимодействию с фенолом (E) в присутствии протонной кислоты, такой как серная кислота или подобная кислота, или кислоты Льюиса, такой как комплекс диэтилового эфира и трифторида бора или подобная кислота.

Схема 2



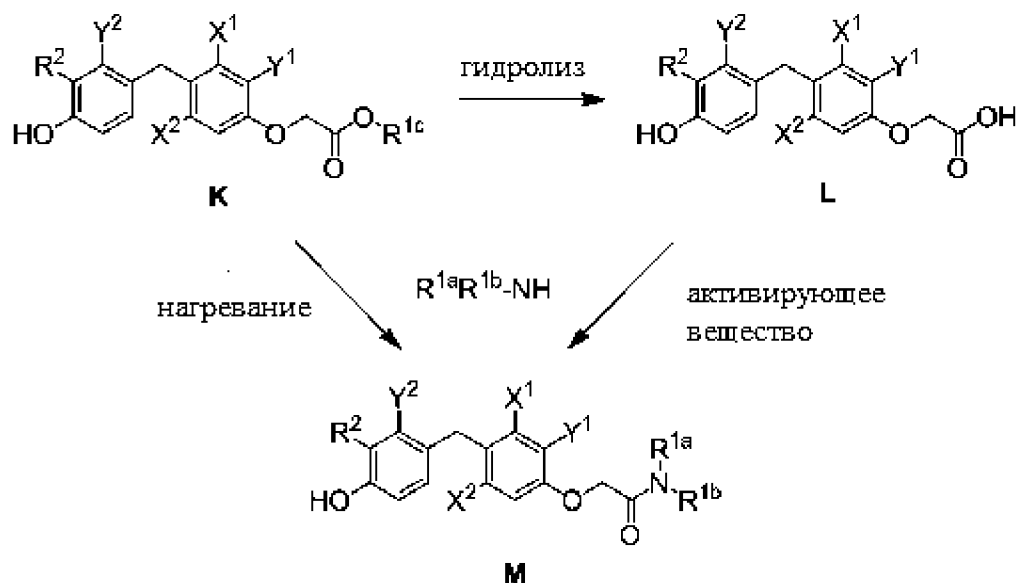
Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемой 2. Как представлено на схеме 2, фенол G (=F, R²=H; полученный в соответствии со схемой 1) затем подвергают взаимодействию с реакционноспособным галогенидом Н, таким как, например п-фторбензилхлорид, или 1-(1-хлорэтил)-4-фторбензол, или 2,4-дифторбензиловый спирт или подобное соединение в присутствии кислоты Льюиса, такой как хлорид цинка, или хлорид алюминия, или комплекс диэтилового эфира и трифторида бора или подобная кислота, с получением 3'-алкилированного продукта, такого как сложный эфир F.

Схема 3



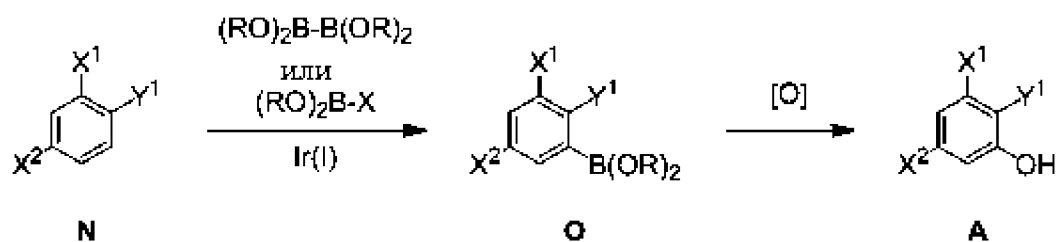
Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемой 3. Как представлено на схеме 3, в результате йодирования фенола G в орто-положении, например, с применением N-йодсукцинимиды или твердого йода или подобного вещества, получают ключевое промежуточное соединение I. Для получения соединений согласно настоящему изобретению соединение I подвергают взаимодействию с борной кислотой (или боронатом) J в различных условиях реакции Сузуки с получением сложных эфиров K согласно настоящему изобретению.

Схема 4



Как представлено на схеме 4, в результате гидролиза сложноэфирной группы (K), например, с применением водного раствора гидроксида натрия (если R^1 представляет собой метил) или трифторацетат (TFA) (если R^1 представляет собой трет-бутил), получают кислоты (L) согласно настоящему изобретению. Если это желательно, кислота (L) может быть превращена в амид (M) путем конденсации с соответствующим амином (таким как, например, метиламин, или пропиламин, или 2-сульфонилэтиламин, или подобное соединение) в присутствии связующего вещества, такого как DCC (N,N'-дициклогексанкарбодиимид), EDCI ((1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид), или подобное соединение, путем образования активированного промежуточного соединения (например, соответствующего хлорангидрида) с применением тионилхлорида или подобного соединения. В качестве альтернативы, если это желательно, либо сложные эфиры (K), либо кислоты (L) можно нагревать с амином $\text{R}^{1b}\text{R}^{1c}\text{NH}$, таким как, например, метиламин, или пропиламин, или 2-сульфонилэтиламин, или подобное соединение, с получением амидов (M) согласно настоящему изобретению.

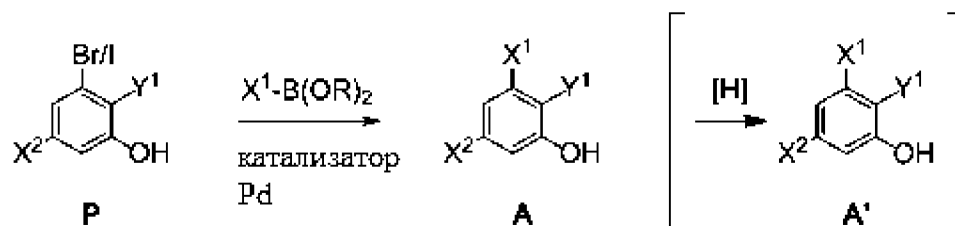
Схема 5



Фенолы (A) согласно настоящему изобретению могут представлять собой имеющиеся в продаже вещества, или они могут быть получены в соответствии со схемой 5. Как представлено на схеме 5, двухзамещенные или трехзамещенные арены (N) могут

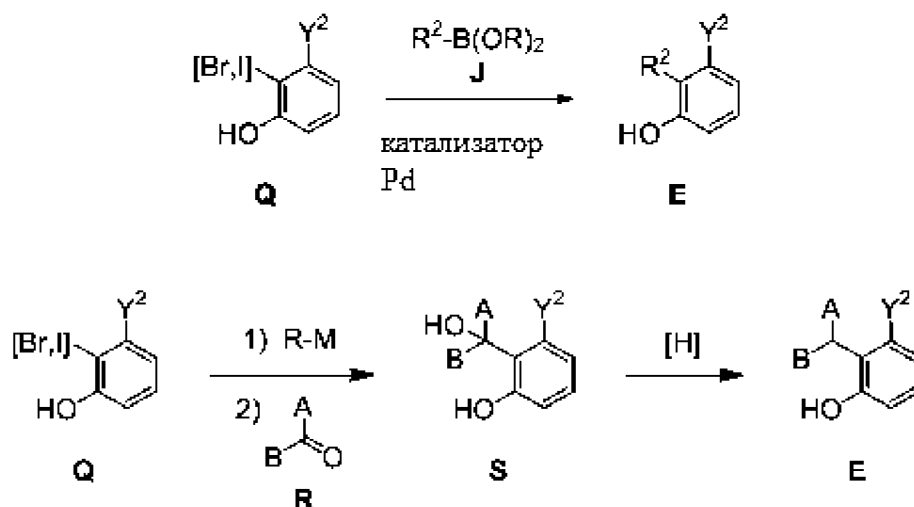
быть подвергнуты окислительному борилированию с использованием активированного борилирующего вещества, такого как (бис-пинаколато)дибор или подобное соединение, в присутствии катализатора на основе активного металла, такого как димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) или подобное соединение, с получением соответствующего бороната (O). В результате окислительного деборилирования O, например, с применением раствора пероксида водорода, получают соответствующий фенол (A).

Схема 6



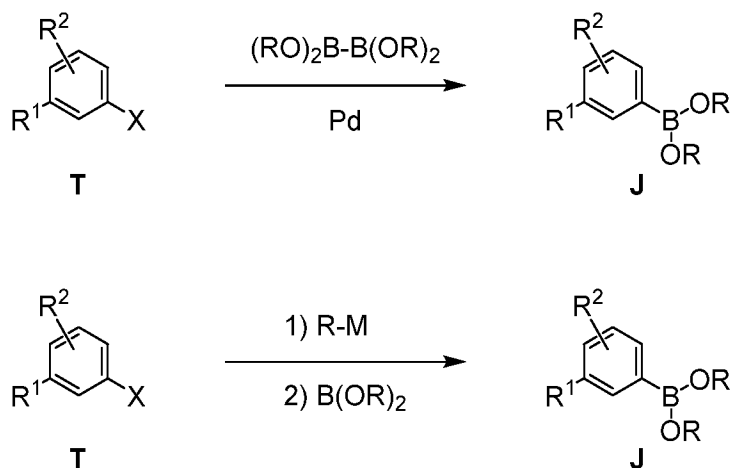
Альтернативный подход к получению ключевых промежуточных фенолов (A) представлен на схеме 6. Как представлено на схеме 6, двухзамещенные или трехзамещенные фенолы (P), содержащие один заместитель, представляющий собой бром или йод, могут реагировать в условиях реакции сочетания Сузуки, например, с применением бороновой кислоты или боронатного реагента или подобного вещества в присутствии палладиевого катализатора, такого как $Pd(OAc)_2$ или $Pd(dppf)Cl_2$ или подобное соединение, с получением алкильных, алкенильных или алкинильных продуктов (A). В случае, когда X^1 представляет собой алкен или алкин, в результате последующего гидрирования, например, с применением катализатора Pd-C в атмосфере водорода, может быть получено соответствующее алкилзамещенное соединение (A').

Схема 7



Замещенные фенолы (E), используемые согласно схеме 3, могут быть получены, как представлено на схеме 7. Как представлено на схеме 7, 2-галогенфенол (Q), такой как 2-бромфенол, или 2-бром-3-фторфенол, или подобное соединение, можно конденсировать с бороновой кислотой или сложным эфиром (J) в условиях реакции Сузуки в присутствии палладиевого катализатора или подобного катализатора с получением 2-замещенного фенола (E). В случае, когда группа R^2 представляет собой алкен или алкин, в результате последующего гидрирования, например, с применением катализатора Pd-C в атмосфере водорода, может быть получен соответствующий алкилзамещенный фенил (E). В качестве альтернативы, 2-галогенфенол (Q), такой как 2-бромфенол, или 2-бром-3-фторфенол, или подобное соединение, можно металлировать, используя бромид изопропилмагния, н-бутиллитий или подобное соединение, а затем конденсировать с альдегидом или кетоном (R) с получением промежуточного соединения, такого как (S). В результате деоксигенирования (S) в условиях гидрогенолиза с применением газообразного водорода в присутствии палладиевого или платинового катализатора, или подобного катализатора, или в условиях восстановительного дезоксигенирования в присутствии восстановителя, представляющего собой триэтилсилан или подобное соединение, в присутствии кислоты, такой как трифторуксусная кислота (TFA) или подобное соединение, получают замещенный фенол (E).

Схема 8



Арилбороновые кислоты или сложные эфиры (J), используемые согласно схеме 3, могут представлять собой имеющиеся в продаже соединения, или они могут быть получены согласно схеме 8. Как представлено на схеме 8, с арилгалогенидами (T) может реагировать ди(пинаколато)дибор или подобный реагентом в присутствии палладиевого катализатора или подобного катализатора с получением (J). В качестве альтернативы, (T) можно металлировать, используя бромид изопропилмагния, или н-бутиллитий, или

подобное соединение, а затем вводить в реакцию с триалкоксиборатом или подобным соединением с получением (J).

Примеры

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами. Приведенные ниже примеры не являются ограничительными, но они просто представляют разнообразные аспекты настоящего изобретения. Сплошные и пунктирные клинья на изображениях структур, которые представлены в настоящем документе, иллюстрируют относительную стереохимию, при этом абсолютная стереохимия изображена только в том случае, если это конкретно указано или выделено.

Общие способы

Все реагенты, для которых синтез не описан в экспериментальном разделе, представляют собой имеющиеся в продаже или известные соединения, или они могут быть получены специалистами в данной области техники с применением известных соединений и известных способов.

Для соединений и промежуточных соединений, полученных с применением способов согласно настоящему изобретению изобретения, может потребоваться очистка. Очистка органических соединений хорошо известна специалисту в данной области, и могут существовать несколько способов очистки одного и того же соединения. В некоторых случаях очистка может не потребоваться. В некоторых случаях соединения могут быть очищены кристаллизацией. В некоторых случаях примеси могут быть удалены с применением подходящего растворителя.

В некоторых случаях соединения могут быть очищены методами хроматографии, в частности, колоночной флэш-хроматографии, с применением специально изготовленных или предварительно упакованных картриджей с силикагелем и элюентов, таких как образующие градиенты растворители, например, гептан, эфир, этилацетат, ацетонитрил, этанол и т.п. В некоторых случаях соединения могут быть очищены в процессе препаративной нормально-фазовой или обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с применением описанных способов. Очистку методом обращенно-фазовой ВЭЖХ осуществляли с применением градиентов ацетонитрила в водном растворе TFA или эквивалентной системы ВЭЖХ, такой как метанол в водном растворе ацетата аммония.

Способы очистки, описанные в настоящем документе, могут обеспечивать получение соединений согласно настоящему изобретению, которые обладают

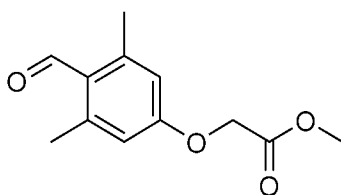
достаточной основной или кислотной функциональностью в форме соли, например, в случае соединения согласно настоящему изобретению, которое является в достаточной степени основным, используют трифторацетатную или формиатную соль, или, в случае соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно кислым, используют соль аммония. Соль этого типа можно либо превратить в форму свободного основания или свободной кислоты, соответственно, с применением различных способов, известных специалисту в данной области, либо использовать в форме солей в последующих биологических исследованиях. Следует понимать, что конкретная форма соединения согласно настоящему изобретению, выделенная и описанная согласно описанию в настоящем документе, не обязательно представляет собой единственную форму, в которой указанное соединение может применяться в биологическом исследовании для количественного определения конкретной биологической активности.

Все исходные материалы и реагенты представляют собой имеющиеся в продаже вещества, которые были использованы в исходном виде. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^1H регистрировали на спектрометре Bruker, работающем на частоте 400 МГц, с применением указанного растворителя при комнатной температуре, если не указано иное условие. Во всех случаях данные ЯМР согласуются с предложенными структурами. Характеристические химические сдвиги (δ) представлены в миллионных долях с применением общепринятых сокращений для обозначения основных пиков: например, s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет); dd (дублет дублетов), dt (дублет триплетов), m (мультиплет), br (широкий).

Химические названия были сгенерированы с помощью программного обеспечения для наименования ChemDraw (версия 17.0.0.206) от компании PerkinElmer Informatics, Inc. В некоторых случаях общепринятые названия и общепринятые аббревиатуры для имеющихся в продаже реагентов были использованы вместо наименований, сгенерированных программным обеспечением для наименования.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A1

Синтез метил-2-(4-формил-3,5-диметилфенокси)ацетата (Промежуточное соединение A1)



A1

К раствору 2,6-диметил-4-гидроксibenзальдегида (5,0 г, 33,3 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляли метилхлорацетат (3,9 г, 36,6 ммоль), NaI (1,1 г, 6,66 ммоль) и Cs₂CO₃ (11,0 г, 33,3 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 5 ч. Воду (200 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (50 мл*3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=4:1) с получением Промежуточного соединения **A1** (7,1 г, 96,0% выход) в виде желтого твердого вещества.

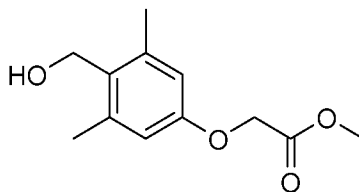
ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=3/1 (об./об.), R_f=0,5

ЖХМС: вр. удерж.=3,177 мин, [M+1]= 223,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1 H), 6,70 (s, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A2

Синтез метил-2-(4-(гидроксиметил)-3,5-диметилфенокси)ацетата (Промежуточное соединение A2)



A2

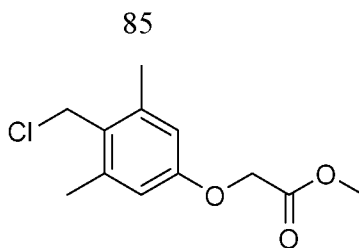
К смеси Промежуточного соединения **A1** (6,9 г, 31,1 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0°C добавляли NaBH₄ (1,2 г, 31,1 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Воду (50 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*2). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Пет. эфир/EtOAc=3:1) с получением Промежуточного соединения **A2** (5,8 г) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=3/1 (об./об.), R_f=0,3

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,56 (s, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 4,59 (t, J=8,0, 1 H), 4,39 (d, J=7,6 Гц, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,30 (s, 6 H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A3

Синтез метил-2-(4-(хлорметил)-3,5-диметилфенокси)ацетата (Промежуточное соединение A3)



A3

К раствору Промежуточного соединения **A2** (5,8 г, 25,9 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли SOCl_2 (9,2 г, 77,6 ммоль) капельно. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме и продукт промывали н-гексаном (50 мл) с получением Промежуточного соединения **A3** (5,3 г, 84,4% выход) в виде белого твердого вещества.

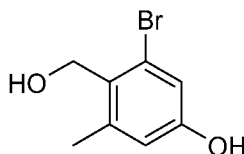
ТСХ: Пет. эфир/ EtOAc =3/1 (об./об.), $R_f=0,6$

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,65 (s, 2 H), 4,77 (s, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,33 (s, 6 H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A4

Синтез 3-бром-4-(гидроксиметил)-5-метилфенола (Промежуточное соединение

A4)



A4

К раствору гидроксида натрия (1,76 г, 44,1 ммоль) в воде (30 мл) добавляли 3-бром-5-метилфенол (7,5 г, 40,1 ммоль). Раствор нагревали до 45°C, и формальдегид (3,25 г, 40,1 ммоль, 37%/масс. в воде) добавляли капельно. Смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали, и воду (10 мл) добавляли. Смесь подкисляли HCl (3н) до $\text{pH} \sim 3$. Смесь экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир: EtOAc =30:1 - 4:1) с получением Промежуточного соединения **A4** (1,0 г, 4,6 ммоль, 11,5% выход) в виде белого твердого вещества.

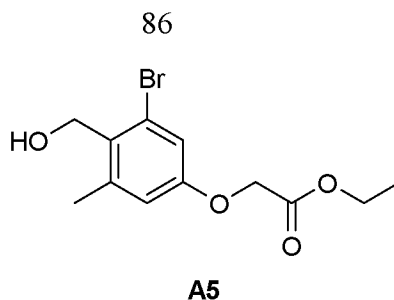
ТСХ: Пет. эфир/ EtOAc =1/1 (об./об.), $R_f=0,8$

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 4,73 (t, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,51 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 2,33 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A5

Синтез этил-2-(3-бром-4-(гидроксиметил)-5-метилфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A5)



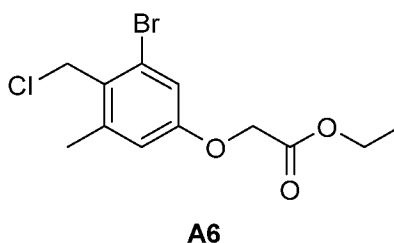
К раствору Промежуточного соединения **A4** (1,0 г, 4,6 ммоль) и бикарбоната натрия (657 мг, 7,8 ммоль) в DMF (10 мл) при к.т. добавляли этил-2-бромацетат (1,0 г, 6,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Воду (20 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир: EtOAc=100:1 - 5:1) с получением Промежуточного соединения **A5** (600 мг, 42% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=2/1 (об./об.), Rf=0,7

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6,99 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,83 – 6,80 (m, 1H), 4,85 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,17 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A6

Синтез этил-2-(3-бром-4-(хлорметил)-5-метилфенокси)ацетата (Промежуточное соединение A6)



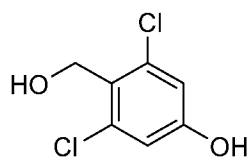
К раствору Промежуточного соединения **A5** (600 мг, 1,98 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при к.т. добавляли тионилхлорид (471 мг, 3,96 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A6** (600 мг, 94% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=2/1 (об./об.), Rf=0,8

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,10 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,92 – 6,89 (m, 1H), 4,84 (s, 4H), 4,17 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A7

Синтез 3,5-дихлор-4-(гидроксиметил)фенола (Промежуточное соединение A7)

**A7**

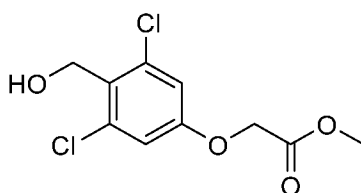
К раствору NaOH (6,7 г, 169 ммоль) в воде (20 мл) добавляли 3,5-дихлорфенол (25,0 г, 153 ммоль). Смесь нагревали до 45°C и 36% водный раствор формальдегида (12,4 г, 153 ммоль) добавляли капельно медленно. Смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч, затем охлаждали до к.т. Значение pH доводили до 3-4 1н HCl, и смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (50 мл) и сушили с получением Промежуточного соединения **A7** (11,5 г, 59,6 ммоль, 39% выход) в виде беловатого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир 1/3, Rf 0,36

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,02 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,57 (d, *J* = 2,1 Гц, 2H)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A8

Синтез метил-2-(3,5-дихлор-4-(гидроксиметил)фенокси)ацетата (Промежуточное соединение A8)

**A8**

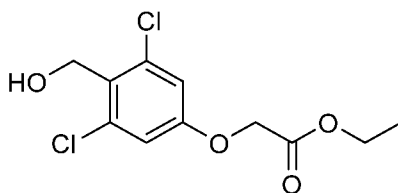
К раствору Промежуточного соединения **A7** (3,0 г, 15,5 ммоль) в ацетоне (40 мл) добавляли карбонат калия (3,22 г, 23,3 ммоль) и метил-2-хлорацетат (2,02 г, 18,6 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой (120 мл), и экстрагировали добавлением EtOAc (80 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=20/1 - 5/1) с получением Промежуточного соединения **A8** (2,0 г, 7,54 ммоль, 48,5% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир 1/5, Rf 0,28

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,10 (s, 2H), 5,08 (t, *J* = 5,3 Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,61 (d, *J* = 5,3 Гц, 2H), 3,70 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A9

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-4-(гидроксиметил)фенокси)ацетата (Промежуточное соединение A9)



A9

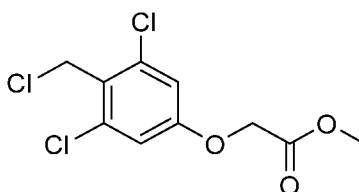
К раствору Промежуточного соединения **A7** (13,0 г, 67,4 ммоль) в DMF (120 мл) при к.т. добавляли этил-2-бромацетат (11,25 г, 67,4 ммоль) и K_2CO_3 (11,2 г, 80,8 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, разбавляли водой (200 мл), и экстрагировали добавлением EtOAc (100 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали водой (100 мл*3) и насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=5/1) с получением Промежуточного соединения **A9** (15 г, 79% выход) в виде беловатого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), $R_f=0,42$

1H ЯМР: (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,09 (s, 2H), 5,09 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,60 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A10

Синтез метил-2-(3,5-дихлор-4-(хлорметил)фенокси)ацетата (Промежуточное соединение A10)



A10

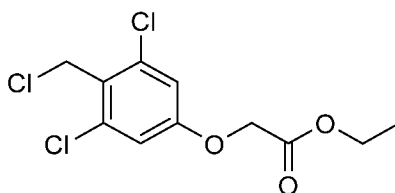
К смеси Промежуточного соединения **A8** (1,0 г, 3,77 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли тионилхлорид (0,67 г, 5,66 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного Промежуточного соединения **A10** (1,0 г, 3,53 ммоль, 93,5% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир 1/5, $R_f 0,72$

1H ЯМР: (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,21 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A11

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-4-(хлорметил)фенокси)ацетата (Промежуточное
соединение A11)



A11

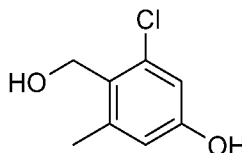
К реакционной смеси Промежуточного соединения **A9** (15,0 г, 3,77 ммоль) в DCM (150 мл) при 0°C добавляли капельно тионилхлорид (9,59 г, 80,6 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, разбавляли DCM (100 мл), и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A11** (15,0 г, 93,5% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), Rf=0,72

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,20 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,17 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A12

Синтез 3-хлор-4-(гидроксиметил)-5-метилфенола (Промежуточное соединение
A12)



A12

К смеси 3-хлор-5-метилфенола (3,55 г, 24,9 ммоль) в воде (10 мл) при к.т. добавляли NaOH (1,10 г, 27,42 ммоль). Смесь нагревали до 45°C, и формальдегид (0,75 г, 24,93 ммоль, 37% масс. в воде) добавляли капельно. Смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т., затем подкисляли HCl (3н) до pH~3, и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=50/1 - 5/1) с получением Промежуточного соединения **A12** (0,76 г, 4,40 ммоль, 17,7% выход) в виде беловатого твердого вещества.

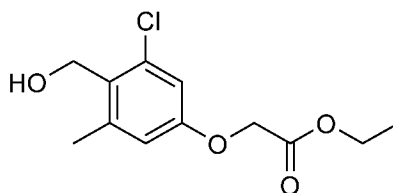
ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/1 (об./об.), Rf=0,8

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,68 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,56 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,73 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,49 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A13

Синтез этил-2-(3-хлор-4-(гидроксиметил)-5-метилфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A13)



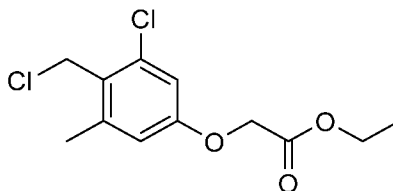
A13

К раствору Промежуточного соединения **A12** (1,00 г, 5,79 ммоль) в DMF (10 мл) при к.т. добавляли K_2CO_3 (0,97 г, 6,95 ммоль), и этилбромацетат (0,98 г, 5,79 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч, затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A13** (1,2 г, 75,9 % выход).

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/2 (об./об.), $R_f=0,54$

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A14

Синтез этил-2-(3-хлор-4-(хлорметил)-5-метилфенокси)ацетата (Промежуточное соединение A14)



A14

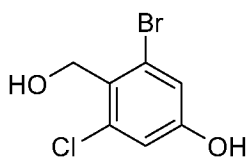
К раствору Промежуточного соединения **A13** (1,00 г, 3,87 ммоль) в DCM (10 мл) при к.т. добавляли $SOCl_2$ (0,55 г, 4,64 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A14** (1,0 г, 93,4% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/10 (об./об.), $R_f=0,67$

1H ЯМР: (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 6,95 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 4,82 (d, $J = 5,3$ Гц, 4H), 4,16 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,39 (s, 2H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A15

Синтез 3-бром-5-хлор-4-(гидроксиметил)фенола (Промежуточное соединение A15)

**A15**

К раствору NaOH (463 мг, 11,6 ммоль) в воде (20 мл) при к.т. добавляли 3-хлор-5-бромфенол (2,4 г, 11,6 ммоль). Смесь нагревали до 45°C, и формальдегид (347 мг, 11,6 ммоль) добавляли капельно. Смесь перемешивали в течение ночи при 45 °C, затем разбавляли водой (20 мл), подкисляли 1н HCl до pH~6-7, и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=100/1 - 5/1) с получением Промежуточного соединения **A15** (850 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества.

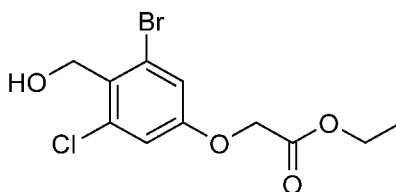
ТСХ: Пет. эфир/EtOAc= 3/1 (об./об.), R_f= 0,35,

ЖХМС: вр. удерж.= 1,619 мин, [M-1] = 234,9.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A16

Синтез этил-2-(3-бром-5-хлор-4-(гидроксиметил)фенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A16)

**A16**

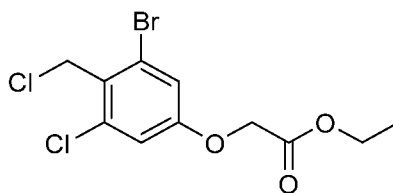
К раствору Промежуточного соединения **A15** (850 мг, 3,58 ммоль) в DMF (10 мл) при к.т. добавляли K₂CO₃ (742 мг, 5,37 ммоль) и этилбромацетат (717 мг, 4,30 ммоль); смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Воду (30 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл*3) и насыщенным солевым раствором (30 мл*3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A16** (920 мг, 79 % выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=3/1 (об./об.), R_f=0,51

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,23 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,07 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,63 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 4,17 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,21 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A17

Синтез этил-2-(3-бром-5-хлор-4-(хлорметил)фенокси)ацетата (Промежуточное соединение A17)



A17

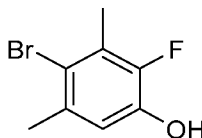
К раствору Промежуточного соединения **A16** (500 мг, 1,55 ммоль) в DCM (7 мл) при 0°C добавляли SOCl_2 (276 мг, 2,32 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного Промежуточного соединения **A17** (500 мг, 94,6 % выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/ EtOAc =3/1 (об./об.), R_f =0,79

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,34 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,21 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A18

Синтез 4-бром-2-фтор-3,5-диметилфенола (Промежуточное соединение A18)



A18

К раствору 4-бром-3,5-диметилфенола (20 г, 99,5 ммоль) в DCE (200 мл) при к.т. добавляли трифлат N-фторпиридиния (24,6 г, 99,5 ммоль); полученный раствор нагревали до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли EtOAc (1000 мл), и фильтровали. Фильтрат промывали водой (400 мл*3), и насыщенным соевым раствором (400 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc /пет. эфир=1/50) с получением Промежуточного соединения **A18** (6,0 г, 27,5% выход) в виде желтого твердого вещества.

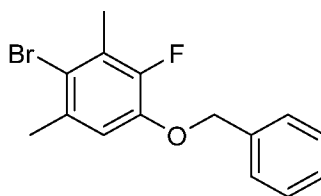
ТСХ: EtOAc /пет. эфир=1/10, R_f =0,45

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,88 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,24 (d, J = 3,2 Гц, 6H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137,26.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A19

Синтез 1-(бензилокси)-4-бром-2-фтор-3,5-диметилбензола (Промежуточное соединение A19)

**A19**

К раствору Промежуточного соединения **A18** (6,0 г, 27,4 ммоль) в DMF (35 мл) при к.т. добавляли бензилбромид (5,2 г, 30,1 ммоль) и Cs_2CO_3 (17,9 г, 54,8 ммоль); полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (300 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали водой (100 мл*2), затем насыщенным соевым раствором (100 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир=1/100) с получением Промежуточного соединения **A19** (6,6 г, 77,9% выход) в виде белого твердого вещества.

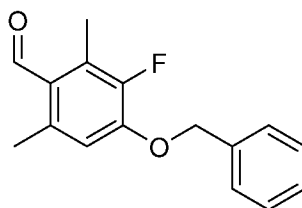
ТСХ: EtOAc/пет. эфир=1/10, R_f = 0,78

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,57 – 7,30 (m, 5H), 7,20 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (d, J = 2,8 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -135,63.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A20

Синтез 4-(бензилокси)-3-фтор-2,6-диметилбензальдегида (Промежуточное соединение A20)

**A20**

К раствору Промежуточного соединения **A19** (6,6 г, 21,3 ммоль) в THF (70 мл) при 60°C добавляли капельно $n\text{-BuLi}$ (23,5 ммоль, 9,4 мл 2,5M). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при -60°C, затем DMF (3,1 г, 42,7 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 1 ч, затем гасили водой (100 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (100 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир=1/10) с получением Промежуточного соединения **A20** (4,1 г, 74,3% выход) в виде белого твердого вещества.

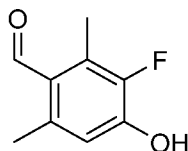
ТСХ: EtOAc/пет. эфир=1/10, R_f = 0,65

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,34 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,60 – 7,28 (m, 5H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -142,02.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A21

Синтез 3-фтор-4-гидрокси-2,6-диметилбензальдегида (Промежуточное соединение A21)



A21

К раствору Промежуточного соединения **A20** (4,1 г, 15,9 ммоль) в THF (60 мл) при к.т. добавляли Pd/C (600 мг (5% масс.), 0,28 ммоль). Колбу дегазировали и промывали трижды H_2 (газ.), затем перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали; фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из гексана (5 мл) с получением Промежуточного соединения **A21** (2,4 г, 89,9% выход) в виде белого твердого вещества.

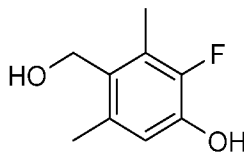
ТСХ: EtOAc/пет. эфир=1/10, R_f = 0,35

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,78 (s, 1H), 10,29 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,44 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -143,64.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A22

Синтез 2-фтор-4-(гидроксиметил)-3,5-диметилфенола (Промежуточное соединение A22)



A22

К раствору Промежуточного соединения **A21** (2,4 г, 14,3 ммоль) в этаноле (30 мл) при 0°C добавляли NaBH_4 (540 мг, 14,3 ммоль) порциями. Реакционную смесь нагревали до к.т. при перемешивании в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), подкисляли до pH~2 HCl (1H), и экстрагировали добавлением EtOAc (100 мл*2). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A22** (2,4 г, 98,8% выход) в виде желтого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир=1/10, R_f = 0,23

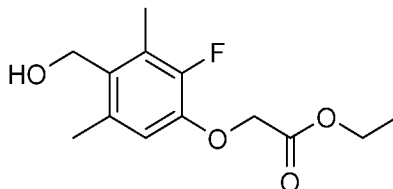
^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,45 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 4,60 (brs, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -143,28.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A23

Синтез этил-2-(2-фтор-4-(гидроксиметил)-3,5-диметилфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A23)



A23

К раствору Промежуточного соединения **A22** (2,0 г, 11,7 ммоль) и этил-2-бромацетата (2,0 г, 11,7 ммоль) в DMF (20 мл) при к.т. добавляли Cs_2CO_3 (4,6 г, 14,1 ммоль); полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (80 мл), и фильтровали. Фильтрат промывали водой (30 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир=1/5) с получением Промежуточного соединения **A23** (1,6 г, 53% выход) в виде белого твердого вещества.

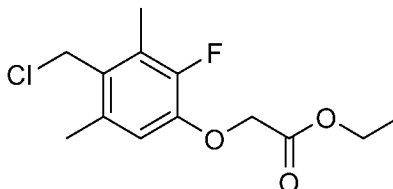
ТСХ: EtOAc/пет. эфир=1/10, $R_f = 0,57$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6,72 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,72 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,40 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Гц, 2H), 4,16 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,21 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A24

Синтез этил-2-(4-(хлорметил)-2-фтор-3,5-диметилфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A24)



A24

К раствору Промежуточного соединения **A23** (1,9 г, 7,4 ммоль) в DCM (10 мл) при к.т. добавляли SOCl_2 (0,9 г, 7,4 ммоль) и каталитическое количество DMF (0,05 мл); полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A24** (2,0 г, 98,5% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир=1/10, Rf= 0,88

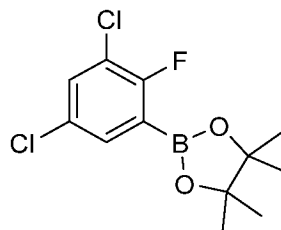
^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 6,82 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,76 (d, J = 0,8 Гц, 2H), 4,17 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, DMSO- d_6) δ -140,27.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A25

Синтез 2-(3,5-дихлор-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

(Промежуточное соединение A25)



A25

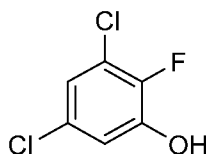
Смесь 2,4-дихлор-1-фторбензола (30 г, 182 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (1,2 г, 4,5 ммоль), бис(пинаколато)дибора (46,2 г, 182 ммоль) и димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (2,4 г, 3,6 ммоль) в THF (300 мл) перемешивали при 80°C в течение 6 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали в вакууме; остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=20/1, об./об.) с получением Промежуточного соединения **A25** (50 г, 94 % выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/10 (об./об.), Rf=0,35

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 7,94 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 1,30 (s, 14H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A26

Синтез 3,5-дихлор-2-фторфенола (Промежуточное соединение A26)



A26

К раствору Промежуточного соединения **A25** (50,0 г, 172 ммоль) в THF (1 л) при к.т. добавляли H_2O_2 (100 мл 30% в воде); полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (50 мл*3); объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A26** (50 г, 99,7% выход, 62% чистота) в виде белого твердого вещества.

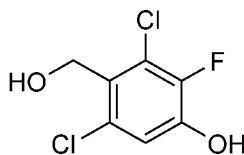
ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/10 (об./об.), Rf=0,2

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 10,93 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,96 (m, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A27

Синтез 3,5-дихлор-2-фтор-4-(гидроксиметил)фенола (Промежуточное соединение

A27)



A27

К раствору Промежуточного соединения **A26** (45,0 г, 157 ммоль) в воде (200 мл) при к.т. добавляли формальдегид (4,7 г, 157 ммоль) и NaOH (6,2 г, 157 ммоль); полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 32 ч. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (100 мл*3); объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=5:1) с получением Промежуточного соединения **A27** (22 г, 66% выход) в виде белого твердого вещества.

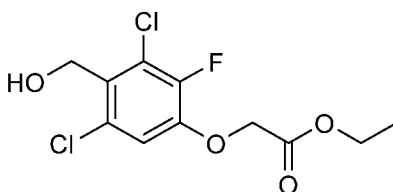
ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), Rf=0,41

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 10,85 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,58 (d, J = 5,0 Гц, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A28

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(гидроксиметил)фенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A28)



A28

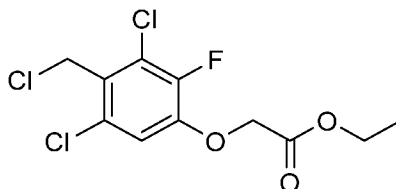
К раствору Промежуточного соединения **A27** (10,3 г, 49,1 ммоль) в DMF (50 мл) при к.т. добавляли K₂CO₃ (8,1 г, 58,9 ммоль) и этил-2-бромацетат (9,0 г, 54 ммоль); полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл), и экстрагировали добавлением EtOAc (50 мл*3); объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A28** (14,0 г, 49,1 ммоль, 96% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), Rf=0,44

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 7,36 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,22 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,62 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 4,18 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 1,21 – 1,14 (m, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A29

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-4-(хлорметил)-2-фторфенокси)ацетата (Промежуточное соединение A29)



A29

К раствору Промежуточного соединения **A28** (14,5 г, 48,8 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли тионилхлорид (8,71 г, 73,6 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 3 ч, реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A29** (14 г, 90% выход) в виде белого твердого вещества.

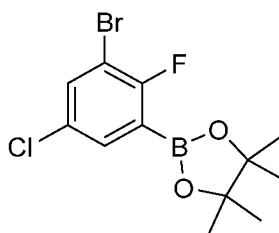
ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), Rf=0,6

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 7,49 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A30

Синтез 2-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

(Промежуточное соединение A30)



A30

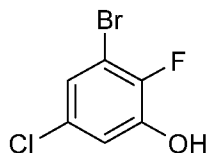
Смесь 1-фтор-2-бром-4-хлорбензола (10,0 г, 47,8 ммоль), бис(пинаколато)дибора (12,1 г, 47,8 ммоль), димера (1, 5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (633 мг, 955 мкмоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (320 мг, 1,2 ммоль) в THF (100 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере N_2 . Воду (60 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир=1/100 - 1/30) с получением Промежуточного соединения **A30** (14,0 г, 87,4% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/10 (об./об.), Rf=0,75

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,99 (dd, J = 6,0, 2,8 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 4,4, 2,8 Гц, 1H), 1,30 (s, 12H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A31

Синтез 3-бром-5-хлор-2-фторфенола (Промежуточное соединение A31)



A31

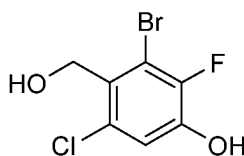
К раствору Промежуточного соединения **A30** (14,0 г, 41,7 ммоль) в THF (100 мл) при к.т. добавляли H_2O_2 (23,7 мл 30% водный раствор, 209 ммоль); смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (8,0 г) и экстрагировали добавлением EtOAc (50 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A31** (9,0 г, 95,6% выход) в виде желтой жидкости.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/10 (об./об.), Rf=0,5

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,90 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 4,8, 2,4 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 7,2, 2,4 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A32

Синтез 3-бром-5-хлор-2-фтор-4-(гидроксиметил)фенола (Промежуточное соединение A32)



A32

К раствору NaOH (6,2 г, 156,6 ммоль) в H_2O (100 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **A31** (9,1 г, 40,4 ммоль). Смесь нагревали до 45°C и HCHO (4,7 мл 37% водный раствор, 40,4 ммоль) добавляли капельно. Смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой (50 мл), затем подкисляли до pH~5-6 1N HCl и экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=50/1 - 5/1) с

получением Промежуточного соединения **A32** (4,1 г, 39,7% выход) в виде белого твердого вещества.

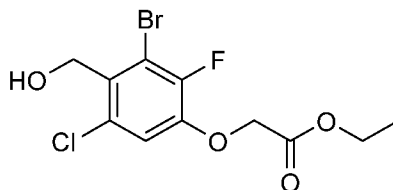
ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), Rf=0,20

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,83 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,10 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,62 (d, J = 5,1 Гц, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A33

Синтез этил-2-(3-бром-5-хлор-2-фтор-4-(гидроксиметил)фенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A33)



A33

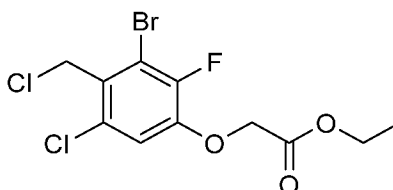
К раствору Промежуточного соединения **A32** (4,0 г, 15,7 ммоль) в DMF (5 мл) при к.т. добавляли K_2CO_3 (2,6 г, 18,8 ммоль) и этил-2-бромацетат (2,6 г, 15,7 ммоль); смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл); затем смесь экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A33** (5,0 г, 93,5% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), Rf=0,25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A34

Синтез этил-2-(3-бром-5-хлор-4-(хлорметил)-2-фторфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A34)



A34

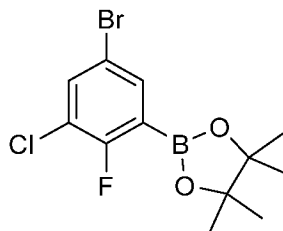
К раствору Промежуточного соединения **A33** (5,0 г, 14,6 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли SOCl_2 (2,6 г, 21,9 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (50 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A34** (5,0 г, 94,9 % выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), Rf=0,5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A35

Синтез 2-(5-бром-3-хлор-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолана

(Промежуточное соединение A35)



A35

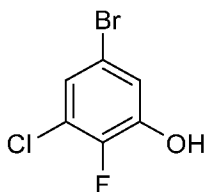
Смесь 1-фтор-2-хлор-4-бромбензола (10,0 г, 47,8 ммоль), бис(пинаколато)дибора (12,1 г, 47,8 ммоль), димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (633 мг, 955 мкмоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (320 мг, 1,2 ммоль) в THF (100 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере N₂. Воду (60 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир=1/100 - 1/30) с получением Промежуточного соединения **A35** (14,5 г, 90,6% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/10 (об./об.), Rf=0,75

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,03 (dd, *J* = 6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,64 (dd, *J* = 4,4, 2,8 Гц, 1H), 1,31 (s, 12H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A36

Синтез 5-бром-3-хлор-2-фторфенола (Промежуточное соединение A36)



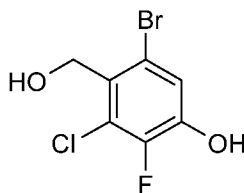
A36

К раствору Промежуточного соединения **A35** (14,5 г, 43,2 ммоль) в THF (100 мл) при к.т. добавляли водный раствор H₂O₂ (24,5 мл 37% водный раствор, 216 ммоль); смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Na₂S₂O₃ (8,0 г) добавляли; смесь перемешивали в течение 20 мин, затем экстрагировали добавлением EtOAc (50 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A36** (9,7 г, 99,5% выход) в виде желтой жидкости.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/10 (об./об.), Rf=0,5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A37

Синтез 5-бром-3-хлор-2-фтор-4-(гидроксиметил)фенола (Промежуточное соединение A37)



A37

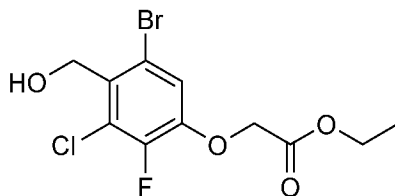
К раствору NaOH (2,0 г, 49,1 ммоль) в H₂O (100 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **A36** (10,0 г, 40,6 ммоль). Смесь нагревали до 45°C и формальдегид (3,3 мл 37% водный раствор, 40,6 ммоль) добавляли капельно. Смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой (50 мл), затем подкисляли 1н HCl до pH~5-6 и экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир = 1/50 - 1/5) с получением Промежуточного соединения **A37** (7,6 г, 73,1% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), Rf=0,20

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,87 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,12 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,62 – 4,58 (m, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A38

Синтез этил-2-(5-бром-3-хлор-2-фтор-4-(гидроксиметил)фенокси)ацетата (Промежуточное соединение A38)



A38

К раствору Промежуточного соединения **A37** (7,6 г, 29,7 ммоль) в DMF (70 мл) при к.т. добавляли K₂CO₃ (4,9 г, 29,7 ммоль) и этил-2-бромацетат (5,0 г, 29,7 ммоль); смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3); объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, и

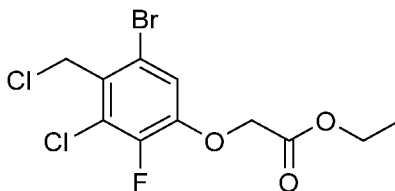
концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A38** (10,0 г, 99,0% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), Rf=0,25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A39

Синтез этил-2-(5-бром-3-хлор-4-(хлорметил)-2-фторфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A39)



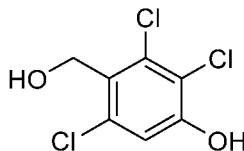
A39

К раствору Промежуточного соединения **A38** (10,0 г, 29,3 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли SOCl_2 (5,3 г, 43,9 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (50 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A39** (10,0 г, 95,2 % выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), Rf=0,5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A40

Синтез 2,3,5-трихлор-4-(гидроксиметил)фенола (Промежуточное соединение A40)



A40

К раствору NaOH (41 мг, 1,01 ммоль) в воде (10 мл) при к.т. добавляли 2,3,5-трихлорфенол (200 мг, 1,01 ммоль). Смесь нагревали до 45°C, и формальдегид (82 мг 37% водный раствор, 1,01 ммоль) добавляли капельно. Смесь перемешивали при 45°C в течение ночи; полученный раствор разбавляли водой (20 мл), подкисляли 1н HCl до pH~5-6, и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир/EtOAc=3/1) с получением Промежуточного соединения **A40** (100 мг, 43,4% выход) в виде белого твердого вещества.

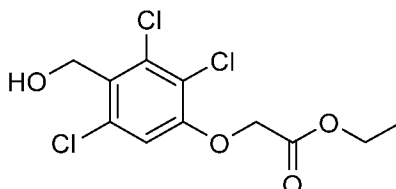
ТСХ: Пет. эфир/EtOAc= 3/1 (об./об.), Rf= 0,30,

ЖХМС: вр. удерж.= 1,467 мин, [M-1] = 226,8.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,11 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,10 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,62 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A41

Синтез этил-2-(2,3,5-трихлор-4-(гидроксиметил)фенокси)ацетата (Промежуточное соединение A41)



A41

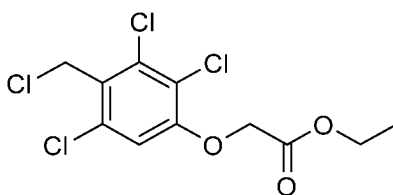
К раствору Промежуточного соединения **A40** (100 мг, 0,44 ммоль) в DMF (5 мл) при к.т. добавляли K_2CO_3 (91 мг, 0,66 ммоль) и этилбромацетат (88 мг, 0,53 ммоль); смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Воду (10 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл*3) и насыщенным соевым раствором (20 мл*2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A41** (130 мг, 94,3% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/ EtOAc =3/1 (об./об.), R_f =0,42.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,31 (s, 1H), 5,21 (t, $J = 5,4$ Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,66 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,18 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A42

Синтез этил-2-(2,3,5-трихлор-4-(хлорметил)фенокси)ацетата (Промежуточное соединение A42)



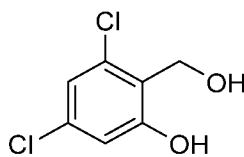
A42

К раствору Промежуточного соединения **A41** (130 мг, 0,41 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C добавляли SOCl_2 (74 мг, 0,62 ммоль); полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A42** (115 мг, 83,5% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/ EtOAc =3/1 (об./об.), R_f =0,72.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,44 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,18 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ А43

Синтез 3,5-дихлор-2-(гидроксиметил)фенола (Промежуточное соединение А43)**А43**

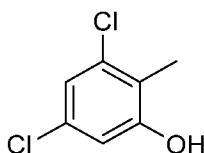
К раствору 4,6-дихлорсалицилальдегида (2,5 г, 13,09 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли NaBH₄ (594,19 мг, 15,71 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем разбавляли водой (20 мл). Смесь подкисляли до pH~4-5 2н HCl и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*2); объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **А43** (2,3 г, 93% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc= 3/1 (об./об.), Rf= 0,24,

ЖХМС: вр. удерж.= 1,403 мин, [M-1] = 190,9.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,44 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ А44

Синтез 3,5-дихлор-2-метилфенола (Промежуточное соединение А44)**А44**

Смесь Промежуточного соединения **А43** (2,1 г, 10,9 ммоль), Et₃SiH (5,1 г, 43,5 ммоль) и TFA (12,4 г, 109 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 суток. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали насыщенным соевым раствором (10 мл*2), и сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc = 50/1 - 20/1) с получением Промежуточного соединения **А44** (890 мг, 46,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

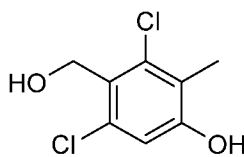
ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=3/1 (об./об.), Rf=0,65.

ЖХМС: вр. удерж.= 1,505 мин, [M-1] = 175,0.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,36 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 2,12 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ А45

Синтез 3,5-дихлор-4-(гидроксиметил)-2-метилфенола (Промежуточное
соединение A45)



A45

К раствору NaOH (201 мг, 5,03 ммоль) в воде (20 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **A44** (890 мг, 5,03 ммоль). Смесь нагревали до 45°C, и формальдегид (408 мг 37% водный раствор, 5,03 ммоль) добавляли капельно. Смесь перемешивали при 45°C в течение ночи, затем разбавляли водой (20 мл), подкисляли 1н HCl до pH~5-6, и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc = 20/1 - 5/1) с получением Промежуточного соединения **A45** (400 мг, 38,4% выход) в виде белого твердого вещества.

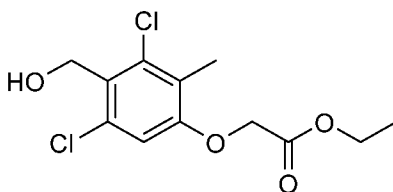
ТСХ: Пет. эфир/EtOAc= 3/1 (об./об.), R_f= 0,31,

ЖХМС: вр. удерж.=0,637 мин, [M-1] = 205,0.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,28 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,94 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,59 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A46

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-4-(гидроксиметил)-2-метилфенокси)ацетата
(Промежуточное соединение A46)



A46

К раствору Промежуточного соединения **A45** (400 мг, 1,93 ммоль) в DMF (5 мл) при к.т. добавляли K₂CO₃ (400 мг, 2,90 ммоль) и этилбромацетат (387 мг, 2,32 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали насыщенным соевым раствором (10 мл*2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A46** (520 мг, 91,8% выход) в виде белого твердого вещества.

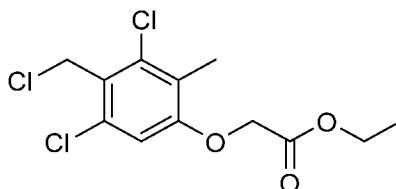
ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=3/1 (об./об.), R_f=0,53.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,07 (s, 1H), 5,06 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,64 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,17 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ А47

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-4-(хлорметил)-2-метилфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение А47)



А47

К раствору Промежуточного соединения **А46** (520 мг, 1,77 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли SOCl_2 (316 мг, 2,66 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **А47** (530 мг, 95,8% выход) в виде белого твердого вещества.

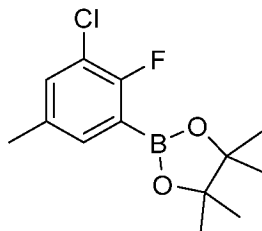
ТСХ: Пет. эфир/ EtOAc =3/1 (об./об.), $R_f=0,67$.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,18 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,17 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ А48

Синтез 2-(3-хлор-2-фтор-5-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

(Промежуточное соединение А48)



А48

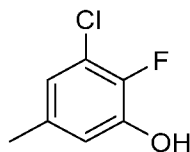
К смеси 3-хлор-4-фтортолуола (10,0 г, 69,2 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (464 мг, 1,73 ммоль) и димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (917 мг, 1,38 ммоль) в THF (100 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (17,6 г, 69,2 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т.; воду (20 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/ EtOAc = 100/1 - 30/1) с получением Промежуточного соединения **А48** (17,5 г, 93,5% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/ EtOAc = 3/1 (об./об.), $R_f= 0,40$,

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,52 (ddd, $J = 7,2, 2,4, 0,8$ Гц, 1H), 7,37 (ddd, $J = 5,2, 2,4, 0,8$ Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A49

Синтез 3-хлор-2-фтор-5-метилфенола (Промежуточное соединение A49)



A49

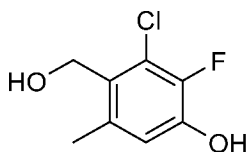
К смеси Промежуточного соединения **A48** (2,8 г, 10,35 ммоль) в THF (30 мл) добавляли водный раствор H_2O_2 (1,8 г 30% масс., 52 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (8,0 г) добавляли; смесь перемешивали в течение 20 мин, затем экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/ EtOAc=100/1 - 10/1) с получением Промежуточного соединения **A49** (1,6 г, 96,2% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=5/1 (об./об.), $R_f=0,41$.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,19 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,74 (ddd, $J = 6,0, 2,0, 0,8$ Гц, 1H), 6,71 (ddd, $J = 8,0, 2,4, 0,8$ Гц, 1H), 2,18 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A50

Синтез 3-хлор-2-фтор-4-(гидроксиметил)-5-метилфенола (Промежуточное соединение A50)



A50

К раствору NaOH (398 мг, 9,96 ммоль) в воде (20 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **A49** (1,6 г, 10 ммоль). Смесь нагревали до 45°C и водный раствор HCHO (889 мг 37% масс., 11 ммоль) добавляли капельно. Смесь перемешивали при 45°C в течение ночи, затем разбавляли водой (20 мл), подкисляли 1N HCl до pH~5-6, и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc = 100/1 - 5/1) с получением Промежуточного соединения **A50** (1,0 г, 52,6% выход) в виде белого твердого вещества.

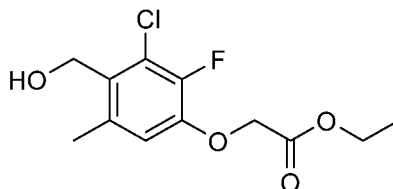
ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=3/1 (об./об.), Rf=0,37.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,15 (s, 1H), 6,82 – 6,63 (m, 1H), 4,87 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,52 – 4,47 (m, 2H), 2,29 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A51

Синтез этил-2-(3-хлор-2-фтор-4-(гидроксиметил)-5-метилфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A51)



A51

К раствору Промежуточного соединения **A50** (900 мг, 4,72 ммоль) в DMF (10 мл) при к.т. добавляли K_2CO_3 (783 мг, 5,67 ммоль) и этилбромацетат (788 мг, 4,72 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (30 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A51** (1,3 г, 99,9 % выход) в виде белого твердого вещества.

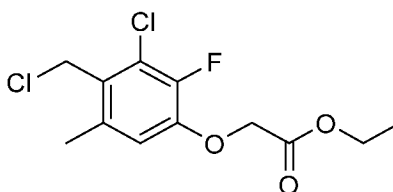
ТСХ: пет. эфир/EtOAc=3/1 (об./об.), Rf=0,45.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 6,98 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,21 – 4,13 (m, 2H), 2,36 – 2,33 (m, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A52

Синтез этил-2-(3-хлор-2-фтор-4-(хлорметил)-5-метилфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A52)



A52

К раствору Промежуточного соединения **A51** (1,3 г, 4,7 ммоль) в DCM (20 мл) при к.т. добавляли SOCl_2 (1,1 г, 9,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного Промежуточного соединения **A52** (1,3 г, 92,8% выход) в виде белого твердого вещества.

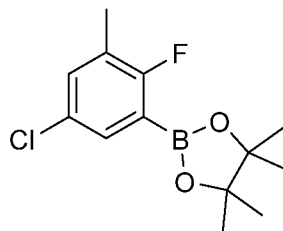
ТСХ: пет. эфир/EtOAc=3/1 (об./об.), Rf=0,57.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,09 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,83 (d, $J = 0,8$ Гц, 2H), 4,18 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,39 – 2,36 (m, 3H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A53

Синтез 2-(5-хлор-2-фтор-3-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

(Промежуточное соединение A53)



A53

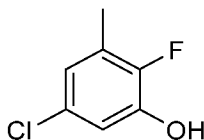
Смесь 2-фтор-5-хлортолуола (6,0 г, 41,5 ммоль), бис(пинаколато)дибора (10,5 г, 41,5 ммоль), димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (550 мг, 830 мкмоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (268 мг, 1,0 ммоль) в THF (60 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере N_2 . Воду (60 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир=1/100 - 1/30) с получением Промежуточного соединения **A53** (9,4 г, 83,9% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/10 (об./об.), $R_f=0,75$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,50 (dd, $J = 6,0, 2,8$ Гц, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 2,20 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,28 (s, 12H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A54

Синтез 5-хлор-2-фтор-3-метилфенола (Промежуточное соединение A54)



A54

К раствору Промежуточного соединения **A53** (9,4 г, 34,7 ммоль) в THF (100 мл) при к.т. добавляли водный раствор H_2O_2 (30% масс.) (19,7 г, 174 ммоль); полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15,0 г) добавляли. Воду (100 мл) добавляли; смесь перемешивали в течение 20 мин, затем экстрагировали добавлением EtOAc (50 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и

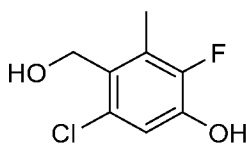
концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A54** (5,0 г, 89,3% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/10 (об./об.), Rf=0,5

ЖХМС: вр. удерж.=1,246 мин, [M-1] = 159,0

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A55

Синтез 5-хлор-2-фтор-4-(гидроксиметил)-3-метилфенола (Промежуточное соединение A55)



A55

К раствору NaOH (1,4 г, 34,3 ммоль) в H₂O (50 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **A54** (50,0 г, 31,3 ммоль). Смесь нагревали до 45°C и водный раствор HCHO (2,5 г 37% масс., 31,3 ммоль) добавляли капельно. Смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой (60 мл), подкисляли 1н HCl до pH~5-6 и экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир =1/50 - 1/5) с получением Промежуточного соединения **55** (2,0 г, 33,9% выход) в виде белого твердого вещества.

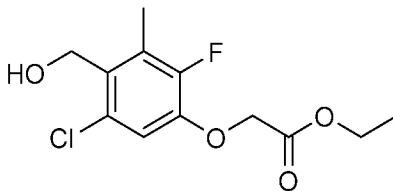
ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), Rf=0,20

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,20 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,92 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,51 (d, *J* = 3,2 Гц, 2H), 2,27 (d, *J* = 2,8 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A56

Синтез этил-2-(5-хлор-2-фтор-4-(гидроксиметил)-3-метилфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A56)



A56

К раствору Промежуточного соединения **A55** (2,0 г, 10,5 ммоль) в DMF (20 мл) при к.т. добавляли K₂CO₃ (1,7 г, 12,6 ммоль) и этилбромацетат (1,8 г, 10,5 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл) и

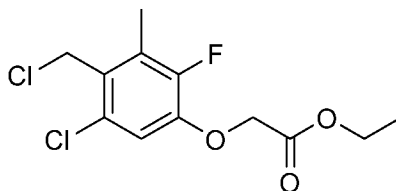
экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A56** (2,8 г, 96,6% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), R_f=0,25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A57

Синтез этил-2-(5-хлор-4-(хлорметил)-2-фтор-3-метилфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A57)



A57

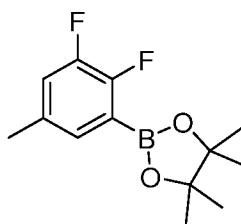
К раствору Промежуточного соединения **A56** (2,8 г, 10,1 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли SOCl₂ (1,8 г, 15,2 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (50 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A57** (2,8 г, 93,3% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), R_f=0,5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A58

Синтез 2-(2,3-дифтор-5-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

(Промежуточное соединение A58)



A58

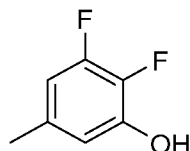
К 1,2-дифтор-4-метилбензолу (8,0 г, 62 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридину (419 мг, 1,56 ммоль) и [Ir(OMe)(1,5-cod)]₂ (828 мг, 1,25 ммоль) в THF (80 мл) добавляли B₂Pin₂ (15,9 г, 62,4 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение ночи и охлаждали до к.т. Воду (100 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (50 мл*3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с

помощью колонки с силикагелем (EtOAc/пет. эфир=1/100) с получением Промежуточного соединения **A58** (11,0 г, 69% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,42 – 7,33 (m, 1H), 7,22 (ddt, J = 4,5, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,30 (s, 12H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A59

Синтез 2,3-дифтор-5-метилфенола (Промежуточное соединение A59)



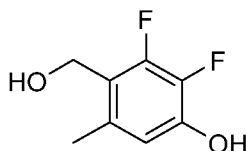
A59

К Промежуточному соединению **A58** (11 г, 43 ммоль) в THF (100 мл) добавляли пероксид водорода (24,5 г, 216 ммоль, 22 мл, 30% масс.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (4,0 г) добавляли и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (50 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали с помощью колонки с силикагелем (пет. эфир/ EtOAc=100/1 - 5/1) с получением Промежуточного соединения **A59** (6 г, 96% выход) в виде желтого масла.

ЖХМС: T=0,98 мин, [M-1]=143,1

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A60

Синтез 2,3-дифтор-4-(гидроксиметил)-5-метилфенола (Промежуточное соединение A60)



A60

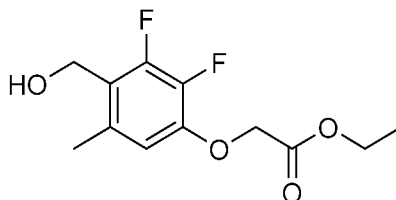
К раствору NaOH (916 мг, 22,90 ммоль) в воде (30 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **A59** (3 г, 21 ммоль). Смесь нагревали до 45°C, 37 % формальдегид (1,7 г, 20,8 ммоль, 2 мл, 37% масс.) добавляли капельно. Смесь перемешивали при 45°C в течение ночи и охлаждали. Смесь разбавляли водой (20 мл), подкисляли до pH=6-7 1M HCl и экстрагировали добавлением EtOAc (50 мл*3). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (Пет. эфир/EtOAc=20/1 - 5/1) с получением Промежуточного соединения **A60** (1,2 г, 33%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,15 (s, 1H), 6,59 (dd, $J = 8,1, 1,9$ Гц, 1H), 4,89 (t, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,42 – 4,38 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A61

Синтез этил-2-(2,3-дифтор-4-(гидроксиметил)-5-метилфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A61)



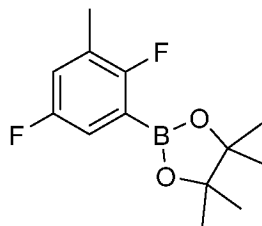
A61

К раствору Промежуточного соединения **A60** (800 мг, 4,6 ммоль) в DMF (10 мл) при к.т. добавляли K_2CO_3 (762 мг, 5,51 ммоль) и этил-2-бромацетат (767 мг, 4,59 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения **5** (1,0 г, 83,7% выход) в виде белого твердого вещества.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A62

Синтез 2-(2,5-дифтор-3-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

(Промежуточное соединение A62)



A62

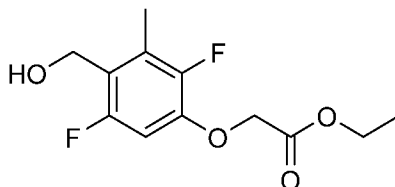
К раствору 1-бром-2,5-дифтор-3-метилбензола (500 мг, 2,42 ммоль) и Бис(пинаcolato)дибора (920 мг, 3,62 ммоль) в 1,4-диоксане (19 мл) добавляли KOAc (948 мг, 9,66 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (197 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи и охлаждали до к.т. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (100 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом хроматографии на силикагеле ($\text{EtOAc/пет. эфир}=1/5$) с получением Промежуточного соединения **A62** (350 мг, 57% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,34 – 7,26 (m, 1H), 7,10 (dt, J = 7,9, 3,7 Гц, 1H), 2,21 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 1,29 (s, 12H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A63

Синтез этил-2-(2,5-дифтор-4-(гидроксиметил)-3-метилфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A63)



A63

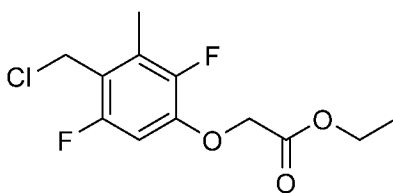
К раствору Промежуточного соединения **A62** (350 мг, 1,38 ммоль) в THF (5 мл) добавляли H_2O_2 (234 мг, 6,89 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и разбавляли водой (30 мл) и DCM (30 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество (177 мг, 1,23 ммоль), вместе с NaOH (54 мг, 1,35 ммоль) растворяли в воде (5 мл) и нагревали до 45°C. Формальдегид (40 мг, 1,35 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. смесь подкисляли 1н HCl до pH~7, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное твердое вещество растворяли в DMF (3 мл) и этил-2-бромацетат (253 мг, 1,52 ммоль) и K_2CO_3 (261 мг, 1,89 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и делили между водой (30 мл) и EtOAc (30 мл). Органическую фазу промывали водой (30 мл*3) и насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме с получением продукта Промежуточного соединения **A63** (328 мг, 91% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,95 (s, 4H), 6,89 (dd, J = 11,2, 7,2 Гц, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,11 (s, 1H), 2,27 (d, J = 2,6 Гц, 3H), 1,21 (s, 5H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A64

Синтез этил-2-(4-(хлорметил)-2,5-дифтор-3-метилфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A64)



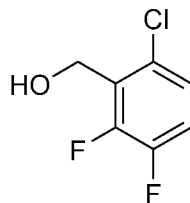
A64

К раствору Промежуточного соединения **A63** (328 мг, 1,26 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли тионилхлорид (225 мг, 1,89 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A64** (276 мг, 79% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,01 (dd, *J* = 11,4, 7,2 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,77 (d, *J* = 1,7 Гц, 2H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,30 (d, *J* = 2,6 Гц, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A65

Синтез (6-хлор-2,3-дифторфенил)метанола (Промежуточное соединение A65)



A65

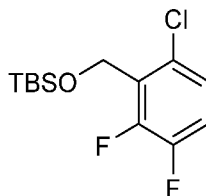
К раствору 6-хлор-2,3-дифторбензальдегида (3,0 г, 16 ммоль) в THF (30 мл) при к.т. добавляли NaBH₄ (707 мг, 18,7 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи и охлаждали до к.т. H₂O (50 мл) добавляли. Смесь экстрагировали добавлением EtOAc (25 мл *2). Объединенный органический слой промывали водой (25 мл*2), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха с получением Промежуточного соединения **A65** (2,8 г, 92% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,45 (dt, *J* = 10,1, 8,8 Гц, 1H), 7,35 (ddd, *J* = 9,0, 4,5, 1,9 Гц, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 2,5 Гц, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A66

Синтез трет-бутил-((6-хлор-2,3-дифторбензил)окси)диметилсилана

(Промежуточное соединение A66)



A66

К Промежуточному соединению **A65** (2,8 г, 16 ммоль), имидазолу (2,1 г, 31 ммоль) в DCM (30 мл) при к.т. добавляли TBSCl (2,6 г, 17 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли H₂O (30 мл), экстрагировали добавлением DCM (25 мл *2). Объединенный органический слой промывали водой (25 мл*2), насыщенным солевым

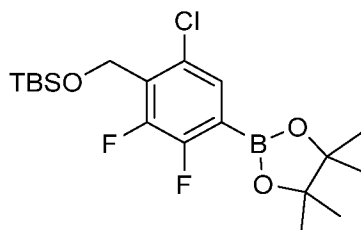
раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали досуха с получением Промежуточного соединения **A66** (4,5 г, 98% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,49 (dt, $J = 10,0, 8,8$ Гц, 1H), 7,38 (ddd, $J = 9,0, 4,2, 1,7$ Гц, 1H), 4,81 – 4,76 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A67

Синтез этил-2-(5-хлор-2,3-дифтор-4-(гидроксиметил)фенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A67)



A67

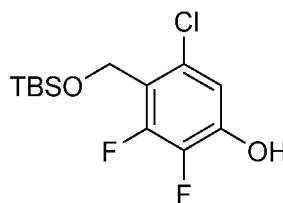
Промежуточное соединение **A66** (5,8 г, 19,81 ммоль), Бис(пинаколато)дибор (5,0 г, 20 ммоль), $[\text{Ir}(\text{OMe})(1,5\text{-cod})]_2$ (263 мг, 0,400 ммоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (133 мг, 0,501 ммоль) в THF (40 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к.т. Смесь разбавляли H_2O (30 мл), экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл *2). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл*2), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , очищали с помощью колонки с силикагелем (Пет. эфир - Пет. эфир /EtOAc = 10 /1) с получением Промежуточного соединения **A67** (7,0 г, 84% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,42 (dd, $J = 4,4, 2,0$ Гц, 1H), 4,79 (d, $J = 2,2$ Гц, 2H), 1,31 (s, 12H), 0,85 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A68

Синтез 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-хлор-2,3-дифторфенола

(Промежуточное соединение A68)



A68

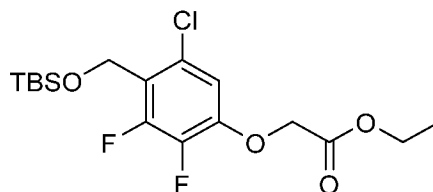
К Промежуточному соединению **A67** (7,8 г, 19 ммоль) в THF (80 мл) добавляли пероксид водорода (3,2 г, 93 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (50 мл *2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл*2), насыщенным соевым раствором (50 мл),

сушили над Na_2SO_4 , очищали с помощью колнки с силикагелем (Пет. эфир /EtOAc = 10 /1) с получением Промежуточного соединения **A68** (4,7 г, 82% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (s, 1H), 6,88 (dd, $J = 7,3, 2,1$ Гц, 1H), 4,68 (d, $J = 2,2$ Гц, 2H), 0,85 (d, $J = 1,3$ Гц, 9H), 0,06 (d, $J = 1,4$ Гц, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A69

Синтез этил-2-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-хлор-2,3-дифторфенокси)ацетата (Промежуточное соединение A69)



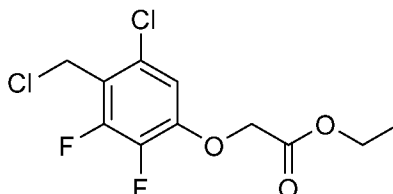
A69

Промежуточное соединение **A68** (3,0 г, 9,7 ммоль), K_2CO_3 (2,0 г, 15 ммоль) и этил-2-бромацетат (2,0 г, 11,66 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли H_2O (100 мл), экстрагировали добавлением EtOAc (25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (25 мл*5), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали досуха с получением продукта Промежуточного соединения **A69** (3,5 г, 91% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,24 (dd, $J = 7,1, 2,1$ Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,72 (d, $J = 2,2$ Гц, 2H), 4,21 – 4,15 (m, 2H), 1,21 (dd, $J = 7,4, 6,8$ Гц, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A70

Синтез этил-2-(5-хлор-4-(хлорметил)-2,3-дифторфенокси)ацетата (Промежуточное соединение A70)



A70

К раствору Промежуточного соединения **A69** (3,5 г, 8,9 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TBAF (1 М в THF, 9,8 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали добавлением DCM (25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (25 мл*2), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха с получением соединения **7** (2,4 г, 97%

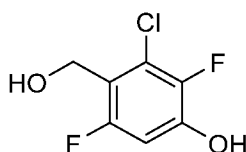
выход) в виде бесцветного масла. К раствору соединения 7 (2,4 г, 8,6 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли SOCl_2 (1,5 г, 12,8 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха с получением Промежуточного соединения **A70** (2,5 г, 94% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,35 (dd, $J = 7,2, 2,2$ Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,80 (d, $J = 1,9$ Гц, 2H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A71

Синтез 3-хлор-2,5-дифтор-4-(гидроксиметил)фенола (Промежуточное соединение

A71)

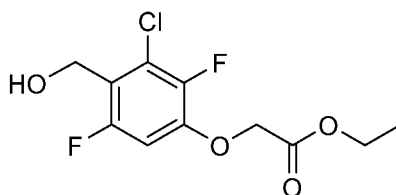


A71

К 2-хлор-1,4-дифторбензолу (19,8 г, 133 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридину (894 мг, 3,33 ммоль) и $[\text{Ir}(\text{OMe})(1,5\text{-cod})]_2$ (1,7 г, 2,67 ммоль) в THF (100 мл) добавляли 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (33,8 г, 133,30 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение ночи и охлаждали до к.т. Воду (80 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (50 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество растворяли в THF (100 мл) и пероксид водорода (22,6 г, 664,85 ммоль, 68,5 мл) добавляли при 0°C . Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением водного насыщенного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (100 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество растворяли в воде (30 мл) при к.т. и NaOH (1,8 г, 45,58 ммоль) добавляли. Смесь нагревали до 45°C , CH_2O (3,7 г, 45,58 ммоль) добавляли капельно. Смесь перемешивали при 45°C в течение ночи и охлаждали до к.т. Смесь разбавляли водой (20 мл), подкисляли до $\text{pH}=5-6$ 1N HCl и экстрагировали добавлением EtOAc (50 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (Пет. эфир / EtOAc = 20 / 1 - 5/1) с получением Промежуточного соединения **A71** (1,5 г, 6% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: $T=0,36$ мин, $[\text{M}-1]=193,0$

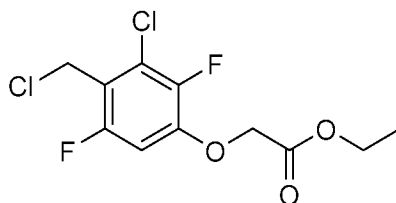
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A72

Синтез этил-2-(3-хлор-2,5-дифтор-4-(гидроксиметил)фенокси)ацетата(Промежуточное соединение A72)**A72**

К раствору Промежуточного соединения **A71** (500 мг, 2,57 ммоль) в DMF (6 мл) при к.т. добавляли K_2CO_3 (533 мг, 3,85 ммоль) и этил-2-бромацетат (515 мг, 3,08 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали насыщенным солевым раствором (10 мл*2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A72** (710 мг, 98% выход) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР: (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,20 (dd, $J = 11,2, 7,0$ Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,18 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A73

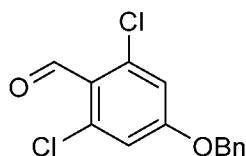
Синтез этил-2-(3-хлор-4-(хлорметил)-2,5-дифторфенокси)ацетата (Промежуточное соединение A73)**A73**

К раствору Промежуточного соединения **A72** (710 мг, 2,53 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (451 мг, 3,79 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного Промежуточного соединения **A73** (688 мг, 91% выход) в виде желтого твердого вещества.

НЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,34 (dd, $J = 11,5, 7,0$ Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,79 (d, $J = 1,6$ Гц, 2H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A74

Синтез 4-(бензилокси)-2,6-дихлорбензальдегида (Промежуточное соединение A74)

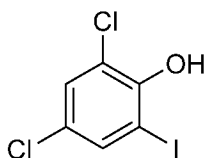
**A74**

К раствору 2,6-дихлор-4-гидроксibenзальдегида (6,5 г, 34 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли K_2CO_3 (5,6 г, 41 ммоль) и BnBr (5,8 г, 34 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, разбавляли водой (50 мл), экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и промывали н-гексаном с получением Промежуточного соединения **A74** (8,6 г, 90% выход) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,28 (s, 1H), 7,49 – 7,35 (m, 5H), 7,30 (s, 2H), 5,27 (s, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A75

Синтез 2,4-дихлор-6-йодфенола (Промежуточное соединение A75)

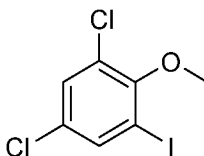
**A75**

К раствору 2,4-дихлорфенола (5,0 г, 30,67 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли NIS (8,3 г, 36,81 ммоль) и TsOH (1,2 г, 6,13 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали добавлением DCM (50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A75** (2,0 г, 23% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: $T = 2,376$ мин, $[M-1] = 286,7$

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A76

Синтез 1,5-дихлор-3-йод-2-метоксибензола (Промежуточное соединение A76)

**A76**

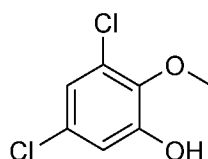
К раствору Промежуточного соединения **A75** (1,5 г, 5,33 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,1 г, 8,00 ммоль) и MeI (1,1 г, 8,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали

добавлением EtOAc (20 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл*2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A76** (1,5 г, 97% выход) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A77

Синтез 3,5-дихлор-2-метоксифенола (Промежуточное соединение A77)



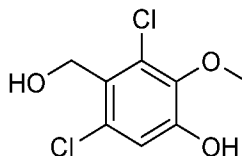
A77

К раствору Промежуточного соединения **A76** (1,7 г, 5,8 ммоль) в воде (1 мл) при к.т. добавляли KOH (1,3 г, 23 ммоль), Pd₂(dba)₃ (532 мг, 0,58 ммоль) и tBuXPhos (247 мг, 0,58 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение ночи и охлаждали до к.т. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл), экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл*2), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (Пет. эфир /EtOAc = 50/1) с получением Промежуточного соединения **A77** (560 мг, 50% выход) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС: T = 1,256 мин, [M -1] = 190,9

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A78

Синтез 3,5-дихлор-4-(гидроксиметил)-2-метоксифенола (Промежуточное соединение A78)



A78

К раствору NaOH (113 мг, 2,83 ммоль) в воде (20 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **A77** (546 мг, 2,83 ммоль). Смесь нагревали до 45 °C, CH₂O (230 мг, 2,83 ммоль) добавляли капельно. Смесь перемешивали при 45 °C в течение ночи и охлаждали до к.т. Смесь разбавляли водой (20 мл), подкисляли до pH=5-6 1н HCl и

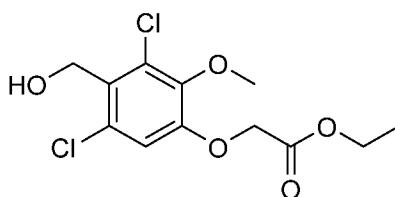
экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (Пет. эфир /EtOAc = 20 /1 - 5/1) с получением Промежуточного соединения **A78** (280 мг, 44% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T = 1,052 мин, [M -1] = 220,9

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A79

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-4-(гидроксиметил)-2-метоксифенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A79)



A79

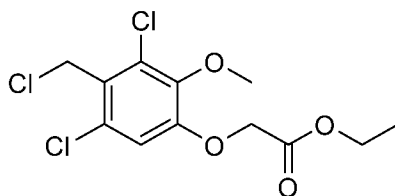
К раствору Промежуточного соединения **A78** (280 мг, 1,26 ммоль) в DMF (5 мл) при к.т. добавляли K₂CO₃ (260 мг, 1,88 ммоль) и этил-2-бромацетат (251 мг, 1,51 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали насыщенным солевым раствором (20 мл*2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A79** (380 мг, 98% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР; (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,17 (s, 1H), 5,12 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,18 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ A80

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-4-(хлорметил)-2-метоксифенокси)ацетата

(Промежуточное соединение A80)

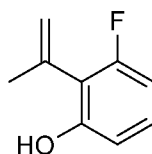


A80

К раствору Промежуточного соединения **A79** (380 мг, 1,23 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли SOCl₂ (219 мг, 1,84 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **A80** (378 мг, 94% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР; (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,29 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,18 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В1

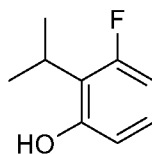
Синтез 3-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)фенола (Промежуточное соединение В1)**В1**

К смеси 2-бром-3-фторфенола (38,0 г, 200 ммоль), изопропенил-2-бор(пинаколата) (50,4 г, 300 ммоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (16,3 г, 20 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) и воде (30 мл) при к.т. добавляли K_2CO_3 (55,3 г, 400 ммоль). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., гасили водой (100 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (100 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc /пет. эфир = 1/100 - 1/20) с получением Промежуточного соединения **В1** (23,0 г, 76% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc /пет. эфир = 1/10 (об./об.), $R_f=0,55$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,72 (s, 1H), 7,06 (td, $J = 8,4, 6,8$ Гц, 1H), 6,66 (td, $J = 8,4, 1,2$ Гц, 1H), 6,59 (m, 1,0 Гц, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 1,98 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В2

Синтез 3-фтор-2-изопропилфенола (Промежуточное соединение В2)**В2**

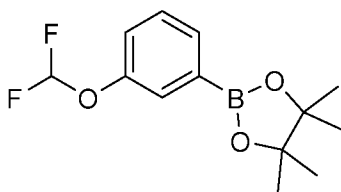
К раствору Промежуточного соединения **В1** (23,0 г, 151 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляли Pd/C (10%) (6,0 г). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **В2** (21,0 г, 90% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: EtOAc /пет. эфир = 1/50 (об./об.), $R_f=0,25$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,69 (s, 1H), 7,00 – 6,93 (m, 1H), 6,65 – 6,60 (m, 1H), 6,52 (ddd, $J = 10,8, 8,0, 1,2$ Гц, 1H), 3,40 (m, 1H), 1,25 (dd, $J = 7,2, 1,2$ Гц, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В3

Синтез 2-(3-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана(Промежуточное соединение В3)

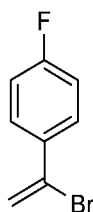
**B3**

Смесь 3-бромфенилдиформетилового эфира (250 мг, 1,12 ммоль), бис(пинаколато)дибора (311 мг, 1,23 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (73 мг, 0,10 ммоль) и KOAc (323 мг, 3,36 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **B3** (270 мг, 89,4% выход) в виде черного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=10/1 (об./об.), R_f=0,8

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ B4

Синтез 1-(1-бромвинил)-4-фторбензола (Промежуточное соединение B4)

**B4**

К раствору 4-фторацетофенона (10,0 г, 72,4 ммоль), P(OPh)₃ (35,4 г, 109 ммоль) и триэтиламина (11,7 г, 116 ммоль) в DCM (100 мл) при -15°C добавляли Br₂ (17,4 г, 109 ммоль) капельно. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир элюент) с получением Промежуточного соединения **B4** (8,0 г, 54,9% выход) в виде бесцветного масла, которое наилучшим образом хранилось при 0°C.

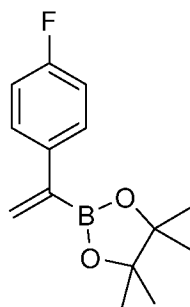
ТСХ: Пет. эфир, R_f=0,91

¹H ЯМР: (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,63 – 7,50 (m, 2H), 7,03 (t, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6,05 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 5,76 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ B5

Синтез 2-(1-(4-фторфенил)винил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

(Промежуточное соединение B5)

**B5**

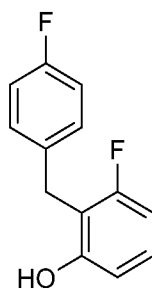
Раствор Промежуточного соединения **B4** (3,0 г, 14,9 ммоль), бис(пинаcolato)дибора (5,7 г, 22,4 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,1 г, 1,49 ммоль), KOAc (4,4 г, 44,8 ммоль) и PPh_3 (1,2 г, 4,48 ммоль) в толуоле (50 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Воду (30 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (25 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме, и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир /EtOAc = 20 /1) с получением Промежуточного соединения **B5** (1,5 г, 40,5% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: Пет. эфир, $R_f=0,69$

^1H ЯМР: (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,45 (dd, $J = 8,7, 5,6$ Гц, 2H), 7,00 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,04 (s, 2H), 1,32 (s, 12H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ B6

Синтез 3-фтор-2-(4-фторбензил)фенола (Промежуточное соединение B6)

**B6**

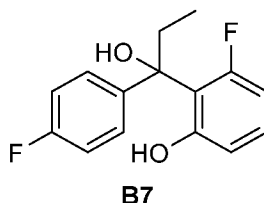
К раствору 4-фторбензилбромида (1,0 г, 5,29 ммоль) и 6-фтор-2-гидроксибензойной кислоты (1,2 г, 7,94 ммоль) в толуоле (10 мл) при к.т. добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (387 мг, 0,53 ммоль) и K_3PO_4 (3,4 г, 15,87 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи в атмосфере N_2 (газ.). Воду (20 мл) добавляли, и полученную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом

колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир /EtOAc = 100/1-20/1) с последующей обращенно-фазовой колоночной хроматографией с получением Промежуточного соединения **B6** (180 мг, 15,4% выход) в виде светло-желтого масла.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc= 5/1 (об./об.), Rf= 0,29,

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ B7

Синтез 3-фтор-2-(1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропил)фенола (Промежуточное соединение B7)



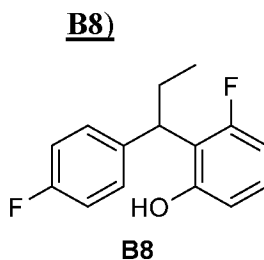
К раствору 2-бром-3-фторфенола (1,00 г, 5,24 ммоль) в THF (10 мл) при -30 °C добавляли капельно n-BuLi (2,5 M, 4,00 мл, 10,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -30 °C в течение 30 мин и затем охлаждали до -50 °C; (4-фторфенил)этилкетон (0,73 г, 4,36 ммоль) в THF (3 мл) добавляли капельно. Смесь перемешивали при -50°C в течение 2 ч, гасили добавлением водного раствора NH₄Cl (30 мл) и подкисляли HCl (1н) до pH~6, затем экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением Промежуточного соединения **B7** (230 мг, 20% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), Rf=0,36

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,18 – 7,04 (m, 3H), 6,58 (dt, *J* = 8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,49 (ddd, *J* = 12,0, 8,2, 1,3 Гц, 1H), 2,49 – 2,42 (m, 2H), 2,22 – 2,15 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ B8

Синтез 3-фтор-2-(1-(4-фторфенил)пропил)фенола (Промежуточное соединение B8)



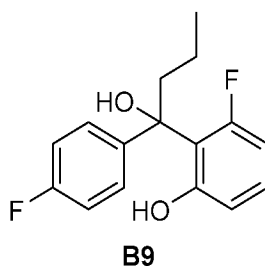
К раствору Промежуточного соединения **B7** (230 мг, 1,14 ммоль) в DCM (5 мл) при к.т. добавляли Et₃SiH (528 мг, 4,54 ммоль); смесь охлаждали до 0°C, и TFA (3,88 г, 34,1 ммоль) добавляли капельно. Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем

концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=50/1 - 10/1) с получением Промежуточного соединения **B8** (80 мг, 37% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), $R_f=0,60$

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В9

Синтез 3-фтор-2-(1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропил)фенола (Промежуточное соединение В9)



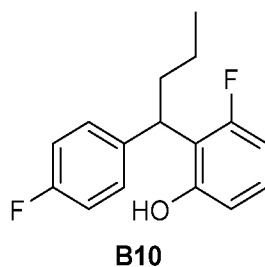
К раствору 2-бром-3-фторфенола (1,00 г, 5,24 ммоль) в THF (10 мл) при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли капельно $n\text{-BuLi}$ (2,5 М, 4,0 мл, 10,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин, затем охлаждали до $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$; (4-фторфенил)пропилкетон (0,73 г, 4,36 ммоль) в THF (3 мл) добавляли капельно. Смесь перемешивали при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч, гасили добавлением водного раствора NH_4Cl (30 мл) и подкисляли HCl (1н) до $\text{pH}\sim 6$, затем экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением Промежуточного соединения **B9** (250 мг, 20% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), $R_f=0,36$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,06 (s, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 3H), 6,57 (dt, $J = 8,2, 1,1$ Гц, 1H), 6,49 (ddd, $J = 12,0, 8,2, 1,3$ Гц, 1H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 2,03 – 1,96 (m, 1H), 1,62 – 1,44 (m, 1H), 0,90 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В10

Синтез 3-фтор-2-(1-(4-фторфенил)бутил)фенола (Промежуточное соединение В10)



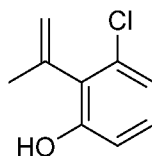
К раствору Промежуточного соединения **B9** (230 мг, 826 мкмоль) в DCM (5 мл) при к.т. добавляли Et₃SiH (384 мг, 3,31 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C, и TFA (2,83 г, 24,8 ммоль) добавляли капельно. Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=50/1 - 10/1) с получением Промежуточного соединения **B10** (130 мг, 60% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), R_f=0,60

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,88 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 7,03 – 6,97 (m, 1H), 6,66 – 6,61 (m, 1H), 6,54 (ddd, *J* = 10,9, 8,3, 1,1 Гц, 1H), 4,48 – 4,39 (m, 1H), 2,23 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 0,88 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ B11

Синтез 3-хлор-2-(проп-1-ен-2-ил)фенола (Промежуточное соединение B11)



B11

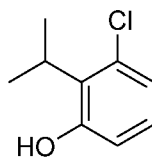
К смеси 2-бром-3-хлорфенола (1,0 г, 4,8 ммоль), изопропенил-2-бор(пинаколата) (1,2 г, 7,2 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (170 мг, 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) при к.т. добавляли K₂CO₃ (1,3 г, 9,6 ммоль). Смесь нагревали до 75°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., гасили водой (30 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир = 1/20) с получением Промежуточного соединения **B11** (800 мг, 98% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/10 (об./об.), R_f=0,55

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 9,65 (s, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 1,93 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ B12

Синтез 3-хлор-2-изопропилфенола (Промежуточное соединение B12)



B12

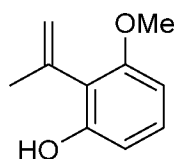
К раствору Промежуточного соединения **B11** (800 мг, 4,7 ммоль) в THF (20 мл) добавляли никель Рэнея (40 мг). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи в атмосфере газообразного H₂ (1 атм). Смесь охлаждали до 0°C и фильтровали, затем концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения **B12** (800 мг, 98% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/50 (об./об.), R_f = 0,25

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 9,69 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,82 – 6,71 (m, 2H), 3,61 – 3,48 (m, 1H), 1,29 (d, J = 7,1 Гц, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ B13

Синтез 3-метокси-2-(проп-1-ен-2-ил)фенола (Промежуточное соединение B13)



B13

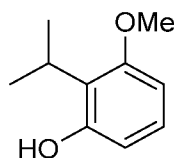
К раствору 2-бром-3-метоксифенола (500 мг, 2,46 ммоль) и пропенил-2-бор(пинаколата) (621 мг, 3,69 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при к.т. в атмосфере N₂ (газ.) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (360 мг, 0,49 ммоль) и K₂CO₃ (681 мг, 4,93 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали насыщенным соевым раствором (10 мл*2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир = 1/100-1/10) с получением Промежуточного соединения **B13** (200 мг, 49,4% выход) в виде светло-желтой жидкости.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc = 10/1 (об./об.), R_f = 0,75,

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,02 (s, 1H), 6,98 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,43 (ddd, J = 9,2, 8,4, 0,8 Гц, 2H), 5,15 (dt, J = 3,2, 1,6 Гц, 1H), 4,71 (dd, J = 2,4, 1,2 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,89 (t, J = 1,2 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ B14

Синтез 2-изопропил-3-метоксифенола (Промежуточное соединение B14)



B14

К раствору Промежуточного соединения **B13** (400 мг, 2,44 ммоль) в THF (10 мл) при к.т. добавляли Pd/C (100 мг, 2,44 ммоль). Смесь дегазировали несколько раз в вакууме, затем помещали в атмосферу H₂. Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи.

Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением Промежуточного соединения **B14** (400 мг, 98,7% выход) в виде белого твердого вещества.

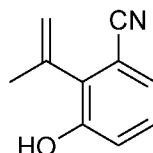
ТСХ: Пет. эфир/EtOAc= 10/1 (об./об.), Rf= 0,76,

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,11 (s, 1H), 6,89 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,42 – 6,35 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,50 – 3,46 (m, 1H), 1,21 (d, J = 7,2 Гц, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ B15

Синтез 3-гидрокси-2-(проп-1-ен-2-ил)бензонитрила (Промежуточное соединение

B15)



B15

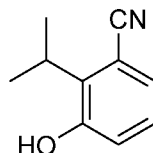
К смеси 2-бром-3-гидроксибензонитрила (800 мг, 4,04 ммоль), изопронил-2-бор(пинаколата) (1,36 г, 8,08 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (260 мг, 0,40 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) при к.т. добавляли K₂CO₃ (1,68 г, 12,12 ммоль). Смесь нагревали до 75°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., гасили водой (30 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир = 1/20) с получением Промежуточного соединения **B15** (400 мг, 62,2% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), Rf=0,55

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,13 (s, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 5,34 (q, J = 1,6 Гц, 1H), 4,98 – 4,95 (m, 1H), 2,03 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ B16

Синтез 3-гидрокси-2-изопропилбензонитрила (Промежуточное соединение B16)



B16

К раствору Промежуточного соединения **B15** (400 мг, 4,7 ммоль) в THF (20 мл) добавляли Pd/C (5%) (40 мг). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи в атмосфере H₂. Смесь фильтровали, концентрировали досуха, и очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир/ EtOAc = 5 / 1) с получением Промежуточного соединения **B16** (150 мг, 37,1% выход) в виде белого твердого вещества.

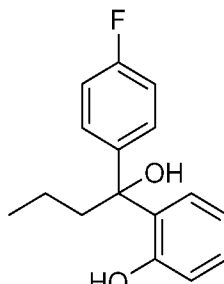
ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), $R_f=0,61$

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,06 (s, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 7,08 (dd, $J = 7,0, 2,4$ Гц, 1H), 3,41 (p, $J = 7,1$ Гц, 1H), 1,34 (d, $J = 7,1$ Гц, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В17

Синтез 2-(1-(4-фторфенил)-1-гидроксибутил)фенола (Промежуточное соединение

В17)



B17

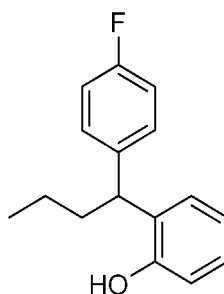
К раствору 2-бромфенола (1,25 г, 7,22 ммоль) в сухом THF (15 мл) при -50°C добавляли капельно $n\text{-BuLi}$ (15,0 ммоль, 6,02 мл, 2,5M). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали до 0°C ; 4-фторфенил-*n*-пропилкетон (1,00 г, 6,02 ммоль) в THF (5 мл) добавляли капельно. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. NH_4Cl (вод.) (15 мл) добавляли. Смесь подкисляли до pH~4-5 1н HCl, затем экстрагировали добавлением DCM (15 мл* 2). Объединенную органическую фазу сушили Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме, и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением Промежуточного соединения **B17** (1,0 г, 63,9 % выход) в виде бесцветного масла.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), $R_f=0,48$

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,57 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 3H), 7,10 – 7,02 (m, 3H), 6,79 (td, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Гц, 1H), 6,21 (s, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,27 – 1,20 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В18

Синтез 2-(1-(4-фторфенил)бутил)фенола (Промежуточное соединение В18)



B18

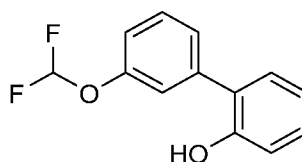
Смесь Промежуточного соединения **B17** (1,0 г, 3,84 ммоль), Et₃SiH (1,79 г, 15,4 ммоль) и TFA (4,38 г, 38,4 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта Промежуточного соединения **B18** (800 мг, 85,2% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), R_f=0,66

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,30 (s, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,17 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,9 Гц, 2H), 7,00 – 6,94 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,7 Гц, 2H), 4,29 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 1,96 – 1,86 (m, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 0,86 (d, *J* = 7,4 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ B19

Синтез 3'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-2-ола (Промежуточное соединение B19)



B19

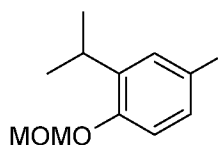
Смесь Промежуточного соединения **B3** (3,5 г, 13 ммоль), 2-бромфенола (1,5 г, 8,67 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (634 мг, 0,87 ммоль) и K₂CO₃ (3,6 г, 26 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Воду (50 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc = 20/1 - 5/1, об./об.) с получением Промежуточного соединения **B19** (700 мг, 34% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), R_f=0,54

ЖХМС: вр. удерж.=2,551 мин; [M-1]= 235,0

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ B19

Синтез 4-йод-2-изопропил-1-(метоксиметокси)бензола (Промежуточное соединение B20)



B20

К раствору 4-йод-2-изопропилфенола (20,0 г, 76,3 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли DIEA (29,6 г, 229 ммоль) и MOMCl (9,2 г, 114 ммоль). Смесь перемешивали

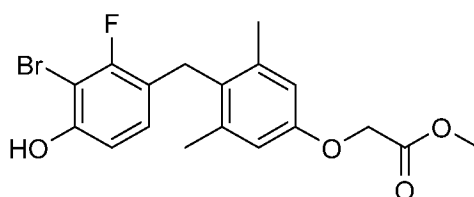
при к.т. в течение 3 ч. Воду (500 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (200 мл *3). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (Петролейный эфир) с получением Промежуточного соединения **B20** (14 г, 60% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,45 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,37 (d, *J* = 0,6 Гц, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ C1

Синтез метил-2-(4-(3-бром-2-фтор-4-гидроксibenзил)-3,5-диметилфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение C1)



C1

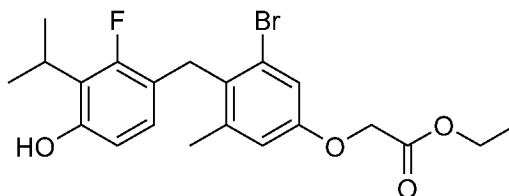
Раствор Промежуточного соединения **A3** (1 г, 4,12 ммоль), 2-бром-3-фторфенола (2,3 г, 12,4 ммоль) и ZnCl₂ (1M в THF, 10,3 мл) в DCE (5 мл) перемешивали при 95°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=5:1) и преп. ТСХ (пет. эфир/EtOAc=3:1) с получением Промежуточного соединения **C1** (100 мг, 6,1% выход) в виде бесцветного масла.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=5/1 (об./об.), R_f=0,4

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,44 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 6,64 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,13 (s, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ C2

Синтез этил-2-(3-бром-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)ацетата (Промежуточное соединение C2)



C2

К раствору Промежуточного соединения **A6** (1,06 г, 3,3 ммоль) в DCE (20 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **B2** (1,52 г, 9,9 ммоль) и ZnCl₂/THF (1M) (8,2 мл, 8,25 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 2 ч.

Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным соевым раствором (2 *10 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир=1/5) с получением Промежуточного соединения **C7** (530 мг, 38,8% выход) в виде твердого вещества.

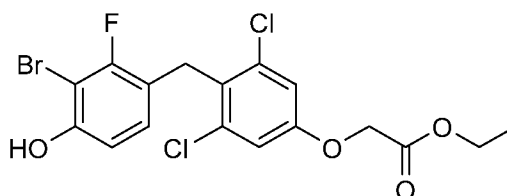
ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), Rf=0,35

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 9,48 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,49 – 6,43 (m, 1H), 6,17 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,18 (d, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,26 (m, 6H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ C3

Синтез этил-2-(4-(3-бром-2-фтор-4-гидроксibenзил)-3,5-дихлорфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение C3)



C3

Раствор 2-бром-3-фторфенола (1,54 г, 8,07 ммоль), Промежуточного соединения **A11** (800 мг, 2,69 ммоль) и ZnCl₂ (916 мг, 6,72 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали в вакууме. Воду (30 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (25 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир /EtOAc = 5 /1) с получением Промежуточного соединения **C3** (600 мг, 49,4% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), Rf=0,4

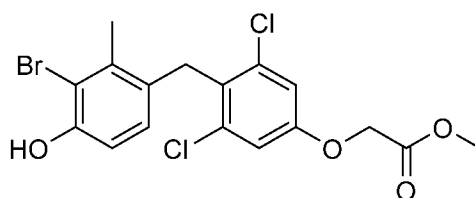
ЖХМС: вр. удерж.=2,795 мин, [M-1]= 448,9

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,68 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 6,57 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,18 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ C4

Синтез метил-2-(4-(3-бром-4-гидрокси-2-метилбензил)-3,5-дихлорфенокси)ацетата

(Промежуточное соединение C4)

**C4**

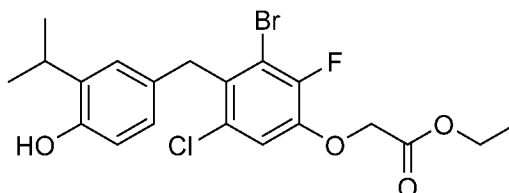
К раствору 2-бром-3-метилфенола (1,0 г, 5,4 ммоль) и Промежуточного соединения **A10** (758 мг, 2,7 ммоль) в DCE (10,0 мл) добавляли ZnCl_2 (1M/THF) (6,7 ммоль, 6,7 мл). Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т.; воду (20 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением DCM (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир=1/30 - 1/10) с получением Промежуточного соединения **C4** (400 мг, 34% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), $R_f=0,30$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,94 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,19 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ C5

Синтез этил-2-(3-бром-5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетата (Промежуточное соединение C5)

**C5**

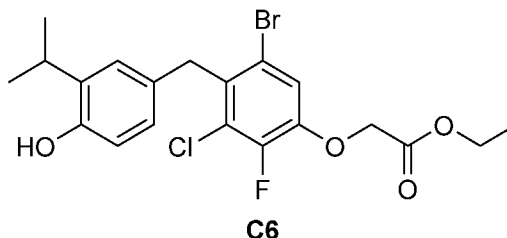
К раствору Промежуточного соединения **A34** (1,0 г, 2,9 ммоль) в DCE (10 мл) при к.т. добавляли 2-изопропилфенол (1,1 г, 8,3 ммоль) и ZnCl_2 (6,9 ммоль, 6,9 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т.; воду (30 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир=1/100 - 1/10) с получением Промежуточного соединения **C5** (550 мг, 43,1% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=5/1 (об./об.), $R_f=0,20$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,11 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 1,2$ Гц, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,18 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,13 (p, $J = 6,8$ Гц, 1H), 1,19 – 1,15 (m, 3H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ С6

Синтез этил-2-(5-бром-3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетата (Промежуточное соединение С6)



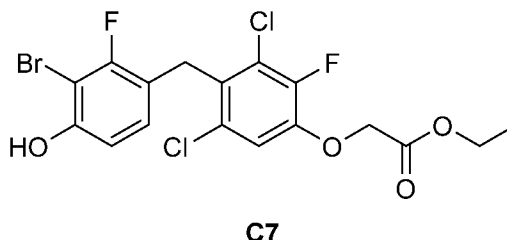
К раствору Промежуточного соединения **A39** (6,0 г, 16,7 ммоль) в DCE (100 мл) при к.т. добавляли 2-изопропилфенол (6,8 г, 50,0 ммоль) и ZnCl_2 (41,7 ммоль, 42 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т.; воду (60 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением DCM (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир=1/100 - 1/10) с получением Промежуточного соединения **С6** (2,6 г, 33,9% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=5/1 (об./об.), $R_f=0,20$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,13 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,67 – 6,63 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,18 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,13 (p, $J = 6,8$ Гц, 1H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ С7

Синтез этил-2-(4-(3-бром-2-фтор-4-гидроксibenзил)-3,5-дихлор-2-фторфенокси)ацетата (Промежуточное соединение С7)



К раствору 2-бром-3-фторфенола (1,8 г, 9,3 ммоль) и Промежуточного соединения **A29** (1,0 г, 3,1 ммоль) в хлорбензоле (20 мл) добавляли ZnCl_2 (1,0 г, 3,1 ммоль). Смесь перемешивали при 160°C при микроволновой обработке в течение 2 ч. Смесь охлаждали

до к.т. Воду (150 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением DCM (100 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{пет. эфир}=1/5$) с получением Промежуточного соединения **C7** (950 мг, 67,7% выход) в виде твердого вещества.

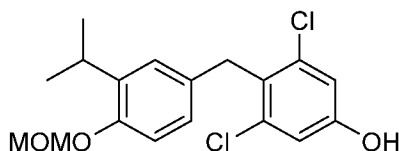
ТСХ: $\text{EtOAc}/\text{пет. эфир}=1/5$ (об./об.), $R_f=0,25$

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 10,58 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,02 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,18 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 1,21 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ C8

Синтез 3,5-дихлор-4-(3-изопропил-4-(метоксиметокси)бензил)фенола

(Промежуточное соединение C8)



C8

Раствор Промежуточного соединения **B20** (8,2 г, 27 ммоль) в THF (80 мл) охлаждали до -20°C . $i\text{-PrMgCl}$ (1 М в THF, 32 мл) добавляли капельно. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и затем охлаждали до -70°C . Раствор Промежуточного соединения **A74** (5,0 г, 18 ммоль) в THF (10 мл) добавляли капельно. Раствор перемешивали при -70°C в течение 2 ч. Насыщенный водный раствор NH_4Cl (50 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (50 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме. Полученное коричневое масло фильтровали через слой силикагеля и фильтрат концентрировали. Половину полученного желтого твердого вещества растворяли в THF (30 мл) и Pd/C (750 мг, 6,18 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере H_2 в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Воду (30 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученное желтое масло растворяли в DCM (20 мл), охлаждали до 0°C и Et_3SiH (3,60 г, 30,98 ммоль) добавляли капельно. TFA (1,4 г, 12,39 ммоль) затем добавляли капельно. Смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч. Смесь подкисляли до $\text{pH}=7$ насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Смесь экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл*2). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над

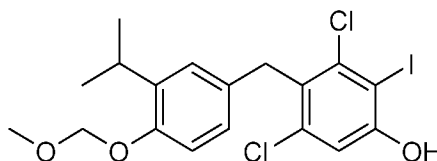
Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и очищали с помощью колонки с силикагелем (пет. эфир/EtOAc=30/1 - 10/1) с получением Промежуточного соединения **C8** (1,7 г, 80% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,24 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,79 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,22 (p, *J* = 7,0 Гц, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ C9

Синтез 3,5-дихлор-2-йод-4-(3-изопропил-4-(метоксиметокси)бензил)фенола

(Промежуточное соединение C9)



C9

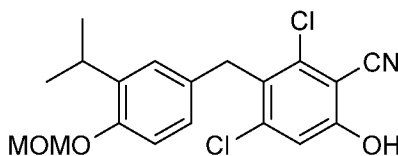
Раствор Промежуточного соединения **C8** (1,6 г, 4,50 ммоль) в DCM (30 мл) охлаждали до 0°C. NIS (912 мг, 4,05 ммоль) добавляли порциями. Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Воду (30 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колонки с силикагелем (пет. эфир/ EtOAc=50/1 - 5/1) с получением Промежуточного соединения **C9** (200 мг, 9% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,75 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,25 – 3,18 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ C10

Синтез 2,4-дихлор-6-гидрокси-3-(3-изопропил-4-

(метоксиметокси)бензил)бензонитрила (Промежуточное соединение C10)



C10

К смеси Промежуточного соединения **C9** (50 мг, 88 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (10 мг, 18 мкмоль) и dppf (8 мг, 8 мкмоль) в NMP (1 мл) добавляли Zn(CN)₂ (21 мг, 176 мкмоль). Смесь нагревали до 150 °C и перемешивали в течение 1 ч при микроволновой обработке. Смесь охлаждали до к.т. Воду (20 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением

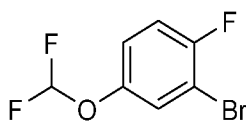
EtOAc (15 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир/EtOAc=2/1) с получением Промежуточного соединения **C10** (30 мг, 90% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,01 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 1,14 (d, *J* = 7,0 Гц, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ D1

Синтез 2-бром-4-(дифторметокси)-1-фторбензола (Промежуточное соединение

D1)



D1

Смесь хлордифторацетата натрия (1,0 г, 5,2 ммоль), 3-бром-4-фторфенола (1,60 г, 10,5 ммоль) и K₂CO₃ (868 мг, 6,3 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. Концентрированную HCl (1,5 мл) и воде (3 мл) добавляли и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C. NaOH (4M, 5 мл) и воде (25 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением Et₂O (5 мл*3). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na₂SO₄ и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=200/1 - 100/1) с получением Промежуточного соединения **D1** (150 мг, 11% выход) в виде бесцветного масла.

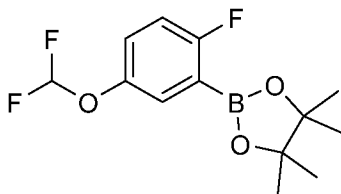
ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=100/1 (об./об.), R_f=0,55

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,62 (dd, *J* = 6,0, 3,2 Гц, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,28 (dt, *J* = 9,2, 3,6 Гц, 1H), 7,24 (t, *J* = 73,6 Гц, 1H).

¹⁹F ЯМР: (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -82,81, -112,84.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ D2

Синтез 2-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (Промежуточное соединение D2)



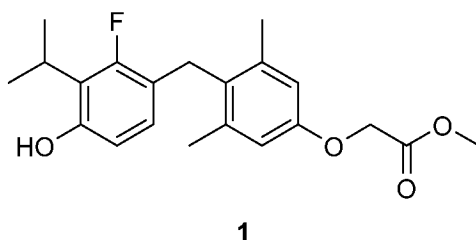
D2

К смеси Промежуточного соединения **D1** (150 мг, 622 мкмоль), бис(пинаколато)дибора (175 мг, 684 мкмоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25 мг, 31 мкмоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) при к.т. добавляли ацетат калия (183 мг, 1,8 ммоль). Смесь нагревали до 110°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного Промежуточного соединения **D2** (175 мг, 97% выход), которое использовали без дополнительной очистки.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/10 (об./об.), $R_f=0,65$

ПРИМЕР 1

Синтез метил-2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)ацетата (Соединение 1)

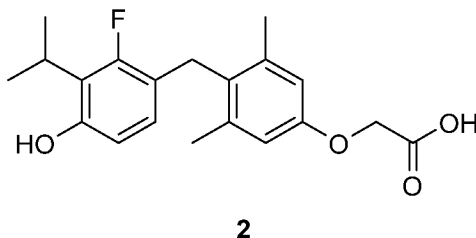


К раствору Промежуточного соединения **B2** (381 мг, 2,3 ммоль) и Промежуточного соединения **A3** (200 мг, 0,78 ммоль) в DCE (5,0 мл) добавляли ZnCl_2 (1M/THF) (1,9 ммоль, 1,9 мл). Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т.; воду (20 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением DCM (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (EtOAc/пет. эфир=1/5) с получением соединения **1** (35 мг, 12% выход) в виде светло-желтого масла.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), $R_f=0,30$

ПРИМЕР 2

Синтез 2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 2)



К раствору соединения **1** (35 мг, 94 мкмоль) в THF/ H_2O (2,0 мл/0,5 мл) при к.т. добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12 мг, 280 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл), подкисляли 1N HCl до pH~3-4, и экстрагировали

добавлением EtOAc (15 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **2** (10 мг, 30% выход) в виде белого твердого вещества.

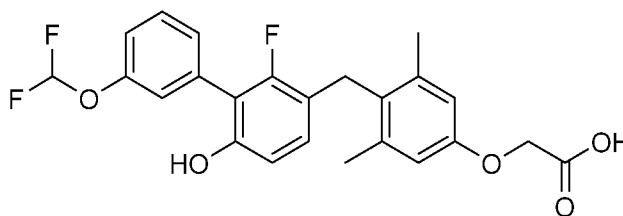
ТСХ: MeOH/DCM = 1/10 (об./об.), R_f = 0,30

ЖХМС: вр. удерж. = 4,025 мин, [M-1] = 345,1

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,14 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,26 (d, J = 7,0 Гц, 6H).

ПРИМЕР 3

Синтез 2-(4-((3'-(дифторметокси)-2-фтор-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-3,5-диметилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 3)



3

К раствору Промежуточного соединения **C1** (136 мг, 0,50 ммоль) и Промежуточного соединения **B3** (100 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) при к.т. добавляли Pd(dppf)Cl₂ (18 мг, 0,03 ммоль) и NaHCO₃ (2H) (0,75 ммоль, 0,4 мл). Реакционную смесь нагревали в атмосфере N₂ до 80°C в течение ночи. LiOH·H₂O (32 мг, 0,75 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), и pH доводили до pH~4 1N HCl. Водный слой экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*2). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **3** (20 мг, 17,8% выход) в виде белого твердого вещества.

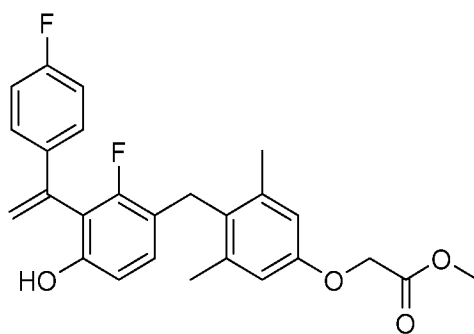
ТСХ: DCM/MeOH = 10/1 (об./об.), R_f = 0,2

ЖХМС: вр. удерж. = 3,752 мин, [M-1] = 445,1

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 0,4 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 92,8, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 80 Гц, 1H), 6,57 (s, 2H), 6,37 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,13 (s, 6H).

ПРИМЕР 4

Синтез метил-2-(4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)винил)-4-гидроксибензил)-3,5-диметилфенокси)ацетата (Соединение 4)

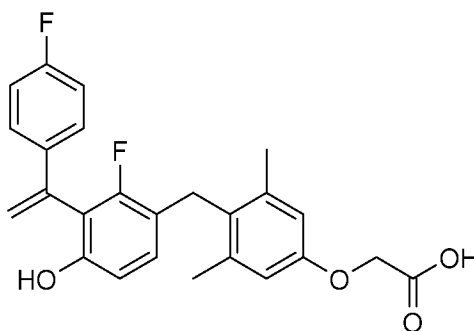
**4**

Раствор Промежуточного соединения **B5** (234 мг, 944 мкмоль), Промежуточного соединения **C1** (250 мг, 629 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (46 мг, 63 мкмоль) и NaHCO₃ (вод.) (2М, 1 мл) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., и концентрировали в вакууме. Воду (30 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (25 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (DCM/MeOH = 10 /1) с получением соединения **4** (100 мг, 36,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), R_f=0,55

ПРИМЕР 5

Синтез 2-(4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)винил)-4-гидроксибензил)-3,5-диметилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 5)

**5**

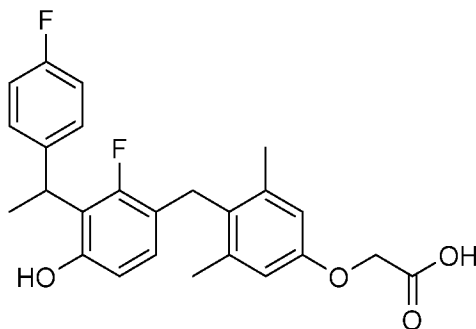
Раствор Соединения **4** (100 мг, 228 мкмоль) и LiOH·H₂O (48 мг, 1,14 ммоль) в воде (1 мл) и метаноле (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь подкисляли до pH~5 1н HCl, воду (30 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (25 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (DCM/MeOH= 10/1) с получением соединения **5** (50 мг, 51,6% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), R_f=0

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,48 (s, 1H), 7,60 – 7,45 (m, 3H), 7,32 (dd, $J = 8,4, 5,5$ Гц, 2H), 7,15 (t, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,62 (s, 2H), 6,56 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,37 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,15 (s, 6H).

ПРИМЕР 6

Синтез 2-(4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидроксибензил)-3,5-диметилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 6)



6

Раствор Соединения **5** (50 мг, 118 мкмоль), и Pd/C (5%) (50 мг) в MeOH (5 мл) перемешивали при 50°C в атмосфере H_2 в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., фильтровали и концентрировали в вакууме, затем очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **6** (20 мг, 39,8% выход) в виде белого твердого вещества.

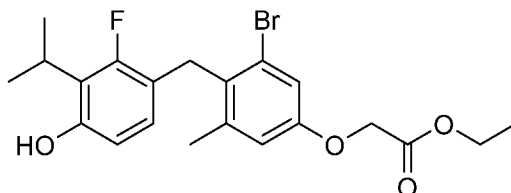
ТСХ: MeOH/DCM = 1/10 (об./об.), $R_f = 0,30$

ЖХМС: вр. удерж. = 2,264 мин, $[M-1] = 425,1$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,91 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 2H), 6,61 (s, 2H), 6,49 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,20 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,60 (s, 3H), 3,71 (d, $J = 4,6$ Гц, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,64 (dd, $J = 7,4, 1,2$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 7

Синтез этил-2-(3-бром-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)ацетата (Соединение 7)



7

К раствору Промежуточного соединения **B2** (720 мг, 4,66 ммоль) в DCE (5 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **A6** (500 мг, 1,55 ммоль) и ZnCl_2 в THF (3,11 мл 1,0M, 3,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным солевым раствором (10 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали

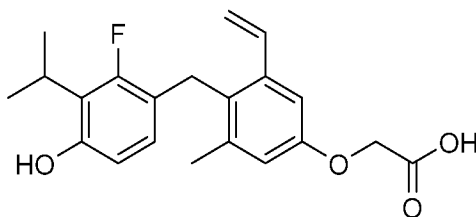
методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=10/1) с получением соединения **7** (250 мг, 36,6% выход) в виде бесцветного масла.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=5/1 (об./об.), Rf=0,21

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,48 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,17 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,38 (p, $J = 7,1$ Гц, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 7,1$ Гц, 6H), 1,24 – 1,18 (m, 3H).

ПРИМЕР 8

Синтез 2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метил-5-винилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 8)



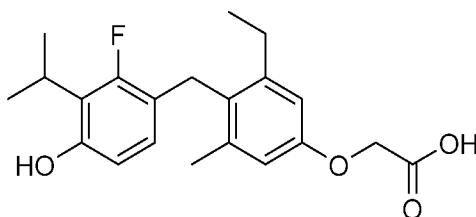
8

К раствору соединения **7** (180 мг, 0,4 ммоль) и винилбор(пинаколата) (92 мг, 0,6 ммоль) в воде (0,5 мл) /1,4-диоксане (3 мл) при к.т. добавляли Pd(dppf)Cl₂ (32 мг, 0,04 ммоль) и K₂CO₃ (110 мг, 0,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 2 ч при микроволновой обработке. Смесь охлаждали до к.т. и NaOH (48 мг, 1,2 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), и фильтровали. Фильтрат подкисляли до pH~3-4 1н HCl, промывали водой (5 мл*2), и насыщенным соевым раствором (5 мл*2), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (MeOH/DCM=1/10) с получением соединения **8** (146 мг, 99,4% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: DCM/MeOH=1/10 (об./об.), Rf=0,24

ПРИМЕР 9

Синтез 2-(3-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 9)



9

К раствору соединения **8** (146 мг, 0,4 ммоль) в THF (3 мл) при к.т. добавляли Pd/C (50 мг); смесь перемешивали в течение ночи при к.т. в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **9** (70 мг, 48,6% выход) в виде белого твердого вещества.

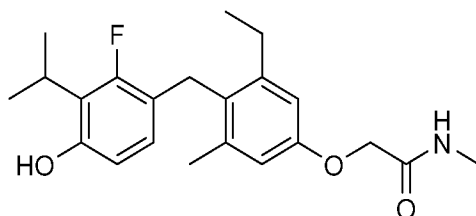
ТСХ: DCM/MeOH=10/1 (об./об.), R_f=0,48

ЖХМС: вр. удерж. = 2,011 мин, [M-1] = 359.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,43 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,11 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,47 – 3,34 (m, 1H), 2,45 (q, *J* = 8,3, 7,5 Гц, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H), 1,02 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H).

ПРИМЕР 10

Синтез 2-(3-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)-N-метилацетамида (Соединение 10)



10

К раствору соединения **9** (50 мг, 0,14 ммоль) в DCM (4 мл) при к.т. добавляли оксалилхлорид (18 мг, 0,14 ммоль) и каплю DMF (кат.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный хлорангидрид кислоты (50 мг, 0,14 ммоль) растворяли в THF (1 мл) и добавляли капельно к раствору метиламина (12 мг, 0,39 ммоль) в THF (3 мл) при 0 °С. Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **10** (20 мг, 40,6% выход) в виде беловатого твердого вещества.

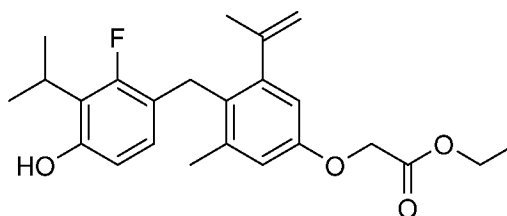
ТСХ: MeOH/DCM=1/10 (об./об.), R_f=0,68

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,42 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,69 (q, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,42 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,11 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,76 (d, *J* = 3,6 Гц, 2H), 3,44 – 3,37 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 2,45 (dd, *J* = 7,6, 5,2 Гц, 2H), 2,10 (d, *J* = 5,6 Гц, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H), 1,03 (td, *J* = 7,6, 4,8 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР: (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -120,54, -120,63.

ПРИМЕР 11

Синтез этил-2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)ацетата (Соединение 11)

**11**

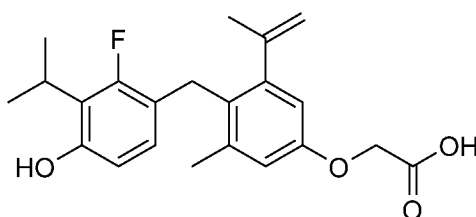
К раствору Промежуточного соединения **C2** (530 мг, 1,21 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при к.т. добавляли изопропенитрифторборат калия (357 мг, 2,42 ммоль), Cs_2CO_3 (786 мг, 2,42 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (88 мг, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в атмосфере N_2 (газ.) при микроволновой обработке в течение 2 ч. Полученный раствор Соединения **11** использовали без дополнительной очистки.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), $R_f=0,35$

ЖХМС: вр. удерж.=3,26 мин, $[\text{M}-1] = 399,2$

ПРИМЕР 12

Синтез 2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 12)

**12**

К раствору соединения **11** (500 мг, 1,25 ммоль) в воде (5 мл)/THF (1 мл) при к.т. добавляли NaOH (149 мг, 3,75 ммоль); полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH~3-4 2н HCl и экстрагировали добавлением DCM (30 мл*3). Объединенную органическую фазу концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **12** (330 мг, 70,9% выход).

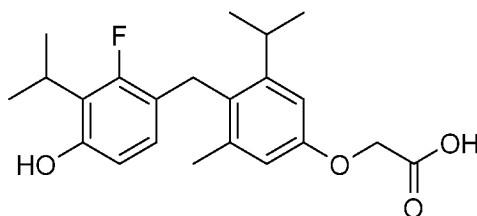
ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=1/5 (об./об.), $R_f=0$

ЖХМС: вр. удерж.=4,09 мин, $[\text{M}-1] = 371,1$

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 9,43 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 6,51 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,44 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,15 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,10 – 5,02 (m, 1H), 4,64 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,39 (s, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,25 (d, $J = 7,1$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 13

Синтез 2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-изопропил-5-метилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 13)

**13**

К раствору соединения **12** (270 мг, 0,72 ммоль) в MeOH (5 мл) при к.т. добавляли Pd/C (27 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **13** (100 мг, 37,1% выход).

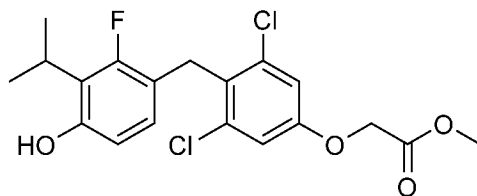
ТСХ: DCM/MeOH=20/1 (об./об.), R_f=0,35

ЖХМС: вр. удерж.=4,16 мин, [M-1] = 373,2

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 12,88 (s, 1H), 9,42 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,43 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,45 – 3,36 (m, 1H), 2,97 – 2,84 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,31 – 1,24 (m, 6H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

ПРИМЕР 14

Синтез метил-2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетата (Соединение 14)

**14**

К раствору Промежуточного соединения **B2** (23,0 г, 149 ммоль) и Промежуточного соединения **A10** (15,0 г, 53 ммоль) в DCE (300 мл) добавляли ZnCl₂ (1M в THF) (133 ммоль, 133 мл). Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т.; воду (150 мл) добавляли, и полученную смесь экстрагировали добавлением DCM (100 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир=1/30 - 1/10) с получением соединения **14** (6,0 г, 28% выход) в виде бесцветного масла.

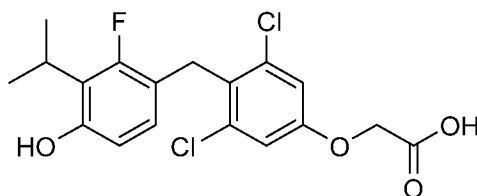
ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), R_f=0,25

ЖХМС: вр. удерж.=4,529 мин; [M-1] = 398,9

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,54 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,48 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,27 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 15

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 15)



15

К раствору соединения **14** (6,0 г, 15 ммоль) в THF/ H_2O (60 мл/10 мл) при к.т. добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,9 г, 45 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл), подкисляли 1н HCl до pH~3-4 и экстрагировали добавлением EtOAc (15 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **15** (3,0 г, 17% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: $\text{MeOH}/\text{DCM} = 1/10$ (об./об.), $R_f = 0,30$

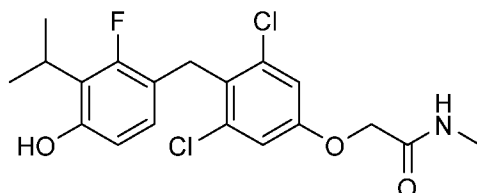
ЖХМС: вр. удерж.=3,974 мин; $[\text{M}-1] = 385,0$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,14 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,48 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,27 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,40 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -120,25.

ПРИМЕР 16

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-метилацетамида (Соединение 16)



16

К смеси Соединения **15** (2,0 г, 5,2 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DMF (кат.). Смесь охлаждали до 0°C и оксалилхлорид (1,3 г, 10,4 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме с получением

соответствующего хлорангидрида кислоты (2,0 г, 95% выход) в виде желтого твердого вещества. Это вещество растворяли в DCM (20 мл) и добавляли капельно к CH_3NH_2 (2М/THF) (4,9 мл, 9,8 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (30 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **16** (1,1 г, 55% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: DCM/MeOH=10/1 (об./об.), $R_f=0,45$

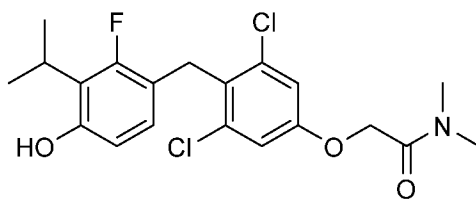
ЖХМС: вр. удерж. = 3,974 мин; $[M-1] = 398,0$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,54 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,48 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,28 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,41 (m, 1H), 2,67 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 1,26 (d, $J = 7,4$ Гц, 6H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -120,23.

ПРИМЕР 17

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N,N-диметилацетамида (Соединение 17)



17

К смеси Соединения **15** (2,0 г, 5,2 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DMF (кат.). Смесь охлаждали до 0°C и оксалилхлорид (1,3 г, 10,4 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме с получением соответствующего хлорангидрида кислоты (2,0 г, 95% выход) в виде желтого твердого вещества. Образец этого вещества (150 мг, 370 мкмоль) растворяли в DCM (20 мл) и добавляли капельно к диметиламину (2М/THF) (0,37 мл, 740 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (10 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением DCM (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **17** (70 мг, 45% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: DCM/MeOH=10/1 (об./об.), $R_f=0,45$

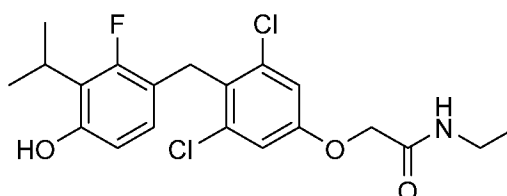
ЖХМС: вр. удерж.=4,109 мин; $[M-1] = 412,1$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,52 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,48 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,27 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,42 – 3,37 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -120,28.

ПРИМЕР 18

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-этилацетамида (Соединение 18)



18

К раствору соединения **15** (70 мг, 181 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли оксалилхлорид (69 мг, 542 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме; этиламин в THF (2 мл) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Полученный раствор концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ ($\text{DCM/MeOH} = 10/1$) с получением соединения **18** (40 мг, 56,3% выход) в виде белого твердого вещества.

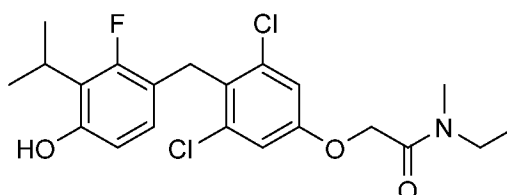
ТСХ: $\text{DCM/MeOH} = 10/1$ (об./об.), $R_f = 0,56$

ЖХМС: вр. удерж.=2,545 мин, $[M-1] = 412,1$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,52 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,14 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,47 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,27 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,42 – 3,35 (m, 1H), 3,20 – 3,10 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 19

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-этил-N-метилацетамида (Соединение 19)



19

К раствору соединения **15** (70 мг, 0,18 ммоль) в DMF (3 мл) при к.т. добавляли НАТУ (103 мг, 0,27 ммоль), DIEA (0,6 мл, 0,36 ммоль) и N-метил-N-этиламин (0,5 мл, 0,54 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3 мл*3). Объединенную органическую фазу

промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **19** (27 мг, 35% выход) в виде беловатого твердого вещества.

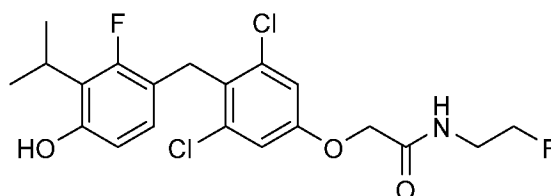
ТСХ: DCM/MeOH=10/1 (об./об.), Rf=0,7

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,56 – 9,50 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 3,2$ Гц, 2H), 6,48 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Гц, 1H), 6,27 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,91 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,40 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,30 (dd, $J = 7,6, 4,0$ Гц, 2H), 2,95 (s, 1,5H), 2,82 (s, 1,5H), 1,33 – 1,20 (m, 6H), 1,14 (s, 1,5H), 1,01 (s, 1,5H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -73,97, -120,27.

ПРИМЕР 20

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-(2-фторэтил)ацетамида (Соединение 20)



20

К раствору соединения **15** (100 мг, 258 мкмоль) в DMF (5 мл) при к.т. добавляли НАТУ (147 мг, 387 мкмоль), DIEA (67 мг, 516 мкмоль) и 2-фторэтиламин (77 мг, 775 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, разбавляли водой (10 мл), и экстрагировали добавлением EtOAc (5 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (MeOH/DCM=1/10) с получением соединения **20** (50 мг, 43% выход) в виде белого твердого вещества.

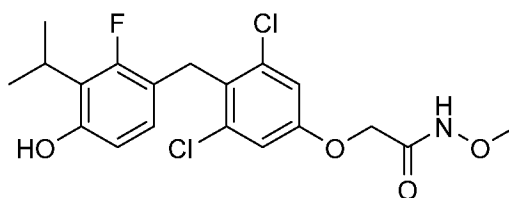
ТСХ: DCM/MeOH =15/1 (об./об.), Rf=0,59

ЖХМС: вр. удерж.=4,198 мин, $[\text{M}-1] = 430$.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,52 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,37 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,47 (dd, $J = 8,5, 1,1$ Гц, 1H), 6,27 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,52 (t, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,40 (t, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,48 (q, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,44 – 3,38 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 1,29 – 1,22 (m, 6H).

ПРИМЕР 21

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-метоксиацетамида (Соединение 21)

**21**

К раствору соединения **15** (70 мг, 181 мкмоль) в DMF (3 мл) при к.т. добавляли HATU (103 мг, 271 мкмоль), DIEA (47 мг, 362 мкмоль) и метоксиламин (45 мг, 542 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, разбавляли водой (10 мл), и экстрагировали добавлением EtOAc (5 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл*3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **21** (32 мг, 42% выход) в виде белого твердого вещества.

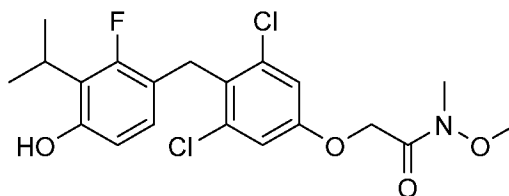
ТСХ: DCM/MeOH = 15/1 (об./об.), R_f = 0,60

ЖХМС: вр. удерж. = 4,025 мин, [M-1] = 414.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,46 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,26 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,41 (s, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,1 Гц, 6H).

ПРИМЕР 22

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-метокси-N-метилацетамида (Соединение 22)

**22**

К раствору соединения **15** (70 мг, 181 мкмоль) в DMF (5 мл) при к.т. добавляли HATU (103 мг, 271 мкмоль), DIEA (94 мг, 723 мкмоль) и N,O-диметилгидроксиламин (53 мг, 542 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, разбавляли водой (10 мл), и экстрагировали добавлением EtOAc (5 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл*3) и насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **22** (20 мг, 26% выход) в виде белого твердого вещества.

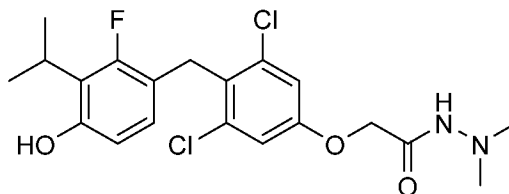
ТСХ: DCM/MeOH = 15/1 (об./об.), R_f = 0,55

ЖХМС: вр. удерж. = 4,394 мин, [M-1] = 428.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,52 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,48 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,28 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,42 – 3,37 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,29 – 1,22 (m, 6H).

ПРИМЕР 23

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N',N'-диметилацетогидразида (Соединение 23)



23

К раствору соединения **15** (70 мг, 181 мкмоль) в DMF (5 мл) при к.т. добавляли HATU (103 мг, 271 мкмоль), DIEA (94 мг, 723 мкмоль) и N,N-диметилгидразин (52 мг, 542 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, разбавляли водой (10 мл), и экстрагировали добавлением EtOAc (5 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл*3) и насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **23** (12 мг, 15% выход) в виде белого твердого вещества.

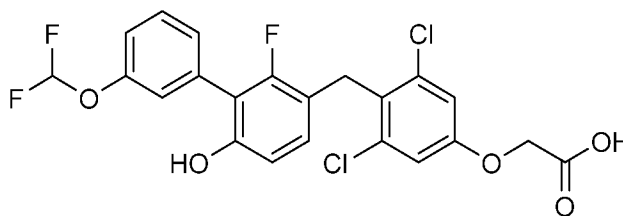
ТСХ: DCM/MeOH=10/1 (об./об.), $R_f=0,65$

ЖХМС: вр. удерж.=4,031 мин, $[M-1] = 427$.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,52 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,52 – 6,43 (m, 1H), 6,28 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,41 – 3,33 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 7,1$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 24

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-((3'-(дифторметокси)-2-фтор-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 24)



24

Смесь Промежуточного соединения **A11** (150 мг, 0,34 ммоль), Промежуточного соединения **B3** (138 мг, 0,51 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (22 мг, 0,03 ммоль) и $\text{NaHCO}_3(2\text{H})$ (0,51 мл, 1,02 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) перемешивали при 85°C в атмосфере N_2 в течение ночи. $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (водный раствор, 2M) (0,51 мл, 1,02 ммоль) добавляли, и смесь

перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Раствор доводили до pH~4 1н HCl; водный слой экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*2). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп. ВЭЖХ (ACN/вода=65:35, об./об.) с получением соединения **24** (8 мг, 4,9% выход) в виде белого твердого вещества.

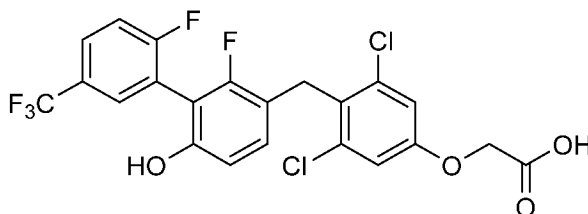
ТСХ: DCM/MeOH=10/1 (об./об.), Rf=0,2

ЖХМС: вр. удерж.=3,913 мин, [M-1] = 485,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,04 (s, 1H), 7,48 – 7,45 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,25(t, *J*=62,0Гц, 1 H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,54 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,06 (s, 2H).

ПРИМЕР 25

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-((2,2'-дифтор-6-гидрокси-5'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 25)



25

Смесь 2-фтор-5-трифторметилфенилборной кислоты (69 мг, 332 мкмоль), Промежуточного соединения **C3** (100 мг, 221 мкмоль), K₂CO₃ (92 мг, 664 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (16 мг, 22 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т.; LiOH·H₂O (28 мг, 664 мкмоль) добавляли и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. Смесь подкисляли до pH~5 2н HCl; воду (30 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (25 мл*2). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **25** (20 мг, 17,8% выход) в виде белого твердого вещества.

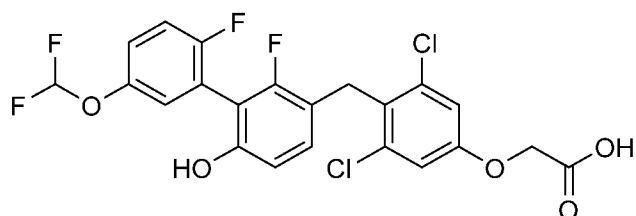
ТСХ: DCM/MeOH=10/1 (об./об.), Rf=0,35

ЖХМС: вр. удерж.=2,424 мин, [M-1] = 504,9

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,10 (s, 1H), 10,08 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,88 – 7,82 (m, 1H), 7,78 (dd, *J* = 6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,56 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,72 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,65 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,10 (s, 2H).

ПРИМЕР 26

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-((5'-(дифторметокси)-2,2'-дифтор-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 26)

**26**

Смесь Промежуточного соединения **C3** (50 мг, 111 мкмоль), Промежуточного соединения **D2** (96 мг, 332 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (8 мг, 11 мкмоль) и K₂CO₃ (46 мг, 332 мкмоль) в воде (0,3 мл) и 1,4-диоксане (2 мл) обрабатывали микроволнами при 140°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т.; LiOH·H₂O (14 мг, 331,8 мкмоль) добавляли и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. Смесь подкисляли до pH~5 2н HCl; воду (30 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (25 мл *2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, и очищали методом преп. ТСХ (DCM/MeOH = 10/1) и преп. ВЭЖХ с получением соединения **26** (7 мг, 13,4 мкмоль, 12,1% выход) в виде белого твердого вещества.

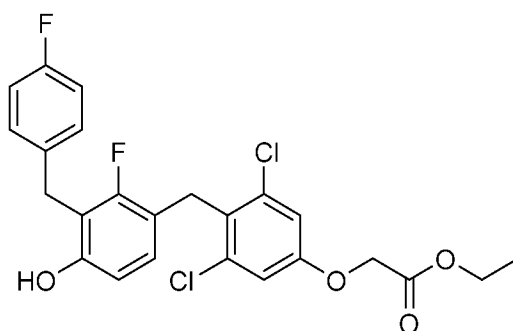
ТСХ: DCM/MeOH=10/1 (об./об.), R_f=0,35

ЖХМС: вр. удерж.=2,050 мин, [M-1] = 502,9

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,12 (s, 1H), 9,99 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,36 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,23 (t, *J* = 148,2 Гц, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,16 (s, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,62 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,09 (s, 2H).

ПРИМЕР 27

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-3-(4-фторбензил)-4-гидроксибензил)фенокси)ацетата (Соединение 27)

**27**

К раствору Промежуточного соединения **B6** (444 мг, 2,02 ммоль) в DCE (5 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **A11** (200 мг, 0,67 ммоль) и ZnCl₂ (1,0М в THF, 1,5 мл, 1,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным солевым раствором (10 мл*2), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали

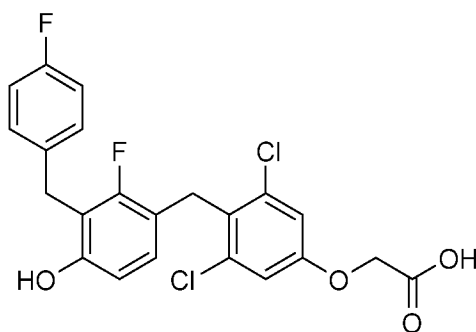
методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=5/1) с получением соединения **27** (160 мг, 49,4% выход) в виде бесцветного масла.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=5/1 (об./об.), Rf=0,21

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,81 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 8,5, 5,7 Гц, 2H), 7,16 (s, 2H), 7,11 – 7,03 (m, 2H), 6,56 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,40 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,18 (q, J = 7,0 Гц, 3H), 4,04 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 1,23 – 1,18 (m, 3H).

ПРИМЕР 28

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-3-(4-фторбензил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 28)



28

К раствору соединения **27** (170 мг, 0,35 ммоль) в THF (3 мл)/воде (1 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (18 мг, 0,42 ммоль); смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH~3-4 1н HCl, затем экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с последующей преп. ТСХ (DCM/MeOH=5/1) с получением соединения **28** (25 мг, 15% выход) в виде белого твердого вещества.

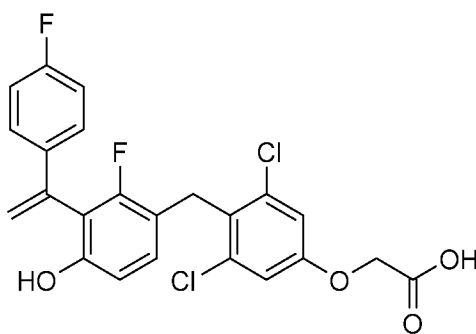
ТСХ: DCM/MeOH=5/1 (об./об.), Rf=0,31

ЖХМС: вр. удерж.= 4,137 мин, [M-1] = 451.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,81 (s, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,11 (s, 2H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 6,57 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,40 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,88 (s, 2H).

ПРИМЕР 29

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)винил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 29)

**29**

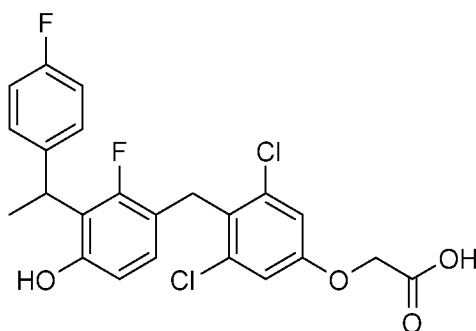
Раствор Промежуточного соединения **B5** (494 мг, 1,99 ммоль), Промежуточное соединение **C3** (600 мг, 1,33 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (97,11 мг, 0,13 ммоль) и NaHCO₃ (2 М, 2 мл) в 1,4-диоксане (7 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. LiOH•H₂O (167 мг, 3,99 ммоль) в THF/H₂O (5 мл/1 мл) добавляли, и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Воду (30 мл) добавляли, pH доводили до pH~5 2н HCl, и полученную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (25 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (DCM/ MeOH = 5/1) с получением соединения **29** (200 мг, 32,4% выход) в виде желтого твердого вещества.

ТСХ: MeOH/DCM = 1/10 (об./об.), R_f = 0,30

ЖХМС: вр. удерж. = 3,930 мин, [M-1] = 463,0

ПРИМЕР 30

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидроксипензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 30)

**30**

К раствору соединения **29** (220 мг, 0,47 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли Pd/C (200 мг). Смесь перемешивали при 60°C в атмосфере H₂ в течение ночи. Смесь фильтровали, концентрировали в вакууме, и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением Соединения **30** (20 мг, 9,1% выход) в виде желтого твердого вещества.

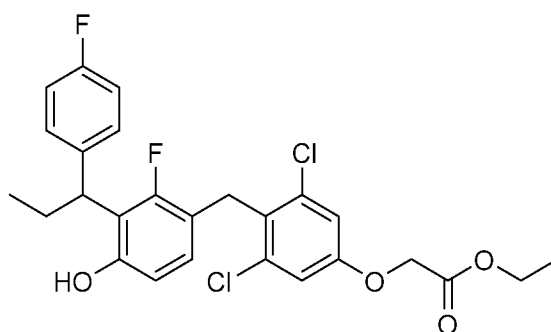
ТСХ: MeOH/DCM = 1/10 (об./об.), R_f = 0,33

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,74 (s, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,5, 5,6$ Гц, 2H), 7,15 – 7,03 (m, 4H), 6,53 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,35 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,60 (q, $J = 7,3$ Гц, 1H), 4,07 – 3,92 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H).

ЖХМС: вр. удерж.=4,060 мин, $[\text{M}-1] = 465,0$

ПРИМЕР 31

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)пропил)-4-гидроксибензил)фенокси)ацетата (Соединение 31)



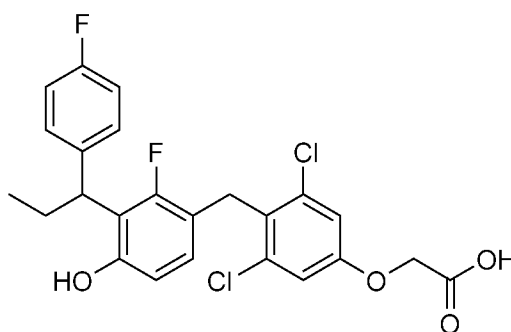
31

К раствору Промежуточного соединения **B8** (80 мг, 322 мкмоль) в DCE (3 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **A11** (32 мг, 107 мкмоль) и ZnCl_2 (242 мкмоль, 0,2 мл). Смесь нагревали до температуры возгонки в течение ночи. Смесь разбавляли DCM (5 мл), промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир/ EtOAc =5/1) с получением соединения **31** (40 мг, 73% выход) в виде бесцветного масла.

ТСХ: EtOAc /пет. эфир = 1/5 (об./об.), $R_f=0,36$

ПРИМЕР 32

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)пропил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 32)



32

К раствору соединения **31** (40 мг, 78,5 мкмоль) в THF (5 мл) при к.т. добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 мг, 236 мкмоль) в воде (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч,

затем разбавляли водой (10 мл), подкисляли HCl (1н) до pH~3-4, и экстрагировали добавлением EtOAc (5 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **32** (4 мг, 10% выход) в виде беловатого твердого вещества.

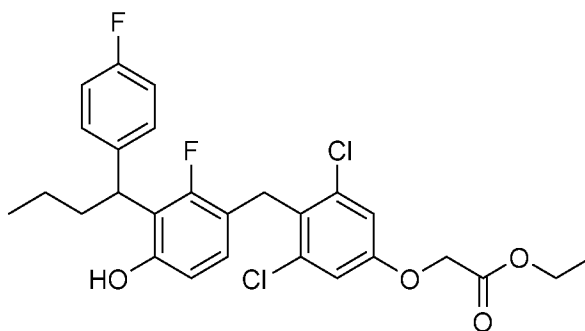
ТСХ: DCM/MeOH=10/1 (об./об.), R_f=0,39

ЖХМС: вр. удерж.=2,906 мин, [M-1] = 479.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,04 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,5, 5,6 Гц, 2H), 7,12 (s, 2H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 6,52 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,35 (t, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,33 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,08 – 3,93 (m, 2H), 2,14 (dd, *J* = 13,5, 6,9 Гц, 2H), 0,83 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H).

ПРИМЕР 33

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)бутил)-4-гидроксибензил)фенокси)ацетата (Соединение 33)



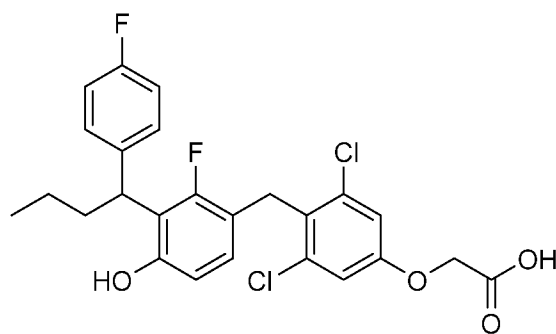
33

К раствору Промежуточного соединения **B10** (130 мг, 496 мкмоль) в DCE (5 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **A11** (50 мг, 165 мкмоль) и ZnCl₂ (45 мг, 330 мкмоль). Смесь нагревали до температуры возгонки в течение ночи. Смесь разбавляли DCM (5 мл), промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир/EtOAc=5/1) с получением соединения **33** (40 мг, 46% выход) в виде бесцветного масла.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), R_f=0,36

ПРИМЕР 34

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)бутил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 34)

**34**

К раствору соединения **33** (40 мг, 76 мкмоль) в THF (5 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (10 мг, 229 мкмоль) в воде (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, разбавляли водой (10 мл), подкисляли HCl (1н) до pH~3-4, и экстрагировали добавлением EtOAc (5 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **34** (5 мг, 13% выход) в виде беловатого твердого вещества.

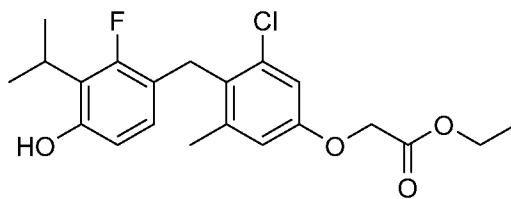
ТСХ: DCM/MeOH=10/1 (об./об.), R_f=0,39

ЖХМС: вр. удерж.=3,242 мин, [M-1] = 493.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,10 (d, *J* = 16,5 Гц, 4H), 6,52 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,40 – 6,29 (m, 1H), 4,86 – 4,72 (m, 2H), 4,50 – 4,40 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 2,09 – 1,94 (m, 1H), 1,23 (s, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H).

ПРИМЕР 35

Синтез этил-2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)ацетата (Соединение 35)

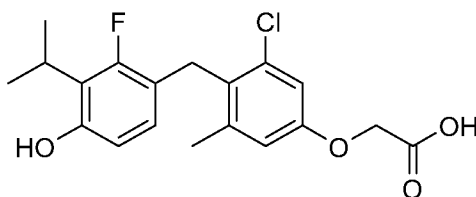
**35**

К раствору Промежуточного соединения **A14** (1,0 г, 2,21 ммоль) в DCE (5 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **B2** (0,6 г, 1,47 ммоль) и ZnCl₂ (4,32 мл, 4,32 ммоль). Смесь нагревали до температуры возгонки в течение ночи. Смесь разбавляли DCM (5 мл), промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=20/1 - 5/1) с получением соединения **35** (320 мг, 37,5% выход) в виде бесцветного масла.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), Rf=0,31

ПРИМЕР 36

Синтез 2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 36)



36

К раствору соединения **35** (320 мг, 0,8 ммоль) в THF (5 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (102 мг, 2,43 ммоль) в воде (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, разбавляли водой (10 мл), подкисляли HCl (1н) до pH~3-4, и экстрагировали добавлением EtOAc (5 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **36** (80 мг, 27% выход) в виде беловатого твердого вещества.

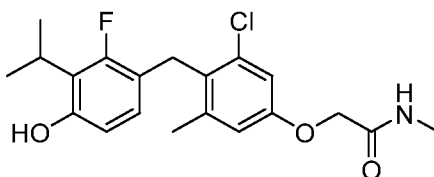
ТСХ: DCM/MeOH =10/1 (об./об.), Rf=0,39

ЖХМС: вр. удерж.=3,974 мин, [M-1] = 365.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,62 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,20 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,45 – 3,33 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,1 Гц, 6H).

ПРИМЕР 37

Синтез 2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)-N-метилацетамида (Соединение 37)



37

К раствору соединения **36** (60 мг, 164 мкмоль) в DCM (3 мл) охлаждали до 0°C. Оксалилхлорид (42 мг, 327 мкмоль) и DMF (кат.) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного хлорангидрида кислоты. Одну треть этого образца (20 мг, 52 мкмоль) растворяли в DCM (1 мл) и добавляли капельно к раствору метиламина (1 мл) в DCM (3 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т., затем концентрировали в вакууме. Неочищенный

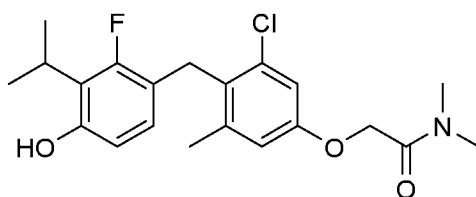
продукт очищали методом преп. ТСХ (DCM/MeOH=15/1) с получением соединения **37** (15 мг, 76% выход) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС: вр. удерж.=3,969 мин, [M-1] = 378.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,48 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,20 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,41 – 3,36 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 4,7 Гц, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,1 Гц, 6H).

ПРИМЕР 38

Синтез 2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)-N,N-диметилацетамида (Соединение 38)



38

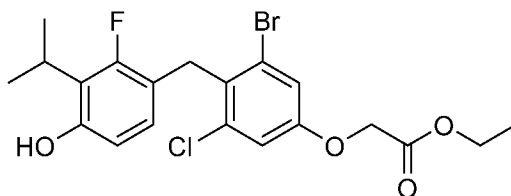
К раствору соединения **36** (60 мг, 164 мкмоль) в DCM (3 мл) охлаждали до 0°C. Оксалилхлорид (42 мг, 327 мкмоль) и DMF (кат.) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного хлорангидрида кислоты. Одну треть этого образца (25 мг, 65 мкмоль) растворяли в DCM (2 мл) и добавляли капельно к раствору диметиламина (1 мл) в DCM (3 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т., затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (DCM/MeOH=15/1) с получением соединения **38** (17 мг, 66,5% выход) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС: вр. удерж.=3,974 мин, [M-1] = 392.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (s, 1H), 6,89 (dd, *J* = 13,7, 2,4 Гц, 2H), 6,77 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,16 – 3,09 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H).

ПРИМЕР 39

Синтез этил-2-(3-бром-5-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетата (Соединение 39)



39

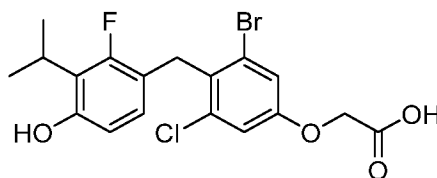
К раствору Промежуточного соединения **A17** (820 мг, 2,40 ммоль) в DCE (30 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **B2** (739 мг, 4,80 ммоль) и $\text{ZnCl}_2(\text{s})$ (817 мг, 6,00 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир=1/50 - 1/10) с получением соединения **39** (600 мг, 54 % выход) в виде бесцветного масла.

ТСХ: DCM/MeOH=5/1 (об./об.), $R_f=0,24$

ЖХМС: вр. удерж.= 3,341 мин, $[\text{M}-1] = 456,9$.

ПРИМЕР 40

Синтез 2-(3-бром-5-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 40)



40

К смеси Соединения **39** (50 мг, 75% чистота, 81,6 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли NaOH (10 мг, 245 мкмоль) в воде (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Смесь подкисляли до pH~5 2н HCl; воду (10 мл) добавляли, и полученную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (15 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме, и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **40** (15 мг, 45,5% выход) в виде белого твердого вещества.

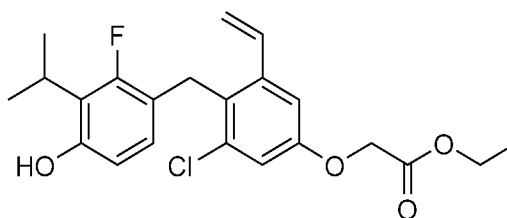
ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), $R_f=0$

ЖХМС: вр. удерж.=2,372 мин, $[\text{M}-1] = 428,9$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,52 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,23 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,42 – 3,37 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 7,1$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 41

Синтез этил-2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)ацетата (Соединение 41)

**41**

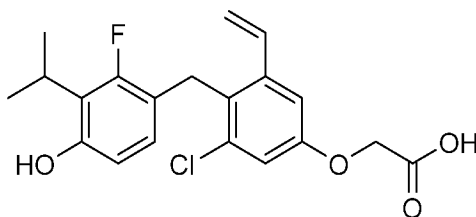
К смеси Соединения **39** (600 мг, 1,31 ммоль) и винилбор(пинаколата) (302 мг, 1,96 ммоль) в воде (1 мл)/1,4-диоксане (3 мл) при к.т. добавляли Pd(dppf)Cl₂ (106 мг, 0,13 ммоль) и Cs₂CO₃ (850 мг, 2,62 ммоль) в атмосфере N₂(газ.). Реакционную смесь обрабатывали микроволнами при 120°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл*2), промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме с получением соединения **41**., которое использовали без дополнительной очистки.

ТСХ: пет. эфир/EtOAc=5/1 (об./об.), R_f=0,50

ЖХМС: вр. удерж.= 2,385 мин, [M-1] = 405,0.

ПРИМЕР 42

Синтез 2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 42)

**42**

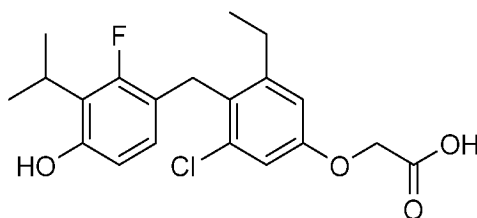
К раствору соединения **41** (500 мг, 1,23 ммоль) в MeOH (5 мл) /воде (1 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (155 мг, 3,69 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (10 мл) добавляли. Смесь доводили до pH~3-4 1н HCl и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (DCM/MeOH=3/1) с получением соединения **42** (220 мг, 47,3 % выход) в виде бесцветного масла.

ТСХ: пет. эфир/EtOAc =5/1 (об./об.), R_f=0,02

ЖХМС: вр. удерж.= 1,812 мин, [M-1] = 377,1.

ПРИМЕР 43

Синтез 2-(3-хлор-5-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 43)

**43**

К раствору соединения **42** (50 мг, 0,13 ммоль) в THF (5 мл) при к.т. добавляли Pd/C (10 мг); полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **43** (20 мг, 39,6 % выход) в виде белого твердого вещества.

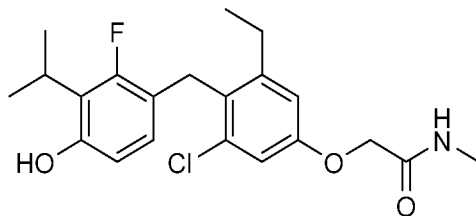
ТСХ: DCM/MeOH=5/1 (об./об.), Rf=0,29

ЖХМС: вр. удерж.= 2,388 мин, [M-1] = 379,1.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,02 (s, 1H), 9,46 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,19 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,39 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 2,51 (d, *J* = 2,0 Гц, 2H), 1,26 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H), 1,02 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

ПРИМЕР 44

Синтез 2-(3-хлор-5-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-метилацетамида (Соединение 44)

**44**

К раствору соединения **43** (80 мг, 0,21 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (40 мг, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха с получением неочищенного хлорангидрида кислоты (80 мг, 0,20 ммоль), который растворяли в DCM (5 мл) и добавляли к CH₃NH₂ /THF (2М, 2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха и очищали методом преп. ТСХ (MeOH/DCM=1/15) с получением соединения **44** (21 мг, 26,0 % выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=1/1 (об./об.), Rf=0,10

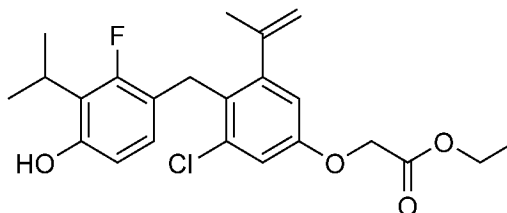
ЖХМС: вр. удерж.= 0,873 мин, [M-1] = 392,1.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,18 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,49 (s,

2H), 3,92 (s, 2H), 3,40 (s, 1H), 2,66 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 1,26 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H), 1,03 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 45

Синтез этил-2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)ацетата (Соединение 45)



45

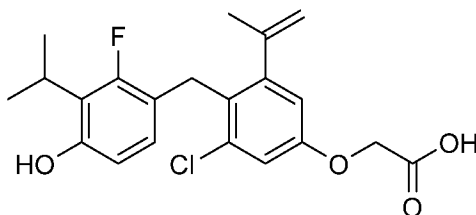
Смесь Соединения **39** (1,0 г, 2,18 ммоль), изопропенилтрифторбората калия (805 мг, 5,44 ммоль), и Pd(dppf)Cl_2 (159,16 мг, 217,52 мкмоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) обрабатывали микроволнами при 120°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т., концентрировали досуха, и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **45** (610 мг, 66,6% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), $R_f = 0,39$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,44 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,19 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,11 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,43 – 3,32 (m, 11H), 1,83 (s, 3H), 1,25 (d, $J = 7,1$ Гц, 6H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Гц, 4H).

ПРИМЕР 46

Синтез 2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 46)



46

Смесь Соединения **45** (500 мг, 1,23 ммоль) и NaOH (148 мг, 3,69 ммоль) в воде (1 мл) и THF (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Смесь подкисляли до pH ~ 5 2М HCl, воду (30 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (25 мл *2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **46** (15 мг, 3%) в виде беловатого твердого вещества.

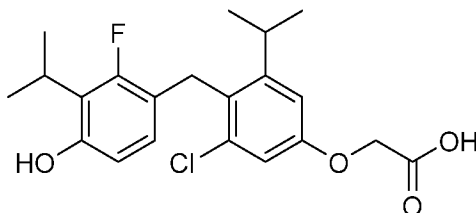
ТСХ: Пет. эфир/EtOAc = 1/5 (об./об.), $R_f = 0$

ЖХМС: вр. удерж.=2,497 мин, [M-1] = 391,1

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1H), 6,99 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,20 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 5,11 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,68 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,38-3,37 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,25 (d, J = 7,0 Гц, 6H).

ПРИМЕР 47

Синтез 2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-изопропилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 47)



47

К раствору соединения **46** (50 мг, 127 мкмоль) в THF (5 мл) при к.т. добавляли Pd/C (10 мг); полученную смесь перемешивали при 55°C при давлении 1 атм H₂(газ.) в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **47** (15 мг, 30% выход).

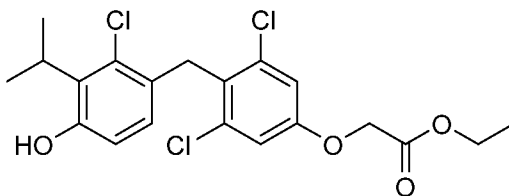
ТСХ: DCM/MeOH=10/1 (об./об.), R_f=0,35

ЖХМС: вр. удерж.=2,662 мин, [M-1] = 393,1

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,05 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,18 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,44 – 3,37 (m, 3H), 2,94 (p, J = 6,8 Гц, 1H), 1,26 (d, J = 7,0 Гц, 6H), 1,05 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

ПРИМЕР 48

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-4-(2-хлор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетата (Соединение 48)



48

К раствору Промежуточного соединения **B12** (300 мг, 1,74 ммоль) и Промежуточного соединения **A11** (174 мг, 0,58 ммоль) в хлорбензоле (5 мл) добавляли ZnCl₂ (197 мг, 1,45 ммоль). Смесь перемешивали при 160°C при облучении микроволнами в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т.; воду (50 мл) добавляли и полученную смесь

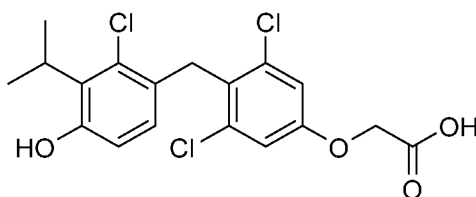
экстрагировали добавлением DCM (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ ($\text{EtOAc}/\text{пет. эфир}=1/5$) с получением соединения **48** (110 мг, 43% выход) в виде бесцветного масла.

ТСХ: $\text{EtOAc}/\text{пет. эфир}=1/5$ (об./об.), $R_f=0,25$

ЖХМС: вр. удерж.=2,60 мин, $[M-1] = 429,0$

ПРИМЕР 49

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-хлор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 49)



49

К раствору соединения **48** (100 г, 0,23 ммоль) в THF/ H_2O (1 мл/5 мл) при к.т. добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (29 мг, 0,69 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл), подкисляли 1н HCl до pH~3-4, и экстрагировали добавлением EtOAc (15 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **49** (20 мг, 21% выход) в виде белого твердого вещества.

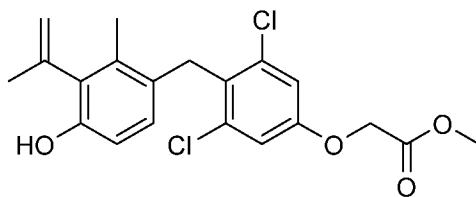
ТСХ: $\text{MeOH}/\text{DCM}=1/10$ (об./об.), $R_f=0,30$

ЖХМС: вр. удерж.=4,42 мин, $[M-1] = 401,0$

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 9,55 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,12 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,72 – 3,57 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 50

Синтез метил-2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-2-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)бензил)фенокси)ацетата (Соединение 50)



50

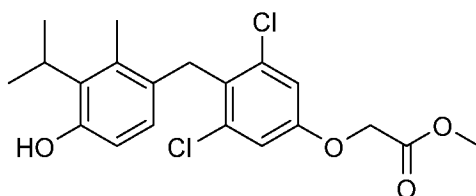
К смеси Промежуточного соединения **C4** (200 мг, 461 мкмоль) и изопропенил-2-бор(пинаколата) (155 мг, 922 мкмоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и H_2O (0,2 мл) при к.т.

добавляли $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (41 мг, 46 мкмоль) и K_2CO_3 (127 мг, 922 мкмоль) в атмосфере N_2 (газ.). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Воду (20 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл *3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир/ EtOAc =5/1) с получением соединения **50** (40 мг, 22% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: Пет. эфир/ EtOAc =5/1 (об./об.), R_f =0,32

ПРИМЕР 51

Синтез метил-2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропил-2-метилбензил)фенокси)ацетата (Соединение 51)



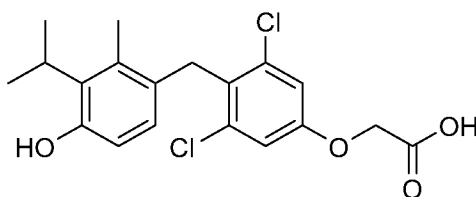
51

К раствору соединения **50** (20 мг, 51 мкмоль) в THF (2,0 мл) добавляли никель Рэнея (кат.). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи в атмосфере H_2 . Смесь охлаждали до 0°C и фильтровали, затем концентрировали в вакууме с получением соединения **51** (20 мг, 99% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: EtOAc /пет. эфир =1/5 (об./об.), R_f =0,28

ПРИМЕР 52

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропил-2-метилбензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 52)



52

К раствору соединения **51** (20 мг, 50 мкмоль) в THF/ H_2O (1,0 мл/10 мл) при к.т. добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7 мг, 150 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), подкисляли 1н HCl до pH~3-4 и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в

вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **52** (3 мг, 16% выход) в виде белого твердого вещества.

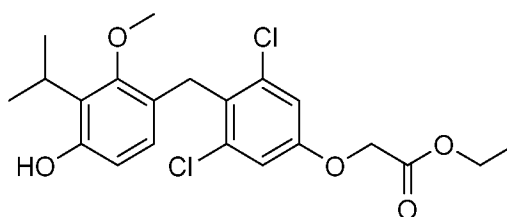
ТСХ: MeOH/DCM = 1/10 (об./об.), Rf=0,30

ЖХМС: вр. удерж.=1,836 мин, [M-1] = 381,1

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,97 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,30 (d, J = 7,0 Гц, 6H).

ПРИМЕР 53

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропил-2-метоксибензил)фенокси)ацетата (Соединение 53)



53

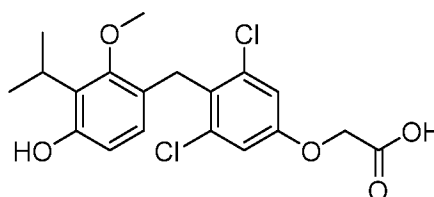
К раствору Промежуточного соединения **B14** (200 мг, 0,70 ммоль) в DCE (10 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **A11** (352 мг, 2,12 ммоль) и ZnCl₂ (1M в THF, 2 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным солевым раствором (10 мл*2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (EtOAc/пет. эфир=1/5) с получением соединения **53** (50 мг, 17,1% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=10/1 (об./об.), Rf=0,21

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,40 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,06 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,18 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,38 – 3,34 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,21 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

ПРИМЕР 54

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропил-2-метоксибензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 54)



54

К раствору соединения **53** (50 мг, 0,12 ммоль) в THF (5 мл) /воду (0,2 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (15 мг, 0,36 ммоль); полученную смесь перемешивали при к.т. в

течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH~6-7 2н HCl, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **54** (25 мг, 51,8% выход) в виде белого твердого вещества.

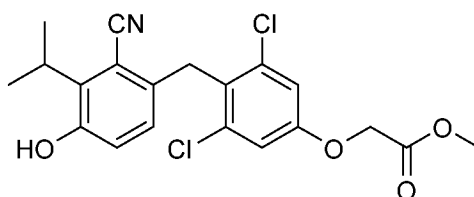
ТСХ: DCM/MeOH=5/1 (об./об.), R_f=0,24

ЖХМС: вр. удерж.= 3,931 мин, [M-1] = 397,0.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,40 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,07 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

ПРИМЕР 55

Синтез метил-2-(3,5-дихлор-4-(2-циано-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетата (Соединение 55)



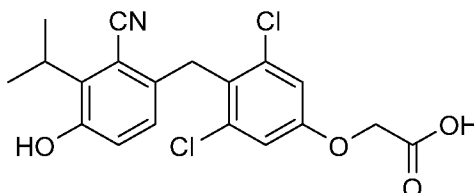
55

Смесь Промежуточного соединения **B16** (150 мг, 0,93 ммоль), Промежуточного соединения **A10** (133 мг, 0,47 ммоль), ZnCl₂ (160 мг, 1,18 ммоль) и DCE (5 мл) обрабатывали микроволнами при 120°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали досуха. Воду (20 мл) добавляли, и полученную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (15 мл *2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, и очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир /EtOAc = 10 /1) с получением соединения **55** (40 мг, 19,7% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), R_f=0,25

ПРИМЕР 56

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-циано-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 56)



56

К раствору соединения **55** (40 мг, 98 ммоль) в THF/H₂O (5 мл/1 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (12 мг, 294 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл), подкисляли 1н HCl до pH~3-4 и экстрагировали

добавлением EtOAc (15 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **56** (20 мг, 51,8% выход) в виде белого твердого вещества.

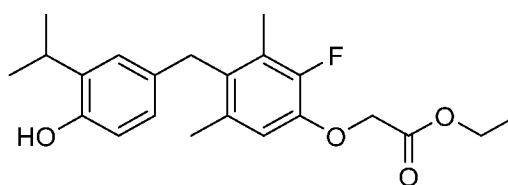
ТСХ: MeOH/DCM = 1/10 (об./об.), R_f = 0,30

ЖХМС: вр. удерж. = 1,824 мин, [M-1] = 392,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,14 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,41 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,48 – 3,42 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 7,1 Гц, 6H).

ПРИМЕР 57

Синтез этил-2-(2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)ацетата (Соединение 57)



57

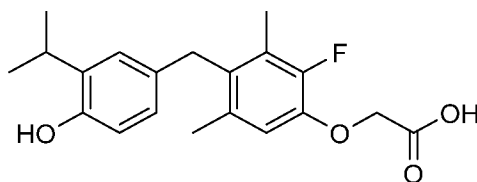
К раствору Промежуточного соединения **A24** (198 мг, 1,46 ммоль) в DCE (10 мл) при к.т. добавляли 2-изопропилфенол (200 мг, 0,73 ммоль) и ZnCl₂ (1,82 ммоль, 1,82 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным соевым раствором (10 мл*2), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (EtOAc/пет. эфир = 1/3) с получением соединения **57** (170 мг, 62,3% выход) в виде светло-желтого масла.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/10, R_f = 0,88

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,17 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,12 (p, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 2,8 Гц, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,09 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H).

ПРИМЕР 58

Синтез 2-(2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 58)

**58**

К раствору соединения **57** (170 мг, 0,45 ммоль) в THF (5 мл)/воде (0,5 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (39 мг, 0,91 ммоль); полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), подкисляли до pH~3 водным раствором HCl (1н), и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл*2), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (MeOH/DCM=1/8) с получением соединения **58** (157 мг, 96,8% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: MeOH/DCM=1/10, R_f= 0,24

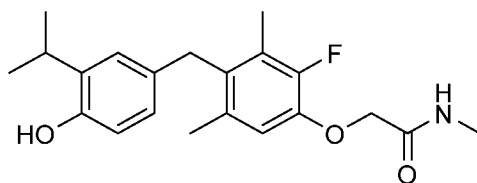
ЖХМС: вр. удерж.=3,71 мин; [M-1] = 345,1

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,73 – 6,57 (m, 2H), 6,43 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,12 (p, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

¹⁹F ЯМР: (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -140,89.

ПРИМЕР 59

Синтез 2-(2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)-N-метилацетамида (Соединение 59)

**59**

К раствору соединения **58** (150 мг, 0,43 ммоль) в DCM (5 мл) при к.т. добавляли SOCl₂ (154 мг, 1,30 ммоль); полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением хлорангидрида кислоты (157 мг, 99,3% выход) в виде белого твердого вещества. Образец этого вещества (70 мг, 0,19 ммоль) растворяли в DCM (2 мл), и добавляли капельно к раствору метиламина (0,95 ммоль, 0,95 мл 1н водного раствора) в THF (5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл*2), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт

очищали методом преп. ТСХ (EtOAc/пет. эфир=1/3) с получением соединения **59** (21 мг, 30,1% выход) в виде белого твердого вещества.

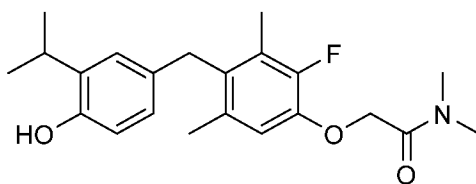
ЖХМС: вр. удерж.=3,68 мин ; [M-1]= 358,1

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,85 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,45 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,12 (p, J = 6,8 Гц, 1H), 2,65 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 1,10 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, DMSO- d_6) δ -139,80.

ПРИМЕР 60

Синтез 2-(2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)-N,N-диметилацетамида (Соединение 60)



60

К раствору соединения **58** (150 мг, 0,43 ммоль) в DCM (5 мл) при к.т. добавляли SOCl_2 (154 мг, 1,30 ммоль); полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением хлорангидрида кислоты (157 мг, 99,3% выход) в виде белого твердого вещества. Образец этого вещества (70 мг, 0,19 ммоль) растворяли в DCM (2 мл), и добавляли капельно к раствору диметиламина (0,95 ммоль, 0,48 мл) в THF (5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (EtOAc/пет. эфир=1/3) с получением соединения **60** (22 мг, 30,0% выход, 98,0% чистота) в виде белого твердого вещества.

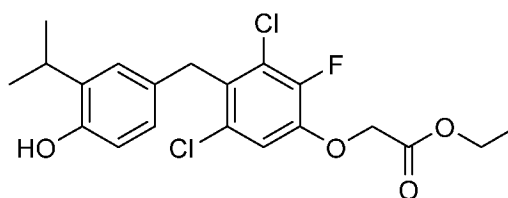
ЖХМС: вр. удерж.=3,76 мин ; [M-1] = 372,2

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,02 (s, 1H), 6,85 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,44 (dd, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,11 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 1,10 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, DMSO- d_6) δ -140,69.

ПРИМЕР 61

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетата (Соединение 61)

**61**

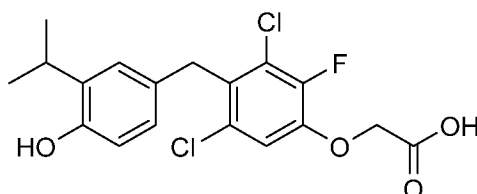
К раствору Промежуточного соединения **A29** (500 мг, 1,58 ммоль) в DCE (5 мл) при к.т. добавляли 2-изопропилфенол (647 мг, 4,74 ммоль) и ZnCl_2 (3,95 мл, 3,95 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир=1/8) с получением соединения **61** (377 мг, 57% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=1/5 (об./об.), $R_f=0,35$

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 9,13 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,99 – 6,96 (m, 1H), 6,70 – 6,61 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,17 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,06 (s, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,10 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 62

Синтез 2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 62)

**62**

К раствору соединения **61** (377 мг, 0,90 ммоль) в воде (10 мл) /THF (1 мл) при к.т. добавляли NaOH (108 мг, 2,70 ммоль); смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH~3-4 2н HCl, затем экстрагировали добавлением DCM (40 мл*3); объединенную органическую фазу концентрировали в вакууме и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением соединения **62** (260 мг, 73 % выход).

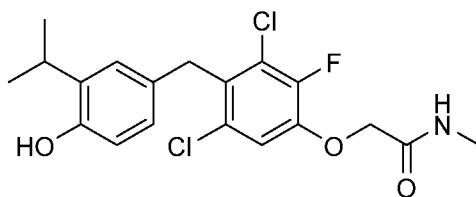
ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=1/5 (об./об.), $R_f=0$

ЖХМС: вр. удерж. = 2,78 мин; $[\text{M}-1] = 385,0$

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 9,13 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,66 (t, $J = 2,0$ Гц, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,13 (m, 1H), 1,10 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 63

Синтез 2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-
метилацетамида (Соединение 63)

**63**

К раствору соединения **62** (60 мг, 0,15 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (57 мг, 0,45 ммоль) и DMF (кат.). После перемешивания при к.т. в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли к раствору метиламин/THF (0,75 мл, 2,0М, 1,5 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали добавлением DCM (30 мл*3); органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл*2), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир: EtOAc=2:1) с получением соединения **63** (33 мг, 55% выход) в виде белого твердого вещества.

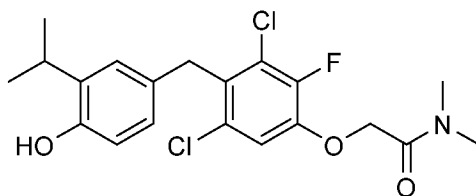
ТСХ: DCM/MeOH=20/1 (об./об.), R_f=0,35

ЖХМС: вр. удерж. = 3,84 мин; [M+1] = 400,1

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 9,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,65 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,64 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 1,11 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

ПРИМЕР 64

Синтез 2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N,N-
диметилацетамида (Соединение 64)

**64**

К раствору соединения **62** (60 мг, 0,15 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (57 мг, 0,45 ммоль) и DMF (кат.). После перемешивания при к.т. в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли к диметиламину/THF (0,75 мл, 2,0М, 1,5 ммоль) в DCM (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь вливали в воду (20 мл) и

экстрагировали добавлением DCM (30 мл*3); органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир: EtOAc=2:1) с получением соединения **64** (42 мг, 68% выход) в виде белого твердого вещества.

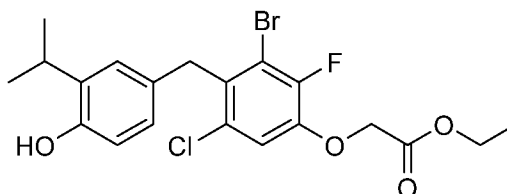
ТСХ: DCM/MeOH=20/1 (об./об.), $R_f=0,35$

ЖХМС: вр. удерж. = 3,97 мин; $[M-1] = 412,1$

1H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 9,13 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J = 2,7$ Гц, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,19 – 3,07 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,11 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 65

Синтез этил-2-(3-бром-5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетата (Соединение 65)



65

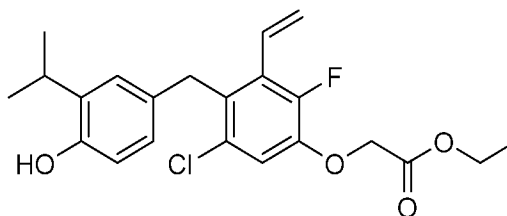
К раствору Промежуточного соединения **A34** (1,5 г, 4,2 ммоль) и 2-изопропилфенола (1,7 г, 12,6 ммоль) в DCE (20,0 мл) добавляли $ZnCl_2$ (1M/THF) (10,4 ммоль, 10,4 мл). Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т.; воду (40 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир=1/50 - 1/10) с получением соединения **65** (380 мг, 19,8% выход) в виде светло-желтого масла.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), $R_f=0,30$

1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,11 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 1,2$ Гц, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,18 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,12 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 66

Синтез этил-2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-винилфенокси)ацетата (Соединение 66)

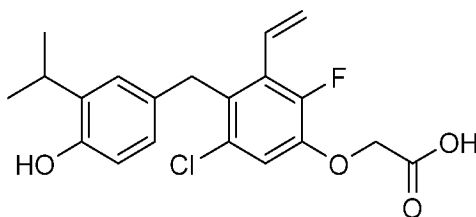
**66**

К смеси Соединения **65** (260 мг, 566 мкмоль) и винилбор(пинаколата) (131 мг, 849 мкмоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл) и H₂O (0,5 мл) при к.т. добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (47 мг, 57 мкмоль) и Cs₂CO₃ (369 мг, 1,1 ммоль). Смесь обрабатывали микроволнами при 120°C в атмосфере N₂(газ.) в течение 3 ч. Воду (20 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл *3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир/EtOAc=5/1) с получением соединения **66** (140 мг, 60,8% выход) в виде желтого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc =5/1 (об./об.), R_f=0,32

ПРИМЕР 67

Синтез 2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-винилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 67)

**67**

К раствору соединения **66** (20 мг, 50 мкмоль) в THF/H₂O (2,0 мл/0,5 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (12 мг, 294 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), подкисляли 1н HCl до pH~3-4 и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **67** (8 мг, 21,6% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: MeOH/DCM =1/10 (об./об.), R_f=0,30

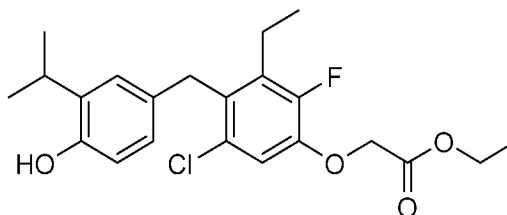
ЖХМС: вр. удерж.=1,721 мин, [M-1] = 377,1

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,68 – 6,58 (m, 2H), 6,56 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,63 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,13 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 1,10 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H).

¹⁹F ЯМР: (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -137,31.

ПРИМЕР 68

Синтез этил-2-(5-хлор-3-этил-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетата (Соединение 68)



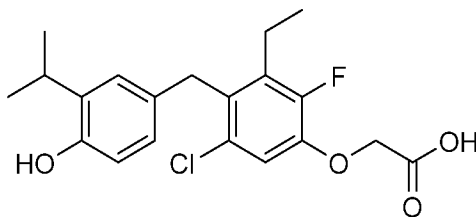
68

К раствору соединения **66** (100 мг, 246 мкмоль) в THF (4,0 мл) добавляли Pd/C (10%) (50 мг). Смесь продували трижды H₂(газ.) и перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C и фильтровали, затем концентрировали в вакууме с получением соединения **68** (100 мг, 99% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), R_f = 0,25

ПРИМЕР 69

Синтез 2-(5-хлор-3-этил-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 69)



69

К раствору соединения **68** (100 мг, 234 мкмоль) в THF/H₂O (2,0 мл/0,5 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (30 мг, 702 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), подкисляли 1н HCl до pH ~ 3-4 и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **69** (30 мг, 32,3% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: MeOH/DCM = 1/10 (об./об.), R_f = 0,30

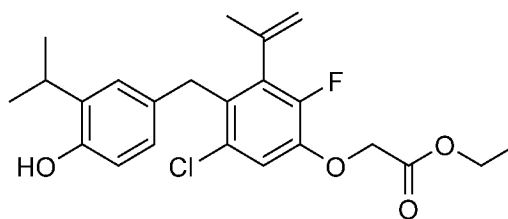
ЖХМС: вр. удерж. = 1,747 мин, [M-1] = 379,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,16 – 3,10 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 1,10 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 0,90 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР: (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -139,73.

ПРИМЕР 70

Синтез этил-2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)ацетата (Соединение 70)



70

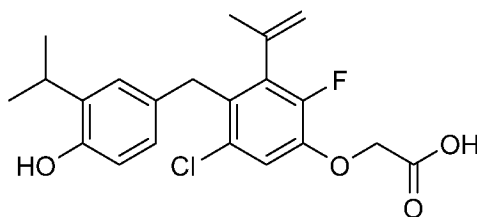
К смеси Промежуточного соединения **C5** (550 мг, 1,2 ммоль) и пропенил-2-бор(трифторида) калия (354 мг, 2,4 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) и H₂O (0,2 мл) при к.т. добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (98 мг, 120 мкмоль) и Cs₂CO₃ (780 мг, 2,4 ммоль) в атмосфере N₂(газ.). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 2 ч в герметично закупоренной пробирке. Смесь охлаждали до к.т.; воду (30 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (15 мл*3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (EtOAc/пет. эфир=1/5) с получением соединения **70** (250 мг, 49,6 % выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=5/1 (об./об.), R_f=0,23

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,54 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,31 (t, *J* = 1,6 Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,80 (t, *J* = 1,6 Гц, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,13 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Гц, 4H), 1,08 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

ПРИМЕР 71

Синтез 2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 71)



71

К раствору соединения **70** (250 мг, 520 мкмоль) в THF/H₂O (2,0 мл/0,5 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (39 мг, 930 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл), подкисляли 1н HCl до pH~3-4, и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в

вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **71** (40 мг, 32,8 % выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: MeOH/DCM =1/10 (об./об.), Rf=0,30

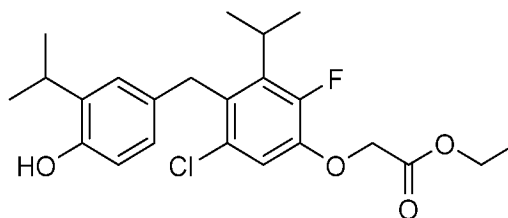
ЖХМС: вр. удерж.=1,691 мин, [M-1] = 391,1

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,05 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,55 (dd, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 5,31 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,81 (t, J = 1,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,16 – 3,10 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, DMSO- d_6) δ -137,45.

ПРИМЕР 72

Синтез этил-2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-изопропилфенокси)ацетата (Соединение 72)



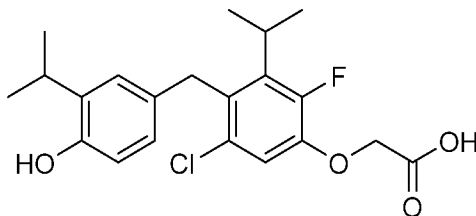
72

К раствору соединения **70** (250 мг, 594 мкмоль) в THF (6,0 мл) добавляли Pd/C (120 мг). Смесь продували трижды газообразным H_2 и перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме с получением соединения **72** (220 мг, 87,6% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=1/5 (об./об.), Rf=0,28

ПРИМЕР 73

Синтез 2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-изопропилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 73)



73

К раствору соединения **72** (250 мг, 520 мкмоль) в THF/ H_2O (2,0 мл/0,5 мл) при к.т. добавляли LiOH· H_2O (39 мг, 927 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл), подкисляли 1н HCl до pH~3-4 и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в

вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **73** (55 мг, 25,8% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: MeOH/DCM = 1/10 (об./об.), Rf=0,30

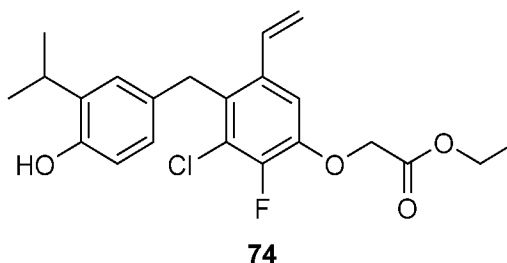
ЖХМС: вр. удерж.=1,896 мин, [M-1] = 393,1

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,06 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,59 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,13 (m, 2H), 1,12 (dd, J = 7,2, 1,2 Гц, 6H), 1,09 (d, J = 7,2 Гц, 6H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, DMSO- d_6) δ -136,27.

ПРИМЕР 74

Синтез этил-2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)ацетата (Соединение 74)



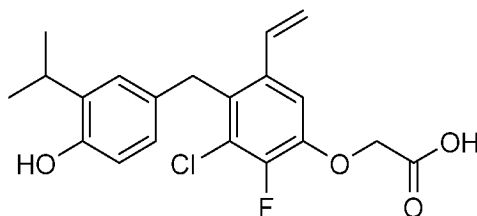
К смеси Промежуточного соединения **C6** (800 мг, 1,7 ммоль) и винилбор(пинаколата) (524 мг, 3,4 ммоль) в 1,4-диоксане (6,0 мл) и воде (0,5 мл) при к.т. добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (139 мг, 170 мкмоль) и Cs₂CO₃ (1,1 г, 3,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C в атмосфере N₂(газ.) в герметично закупоренной пробирке в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т.; воду (50 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (EtOAc/пет. эфир=1/5) с получением соединения **74** (230 мг, 33,2 % выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=5/1 (об./об.), Rf=0,17

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,07 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,92 – 6,90 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,57 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,34 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,12 (p, J = 6,8 Гц, 1H), 1,22 – 1,18 (t, J = 7,4 Гц, 3H), 1,09 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

ПРИМЕР 75

Синтез 2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 75)

**75**

К раствору соединения **74** (100 мг, 246 мкмоль) в THF/H₂O (2,0 мл/0,5 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (30 мг, 738 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл), подкисляли 1н HCl до pH~3-4 и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **75** (25 мг, 26,9% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: MeOH/DCM =1/10 (об./об.), R_f=0,30

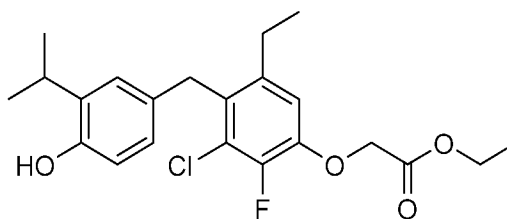
ЖХМС: вр. удерж.=1,688 мин, [M-1] = 378,1

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,76 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 5,34 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,16 – 3,09 (m, 1H), 1,10 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

¹⁹F ЯМР: (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -133,28.

ПРИМЕР 76

Синтез этил-2-(3-хлор-5-этил-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетата (Соединение 76)

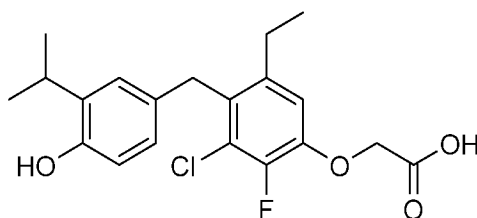
**76**

К раствору соединения **74** (130 мг, 320 мкмоль) в THF (5,0 мл) добавляли Pd/C (50 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ при 60°C в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения **76** (130 мг, 99,2% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=1/5 (об./об.), R_f=0,28

ПРИМЕР 77

Синтез 2-(3-хлор-5-этил-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 77)

**77**

К раствору соединения **76** (130 мг, 318 мкмоль) в THF/H₂O (2,0 мл/0,5 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (40 мг, 954 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл), подкисляли 1н HCl до pH~3-4 и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **77** (5 мг, 4,1% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: MeOH/DCM =1/10 (об./об.), R_f=0,30

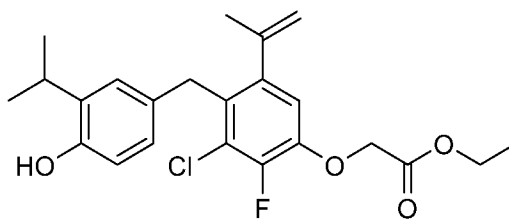
ЖХМС: вр. удерж.=4,025 мин, [M-1] = 379,1

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,54 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,16 – 3,10 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 2H), 1,10 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H), 1,00 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР: (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -136,31.

ПРИМЕР 78

Синтез этил-2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)ацетата (Соединение 78)

**78**

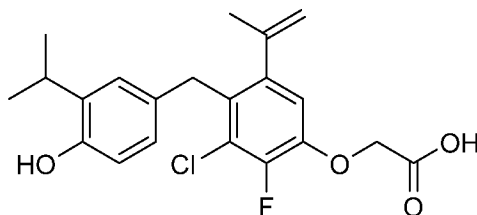
К смеси Промежуточного соединения **С6** (600 мг, 1,3 ммоль) и изопропенилтрифторбората калия (354 мг, 2,6 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) и H₂O (0,2 мл) при к.т. добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (106 мг, 131 мкмоль) и Cs₂CO₃ (847 мг, 2,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C в атмосфере N₂(газ.) в герметично закупоренной пробирке в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т.; воду (30 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (EtOAc/пет. эфир=1/5) с получением соединения **78** (230 мг, 41,9 % выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=5/1 (об./об.), Rf=0,23

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,54 (dd, J = 8,0, 2,4 Гц, 1H), 5,17 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 2,0, 1,1 Гц, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,14 – 3,08 (m, 1H), 1,18 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,08 (d, J = 6,8 Гц, 6H)

ПРИМЕР 79

Синтез 2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 79)



79

К раствору соединения **78** (100 мг, 240 мкмоль) в THF/H₂O (2,0 мл/0,5 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (30 мг, 720 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл), подкисляли 1н HCl до pH~3-4 и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **79** (10 мг, 11,2% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: MeOH/DCM =1/10 (об./об.), Rf=0,30

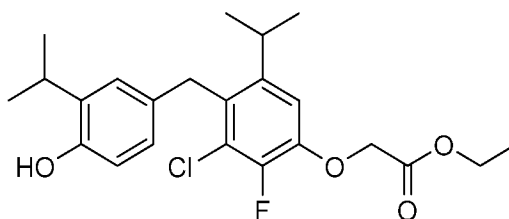
ЖХМС: вр. удерж.=2,240 мин, [M-1] = 391,1

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,53 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,17 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,77 – 4,70 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,11 (m, 1H), 1,85 (d, J = 1,6 Гц, 3H), 1,08 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, DMSO- d_6) δ -134,85.

ПРИМЕР 80

Синтез этил-2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-изопропилфенокси)ацетата (Соединение 80)



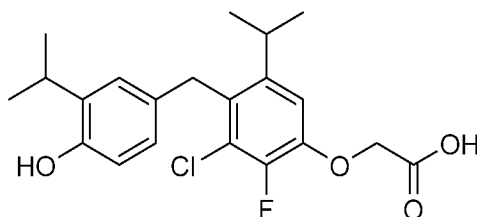
80

К раствору соединения **78** (130 мг, 309 мкмоль) в THF (5,0 мл) добавляли Pd/C (60 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ при 60°C в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения **80** (130 мг, 99,2% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=1/5 (об./об.), R_f=0,28

ПРИМЕР 81

Синтез 2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-изопропилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 81)



81

К раствору соединения **80** (130 мг, 308 мкмоль) в THF/H₂O (2,0 мл/0,5 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (39 мг, 924 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл), подкисляли 1н HCl до pH~3-4 и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **81** (15 мг, 12,3% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: MeOH/DCM =1/10 (об./об.), R_f=0,30

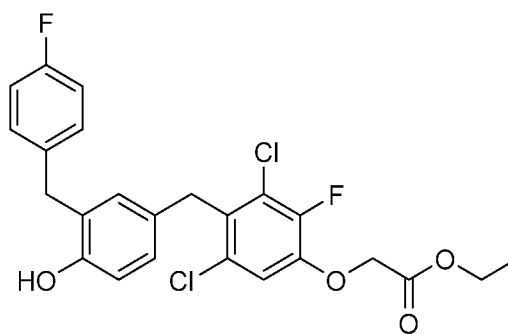
ЖХМС: вр. удерж.=1,836 мин, [M-1] = 393,1

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,15 – 3,06 (m, 2H), 1,07 (dd, *J* = 6,8, 6H), 1,04 (dd, *J* = 6,8, 6H).

¹⁹F ЯМР: (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -136,10.

ПРИМЕР 82

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(3-(4-фторбензил)-4-гидроксибензил)фенокси)ацетата (Соединение 82)

**82**

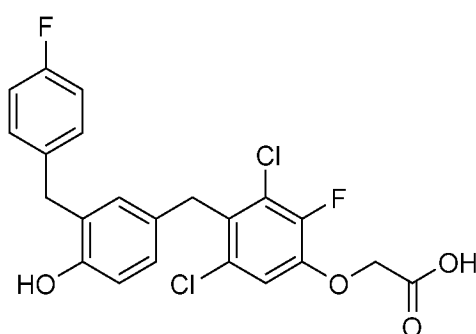
К раствору Промежуточного соединения **B6** (385 мг, 1,90 ммоль) в DCE (5 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **A29** (200 мг, 0,63 ммоль) и ZnCl_2 (1,0М в THF, 1,4 мл, 1,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным соевым раствором (10 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=5/1) с получением соединения **82** (120 мг, 39,3% выход) в виде бесцветного масла.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=5/1 (об./об.), $R_f=0,21$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,30 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,6, 5,7$ Гц, 2H), 7,11 – 7,01 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 83

Синтез 2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(3-(4-фторбензил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 83)

**83**

К раствору соединения **82** (120 мг, 0,25 ммоль) в THF (3 мл)/воде (1 мл) при к.т. добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (31 мг, 0,375 ммоль); смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH~3-4 1н HCl, затем экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом

преп. ВЭЖХ с получением соединения **83** (25 мг, 15,5% выход) в виде белого твердого вещества.

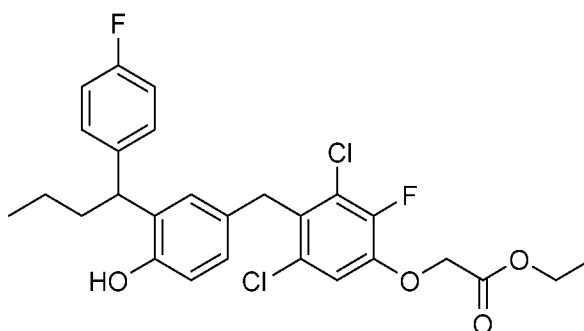
ТСХ: DCM/MeOH=5/1 (об./об.), Rf=0,31

ЖХМС: вр. удерж.= 3,018 мин, [M-1] = 451.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,81 (s, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,11 (s, 2H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 6,57 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,40 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,88 (s, 2H).

ПРИМЕР 84

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(3-(1-(4-фторфенил)бутил)-4-гидроксibenзил)фенокси)ацетата (Соединение 84)



84

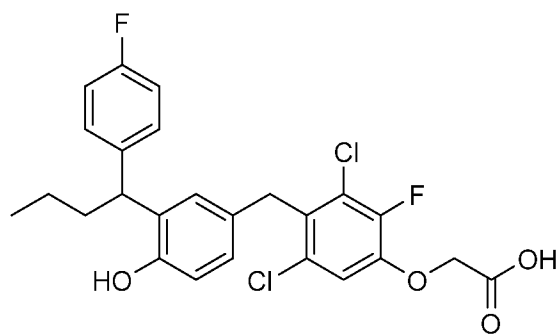
Смесь Промежуточного соединения **B18** (244 мг, 1,0 ммоль), Промежуточного соединения **A29** (158 мг, 0,5 ммоль) и ZnCl_2 (170 мг, 1,25 ммоль) в хлорбензоле (5 мл) перемешивали при 140°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., воду (10 мл) добавляли, и полученную смесь экстрагировали добавлением DCM (10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме, и очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир/EtOAc = 5/1) с получением соединения **84** (80 мг, 30,6% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/5 (об./об.), Rf=0,38

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 2H), 7,08 – 6,99 (m, 3H), 6,70 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,1 Гц, 4H), 4,05 (s, 2H), 1,89 – 1,80 (m, 2H), 1,26 – 1,13 (m, 5H), 0,84 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

ПРИМЕР 85

Синтез 2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(3-(1-(4-фторфенил)бутил)-4-гидроксibenзил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 85)

**85**

К раствору соединения **84** (50 мг, 96 мкмоль) в MeOH (3 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH·H₂O (12 мг, 287 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (10 мл) добавляли; смесь подкисляли до pH~4-5 1н HCl, и экстрагировали добавлением DCM (10 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **85** (16 мг, 34,0% выход) в виде белого твердого вещества.

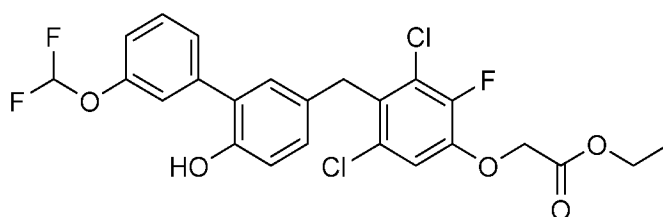
ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/5 (об./об.), R_f=0

ЖХМС: вр. удерж.=2,826 мин, [M-1] = 493,0/495,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,21 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,7, 5,7 Гц, 2H), 7,08 – 7,00 (m, 3H), 6,71 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,22 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,05 (s, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 2H), 1,15 (p, *J* = 7,3 Гц, 2H), 0,84 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H).

ПРИМЕР 86

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-4-((3'-(дифторметокси)-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-2-фторфенокси)ацетата (Соединение 86)

**86**

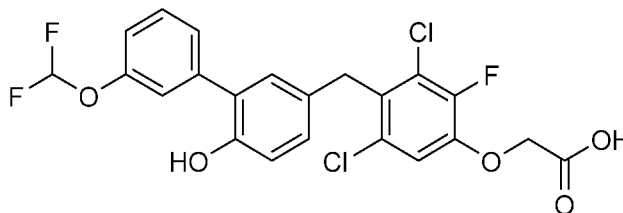
К раствору Промежуточного соединения **B19** (150 мг, 0,63 ммоль) в DCE (3 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **A29** (100 мг, 0,32 ммоль) и ZnCl₂ (0,8 ммоль, 0,8 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным солевым раствором (10 мл*2), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (EtOAc/пет. эфир=1/3) с получением соединения **86** (45 мг, 27,6% выход) в виде светло-желтого масла.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир =1/3(об./об.), R_f=0,5

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,59 (s, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 2H), 7,35 – 7,32 (m, 1H), 7,29 (t, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 – 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,17 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,14 (s, 2H), 1,20 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 87

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-((3'-(дифторметокси)-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-2-фторфенокси)уксусной кислоты (Соединение 87)



87

К раствору соединения **86** (45 мг, 87,3 мкмоль) в воде (0,5 мл) /THF (1 мл) при к.т. добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (7 мг, 175 мкмоль); полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь подкисляли до pH~3 HCl (1н), экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ ($\text{MeOH}/\text{DCM}=1/10$) с получением соединения **87** (24 мг, 53,6% выход, 95% чистота) в виде белого твердого вещества.

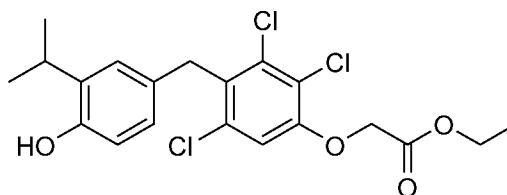
ТСХ: $\text{MeOH}/\text{DCM}=1/5$ (об./об.), $R_f=0,35$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,71 (s, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 1 H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 3H), 6,90 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,11 (s, 2H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -81,52, -133,61.

ПРИМЕР 88

Синтез этил-2-(2,3,5-трихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетата (Соединение 88)



88

К раствору Промежуточного соединения **A42** (115 мг, 0,35 ммоль) в DCE (5 мл) при к.т. добавляли 2-изопропилфенол (94 мг, 0,70 ммоль) и ZnCl_2 (1 М, 0,87 мл). Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным солевым раствором (10 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (пет.

эфир/EtOAc = 5/1) с получением соединения **88** (80 мг, 53,3% выход) в виде белого твердого вещества.

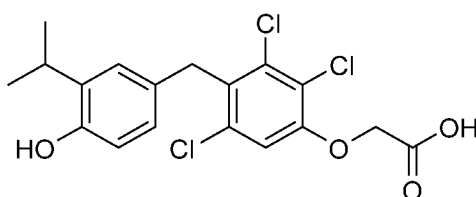
ТСХ: пет. эфир/EtOAc=5/1 (об./об.), Rf=0,20.

ЖХМС: вр. удерж.= 2,302 мин, [M-1] = 428,9.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 1,6 Гц, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,18 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,13 (p, *J* = 6,8 Гц, 1H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

ПРИМЕР 89

Синтез 2-(2,3,5-трихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 89)



89

К раствору соединения **88** (80 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (3 мл)/воде (1 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (23 мг, 0,54 ммоль); полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH~4-5 2н HCl, и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл); объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (10 мл*2), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **89** (25 мг, 33,1% выход) в виде белого твердого вещества.

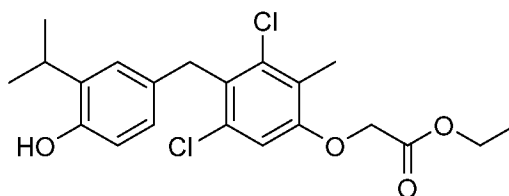
ТСХ: DCM/MeOH=5/1 (об./об.), Rf=0,24.

ЖХМС: вр. удерж.= 1,530 мин, [M-1] = 400,9.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 1,2 Гц, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,15 – 3,10 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

ПРИМЕР 90

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-2-метилфенокси)ацетата (Соединение 90)



90

К раствору Промежуточного соединения **A47** (200 мг, 0,64 ммоль) в DCE (5 мл) при к.т. добавляли 2-изопропилфенол (175 мг, 1,28 ммоль) и ZnCl_2 (1,60 ммоль, 1,60 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным соевым раствором (10 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир/ EtOAc =5/1) с получением соединения **90** (120 мг, 45,4% выход) в виде бесцветного масла.

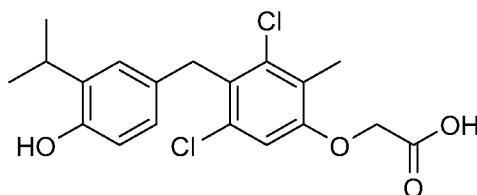
ТСХ: пет. эфир/ EtOAc =5/1 (об./об.), R_f =0,24

ЖХМС: вр. удерж.= 2,414 мин, $[\text{M}-1] = 408,9$,

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,09 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,66 – 6,60 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,17 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,12 (p, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,22 – 1,19 (m, 3H), 1,10 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 91

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-2-метилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 91)



91

К раствору соединения **90** (120 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (3 мл)/воде (1 мл) при к.т. добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (37 мг, 0,87 ммоль); смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH~4-5 2N HCl, и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл); объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором (10 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **91** (26 мг, 22,7% выход) в виде белого твердого вещества.

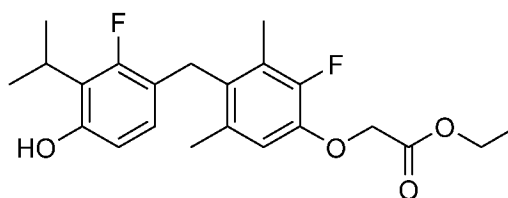
ТСХ: DCM/MeOH=5/1 (об./об.), R_f =0,31.

ЖХМС: вр. удерж.= 1,656 мин, $[\text{M}-1] = 381,0$.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,05 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,12 (p, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 92

Синтез этил-2-(2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)ацетата (Соединение 92)

**92**

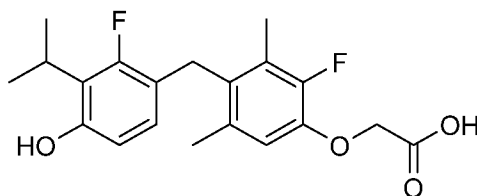
К раствору Промежуточного соединения **A24** (449 мг, 2,91 ммоль) в хлорбензоле (20 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **B2** (400 мг, 1,46 ммоль) и ZnCl_2 (258 мг, 1,89 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 130°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным соевым раствором (10 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (EtOAc/пет. эфир=1/3) с получением соединения **92** (200 мг, 35,0% выход) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,13 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,18 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,40 – 3,38 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,26 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -120,40, -140,40.

ПРИМЕР 93

Синтез 2-(2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 93)

**93**

К раствору соединения **92** (200 мг, 0,51 ммоль) в THF (5 мл)/воде (0,5 мл) при к.т. добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (22 мг, 0,51 ммоль); полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), подкисляли до pH~3 водным раствором HCl (1н), и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (MeOH/DCM=1/8) с получением соединения **93** (170 мг, 84,2% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: MeOH/DCM=1/10, $R_f = 0,24$

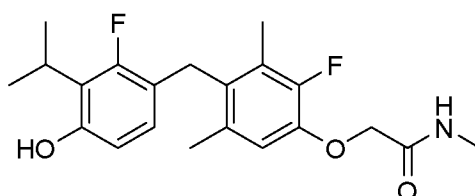
ЖХМС: вр. удерж.=3,96 мин; $[\text{M}-1] = 363,1$

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,54 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,13 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,52 – 3,22 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,03 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,26 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, DMSO- d_6) δ -120,51, -140,69.

ПРИМЕР 94

Синтез 2-(2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)-N-метилацетамида (Соединение 94)



94

К раствору соединения **93** (130 мг, 0,36 ммоль) в DCM (5 мл) при к.т. добавляли SOCl_2 (128 мг, 1,08 ммоль); полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением хлорангидрида кислоты (130 мг, 95,1% выход) в виде белого твердого вещества. Образец этого вещества (65 мг, 0,17 ммоль) растворяли в DCM (2 мл), и добавляли капельно к раствору метиламина (1,02 ммоль, 1,02 мл 1,0M) в THF (5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (EtOAc/пет. эфир=1/3) с получением соединения **94** (31 мг, 48,3% выход) в виде белого твердого вещества.

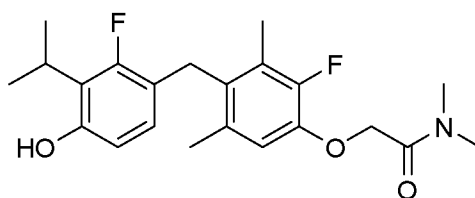
ЖХМС: вр. удерж.=3,96 мин ; $[\text{M}-1] = 376,1$

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,46 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,54 – 6,37 (m, 1H), 6,14 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,41 – 3,36 (m, 1H), 2,66 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,26 (dd, $J = 7,2, 0,8$ Гц, 6H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, DMSO- d_6) δ -120,39, -139,71.

ПРИМЕР 95

Синтез 2-(2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)-N,N-диметилацетамида (Соединение 95)

**95**

К раствору соединения **93** (130 мг, 0,36 ммоль) в DCM (5 мл) при к.т. добавляли SOCl_2 (128 мг, 1,08 ммоль); полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением хлорангидрида кислоты (130 мг, 95,1% выход) в виде белого твердого вещества. Образец этого вещества (65 мг, 0,17 ммоль) растворяли в DCM (2 мл), и добавляли капельно к раствору диметиламина (1,02 ммоль, 0,5 мл 2н) в THF (5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (EtOAc/пет. эфир=1/3) с получением соединения **95** (31 мг, 41,9% выход) в виде белого твердого вещества.

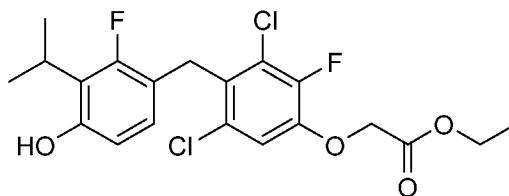
ЖХМС: вр. удерж.=4,04 мин ; $[\text{M}-1] = 390,2$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,46 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,45 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Гц, 1H), 6,14 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,41 – 3,36 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,04 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H), 1,26 (dd, $J = 7,2, 0,8$ Гц, 6H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -120,43, -140,60.

ПРИМЕР 96

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетата (Соединение 96)

**96**

К раствору Промежуточного соединения **A29** (5,0 г, 15,8 ммоль) в хлорбензоле (25 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **B2** (7,3 г, 47,5 ммоль) и ZnCl_2 (5,4 г, 39,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 130°C и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный

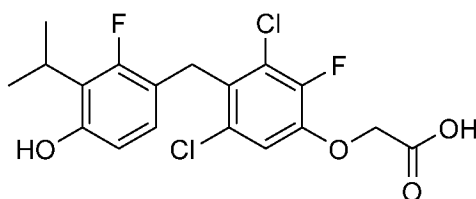
продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир=1/10) с получением соединения **96** (2,4 г, 34% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=1/5 (об./об.), Rf=0,35

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 9,56 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,29 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,38 (m, 1H), 1,25 (m, 6H), 1,22 (m, 3H).

ПРИМЕР 97

Синтез 2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 97)



97

К раствору соединения **96** (4,5 г, 10,3 ммоль) в воде (30 мл) /THF (10 мл) при к.т. добавляли NaOH (1,2 г, 31,2 ммоль); полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH~3-4 2N HCl, и экстрагировали добавлением DCM (40 мл*3); объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме с получением соединения **97** (4,0 г, 95% выход).

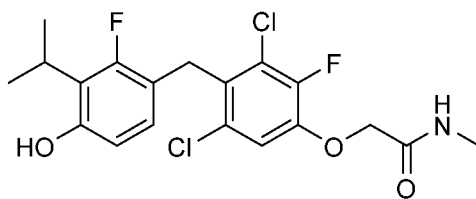
ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=1/5 (об./об.), Rf=0

ЖХМС: вр. удерж. = 4,16 мин; [M-1] = 403,0

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 9,56 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,29 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 1,25 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 98

Синтез 2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-метилацетамида (Соединение 98)



98

К раствору соединения **97** (2,1 г, 5,18 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли оксалилхлорид (1,9 г, 15,5 ммоль) и DMF (кат.). После перемешивания при к.т. в течение 1

ч, реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (20 мл) и добавляли к раствору метиламин/THF (25 мл 2н, 51,8 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали добавлением DCM (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл*2), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме с получением соединения **98** (1,4 г, 51% выход) в виде белого твердого вещества.

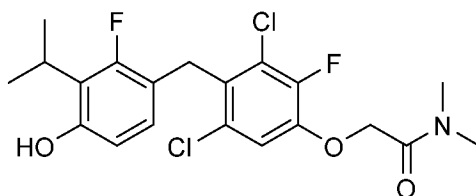
ТСХ: DCM/MeOH=20/1 (об./об.), Rf=0,35

ЖХМС: вр. удерж. = 4,14 мин; [M-1] = 416,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 9,55 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,30 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 1H), 2,70 – 2,62 (d, 3H), 1,26 (d, J = 7,0 Гц, 6H).

ПРИМЕР 99

Синтез 2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N,N-диметилацетамида (Соединение 99)



99

К раствору соединения **97** (50 мг, 0,12 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (45 мг, 0,36 ммоль) и DMF (кат.). После перемешивания при к.т. в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли к раствору диметиламин/THF (0,6 мл, 2М, 1,2 ммоль) в DCM (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали добавлением DCM (30 мл*3). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир/EtOAc=2:1) с получением соединения **99** (20 мг, 39% выход) в виде белого твердого вещества.

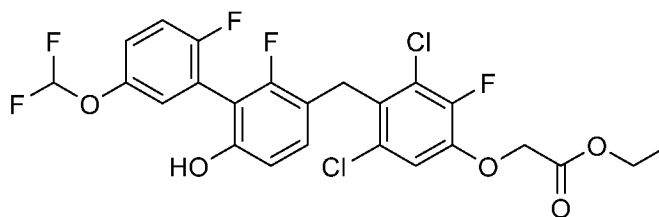
ТСХ: DCM/MeOH=20/1 (об./об.), Rf=0,35

ЖХМС: вр. удерж. = 4,28 мин; [M-1] = 430,1

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 9,57 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,31 (t, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,40(m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

ПРИМЕР 100

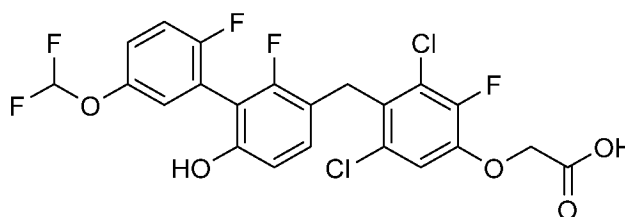
Синтез этил-2-(3,5-дихлор-4-((5'-(дифторметокси)-2,2'-дифтор-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-2-фторфенокси)ацетата (Соединение 100)

**100**

К смеси Промежуточного соединения **D2** (150 мг, 0,45 ммоль), Промежуточного соединения **C7** (137 мг, 0,30 ммоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (12 мг, 10 мкмоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) при к.т. добавляли K_2CO_3 (124 мг, 0,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в атмосфере N_2 (газ.) в течение ночи. Раствор Соединения **100** использовали без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 101

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-((5'-(дифторметокси)-2,2'-дифтор-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-2-фторфенокси)уксусной кислоты (Соединение 101)

**101**

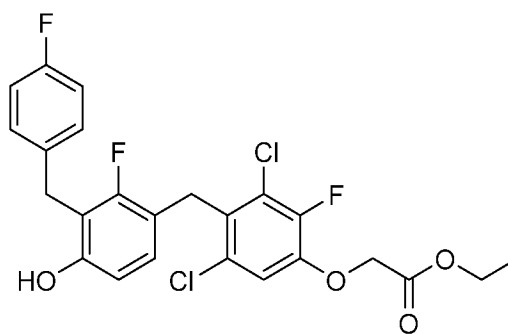
К раствору соединения **100** (40 мг, 0,07 ммоль) в воде (5 мл)/THF (1 мл) при к.т. добавляли NaOH (8 мг, 0,21 ммоль); смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH~3-4 2н HCl, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **101** (30 мг, 78,3% выход).

ЖХМС: вр. удерж.=2,045 мин, $[\text{M}-1] = 520,8$

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 2,54H), 7,29 – 7,18 (m, 2,49H), 7,04 (s, 0,23H), 6,74 – 6,62 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,11 (s, 2H).

ПРИМЕР 102

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-3-(4-фторбензил)-4-гидроксибензил)фенокси)ацетата (Соединение 102)

**102**

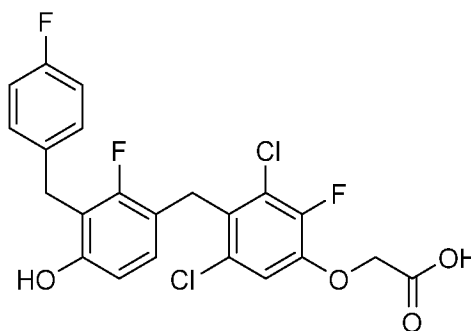
К раствору Промежуточного соединения **B6** (200 мг, 0,90 ммоль) в DCE (5 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **A29** (191 мг, 0,60 ммоль) и ZnCl_2 (206 мг, 1,50 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры, и разбавляли DCM (20 мл). Полученный раствор промывали насыщенным соевым раствором (10 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир/ EtOAc =5/1) с получением соединения **102** (180 мг, 59,5% выход) в виде бесцветного масла.

ТСХ: Пет. эфир/ EtOAc =5/1 (об./об.), $R_f=0,21$

ЖХМС: вр. удерж.= 2,433 мин, $[\text{M}-1] = 497,0$.

ПРИМЕР 103

Синтез 2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-3-(4-фторбензил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 103)

**103**

К раствору соединения **102** (180 мг, 0,36 ммоль) в MeOH (7 мл)/воде (1 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (45 мг, 1,08 ммоль); смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до $\text{pH}\sim 4-5$ 2н HCl и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ и преп. ТСХ (DCM/MeOH =5/1) с получением соединения **103** (20 мг, 11,8% выход) в виде белого твердого вещества.

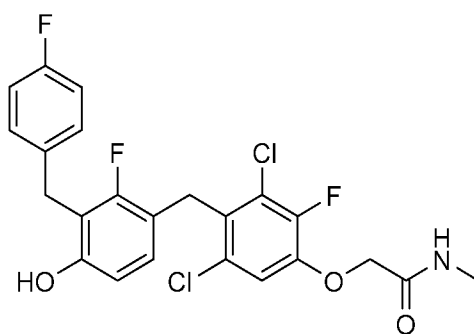
ТСХ: DCM/MeOH =5/1 (об./об.), $R_f=0,31$

ЖХМС: вр. удерж.= 2,480 мин, [M-1] = 469,0.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,15 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,13 – 7,03 (m, 2H), 6,57 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,43 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,88 (s, 2H).

ПРИМЕР 104

Синтез 2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-3-(4-фторбензил)-4-гидроксибензил)фенокси)-N-метилацетамида (Соединение 104)



104

Раствор Соединения **102** (70 мг, 0,14 ммоль) и водный раствор метиламина (0,21 мл 2н в THF, 0,42 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при 75°C в течение ночи в герметично закупоренной пробирке. Воду (10 мл) добавляли, и полученную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (15 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл*2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **104** (12 мг, 17,0 % выход) в виде белого твердого вещества.

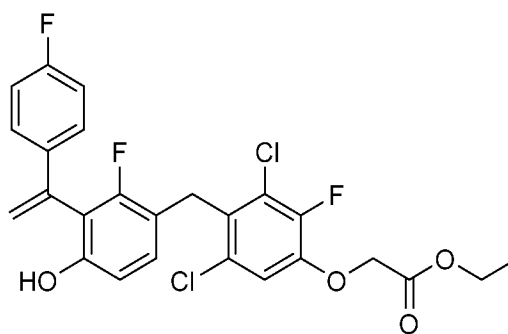
ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=1/1 (об./об.), R_f=0,24

ЖХМС: вр. удерж.= 2,458 мин, [M-1] = 482,0,

¹HЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,24 – 7,21 (m, 2H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,59 – 6,54 (m, 1H), 6,43 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,65 (d, J = 4,8 Гц, 3H).

ПРИМЕР 105

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)винил)-4-гидроксибензил)фенокси)ацетата (Соединение 105)

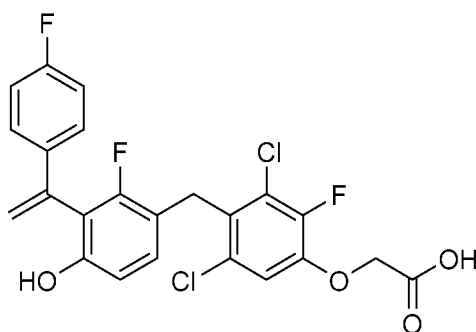
**105**

К смеси Промежуточного соединения **C7** (300 мг, 0,6 ммоль), Промежуточного соединения **B5** (316 мг, 1,2 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (23 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при к.т. добавляли 2н NaHCO_3 (0,9 мл, 1,8 ммоль). Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. Полученный раствор Соединения **105** использовали без дополнительной очистки.

ТСХ: $\text{EtOAc/пет. эфир} = 1/10$ (об./об.), $R_f = 0,55$

ПРИМЕР 106

Синтез 2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)винил)-4-гидроксibenзил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 106)

**106**

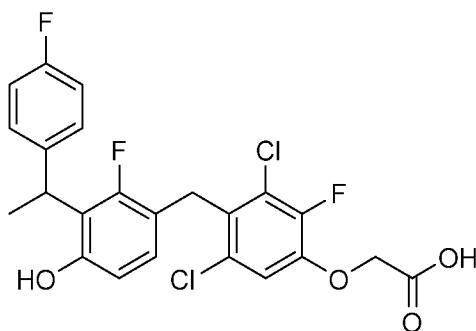
К раствору соединения **105** (300 мг, 0,58 ммоль) в THF/ H_2O (2 мл/5 мл) при к.т. добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (42 мг, 1,74 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл), подкисляли 1н HCl до $\text{pH} \sim 3-4$ и экстрагировали добавлением EtOAc (15 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **106** (150 мг, 52,9% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: $\text{MeOH/DCM} = 1/10$ (об./об.), $R_f = 0,30$

ЖХМС: вр. удерж.=1,80 мин, $[\text{M}-1] = 481,0$

ПРИМЕР 107

Синтез 2-(3,5-дихлор-2-фтор-4-(2-фтор-3-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидроксибензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 107)



107

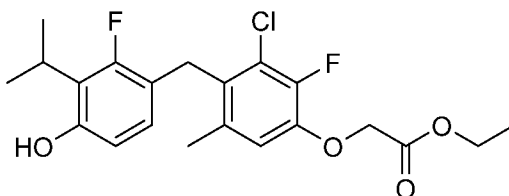
К раствору соединения **106** (150 мг, 0,31 ммоль) в THF (10 мл) добавляли Pd/C (10%) (15 мг). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. и фильтровали, затем концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **107** (20 мг, 13% выход).

ЖХМС: вр. удерж.=4,338 мин, [M-1] = 483,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 13,54 – 12,93 (m, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,08 (t, *J* = 8,9 Гц, 2H), 6,54 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,37 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,60 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,09 – 3,93 (m, 2H), 1,63 (d, *J* = 7,3 Гц, 3H).

ПРИМЕР 108

Синтез этил-2-(3-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)ацетата (Соединение 108)



108

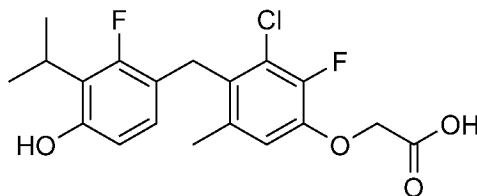
К раствору Промежуточного соединения **A52** (300 мг, 1,02 ммоль) в DCE (8 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **B2** (470 мг, 3,06 ммоль) и ZnCl₂ (416 мг, 3,06 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным солевым раствором (2*10 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир/EtOAc=100/1-5/1) с получением соединения **108** (130 мг, 31% выход) в виде бесцветного масла.

ТСХ: пет. эфир/EtOAc =5/1 (об./об.), R_f=0,24.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,51 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,46 (dd, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 6,21 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,18 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,39 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,27 – 1,25 (m, 5H), 1,20 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

ПРИМЕР 109

Синтез 2-(3-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 109)



109

К раствору соединения **108** (60 мг, 0,14 ммоль) в THF (5 мл) /воду (1 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (35 мг, 0,84 ммоль); смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли до pH~4-5 2н HCl, затем экстрагировали добавлением EtOAc (5 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением Соединения **109** (30 мг, 53,5 % выход) в виде белого твердого вещества.

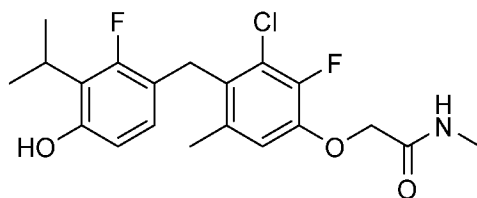
ТСХ: DCM/MeOH=5/1 (об./об.), R_f=0,36.

ЖХМС: вр. удерж.= 3,985 мин, [M-1] = 383,1.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,09 (s, 1H), 9,50 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,47 (dd, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 6,21 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,42 – 3,37 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,28 – 1,23 (m, 6H).

ПРИМЕР 110

Синтез 2-(3-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)-N-метилацетамида (Соединение 110)



110

К раствору соединения **109** (60 мг, 0,16 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (40 мг, 0,31 ммоль) и DMF (0,2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением соответствующего хлорангидрида кислоты (60 мг, 95,2 % выход) в виде бесцветного масла. Это

Промежуточное соединение растворяли в DCM (5 мл); CH_3NH_2 /THF (2М, 1 мл) добавляли, и смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали добавлением DCM (30 мл*2); объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **110** (25 мг, 41,1% выход) в виде белого твердого вещества.

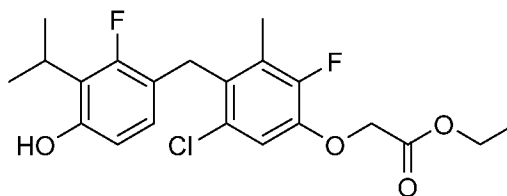
ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=3/1 (об./об.), $R_f=0,13$.

ЖХМС: вр. удерж.= 3,988 мин, $[\text{M}-1] = 396,1$.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,51 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,46 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Гц, 1H), 6,21 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,42 – 3,36 (m, 1H), 2,65 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,28 – 1,23 (m, 6H).

ПРИМЕР 111

Синтез этил-2-(5-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)ацетата (Соединение 111)



111

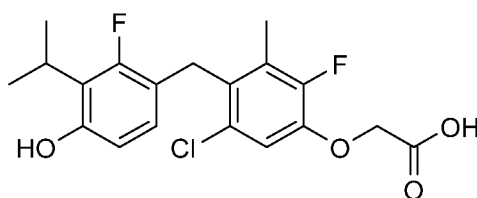
К раствору Промежуточного соединения **A57** (1,0 г, 3,4 ммоль) в DCE (10,0 мл) при к.т. добавляли Промежуточное соединение **B2** (1,6 г, 10,2 ммоль) и ZnCl_2 (8,5 ммоль, 8,5 мл 1М в THF). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т.; воду (60 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением DCM (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пет. эфир=1/100 - 1/10) с получением соединения **111** (550 мг, 39,3% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=5/1 (об./об.), $R_f=0,20$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,52 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,48 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Гц, 1H), 6,23 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,19 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,93 (s, 2H), 1,27 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 112

Синтез 2-(5-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 112)

**112**

К раствору соединения **111** (550 мг, 1,3 ммоль) в THF/H₂O (10,0 мл/1,0 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (164 мг, 3,9 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл), подкисляли 1н HCl до pH~3-4 и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ дважды с получением соединения **112** (40 мг, 8,0% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: MeOH/DCM = 1/10 (об./об.), R_f=0,30

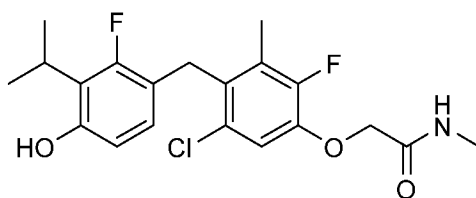
ЖХМС: вр. удерж.=2,324 мин, [M-1] = 383,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,52 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,23 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,11 (d, *J* = 2,8 Гц, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

¹⁹F ЯМР: (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -120,35, -137,25.

ПРИМЕР 113

Синтез 2-(5-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)-N-метилацетамида (Соединение 113)

**113**

К смеси Соединения **112** (100 мг, 260 мкмоль) в DCM (2,0 мл) добавляли DMF (0,1 мл). Смесь охлаждали до 0°C и оксалилхлорид (65 мг, 520 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного хлорангидрида кислоты (100 мг, 96,2% выход) в виде желтого твердого вещества. Раствор этого Промежуточного соединения (100 мг, 248 мкмоль) в DCM (2,0 мл) добавляли к CH₃NH₂ (2М, в THF) (248 мкл, 496 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (30 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом

преп. ВЭЖХ с получением соединения **113** (10 мг, 10,1% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: DCM/MeOH=10/1 (об./об.), R_f=0,45

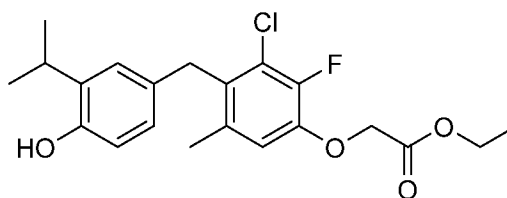
ЖХМС: вр. удерж.=4,053 мин, [M-1] = 396,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,53 (s, 1H), 8,04 – 7,96 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,26 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,13 (d, *J* = 2,8 Гц, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H).

¹⁹F ЯМР: (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -120,32, -136,48.

ПРИМЕР 114

Синтез этил-2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)ацетата (Соединение 114)



114

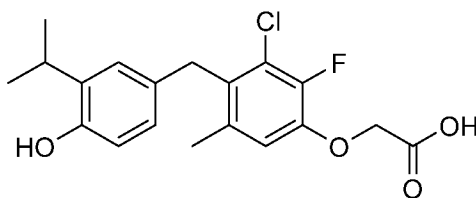
К раствору Промежуточного соединения **A52** (500 мг, 1,69 ммоль) и 2-изопропилфенола (461 мг, 3,39 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли ZnCl₂ (577 мг, 4,24 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т.; воду (15 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением DCM (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (EtOAc/пет. эфир=1/5) с получением соединения **114** (258 мг, 38,6% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

ТСХ: EtOAc/пет. эфир = 1/3 (об./об.), R_f=0,25

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,18 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,13 (p, *J* = 6,9 Гц, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,8 Гц, 7H).

ПРИМЕР 115

Синтез 2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 115)

**115**

К раствору соединения **114** (100 мг, 253 мкмоль) в THF/H₂O (3 мл/1,5 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (32 мг, 760 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл), подкисляли 1н HCl до pH~3-4 и экстрагировали добавлением EtOAc (5 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **115** (56 мг, 60,2% выход) в виде белого твердого вещества.

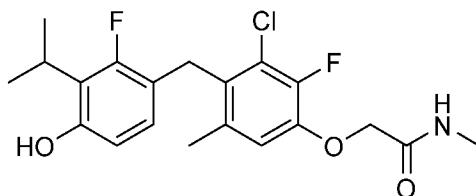
ТСХ: Пет. эфир/этил ацетат =1/1 (об./об.), Rf=0,08

ЖХМС: вр. удерж. =3,73 мин, [M-1] = 365,10

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6,90 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,55 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,12 (t, *J* = 6,9 Гц, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H).

ПРИМЕР 116

Синтез 2-(3-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)-N-метилацетамида (Соединение 116)

**116**

К раствору соединения **114** (100 мг, 253 мкмоль) в THF (3 мл) в герметично закупоренной пробирке при к.т. добавляли метиламин (2 мл 2н в THF). Смесь перемешивали при 75°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (5 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **116** (63 мг, 65,6% выход) в виде белого твердого вещества.

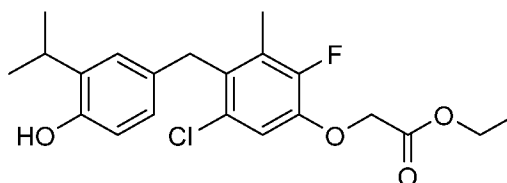
ТСХ: Пет. эфир/этил ацетат =1/1 (об./об.), Rf=0,16

ЖХМС: вр. удерж.=3,69 мин, [M+1] = 380,15

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,05 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,97 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,66 (d, $J = 4,6$ Гц, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,11 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 117

Синтез этил-2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)ацетата (Соединение 117)



117

К раствору Промежуточного соединения **A57** (1,0 г, 3,4 ммоль) в DCE (10,0 мл) при к.т. добавляли 2-изопропилфенол (1,4 г, 10,2 ммоль) и ZnCl_2 (8,5 ммоль, 8,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т.; воду (60 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали добавлением DCM (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{EtOAc/пет. эфир}=1/100 - 1/10$) с получением соединения **117** (500 мг, 37,4% выход) в виде белого твердого вещества.

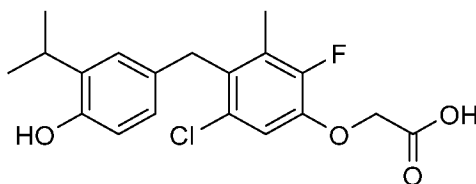
ТСХ: Пет. эфир/ $\text{EtOAc}=5/1$ (об./об.), $R_f=0,20$

ЖХМС: вр. удерж.=2,151 мин, $[\text{M}-1] = 393,0$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,12 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,58 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,19 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,17 – 3,11 (m, 1H), 2,15 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,12 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 118

Синтез 2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 118)



118

К раствору соединения **117** (500 мг, 1,26 ммоль) в THF/ H_2O (10,0 мл/1,0 мл) при к.т. добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (159 мг, 3,78 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч.

Смесь разбавляли водой (50 мл), подкисляли 1н HCl до pH~3-4, и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали дважды методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **118** (50 мг, 11 % выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: MeOH/DCM=1/10 (об./об.), Rf=0,30

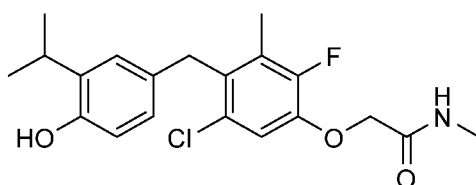
ЖХМС: вр. удерж.=1,564 мин, [M-1] = 365,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,58 (dd, *J* = 8,4 2,4 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,15 (p, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,15 (d, *J* = 2,8 Гц, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

¹⁹F ЯМР: (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -137,35.

ПРИМЕР 119

Синтез 2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)-N-метилацетамида (Соединение 119)



119

К смеси Соединения **118** (100 мг, 260 мкмоль) в DCM (2,0 мл) добавляли каплю DMF; смесь охлаждали до 0°C и оксалилхлорид (138 мг, 1,1 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного хлорангидрида кислоты (200 мг, 95,2% выход) в виде желтого твердого вещества. Это вещество растворяли в DCM (2,0 мл) и добавляли капельно к метиламину (2М в THF) (0,5 мл, 1,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (30 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **119** (15 мг, 7,6% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: DCM/MeOH=10/1 (об./об.), Rf=0,45

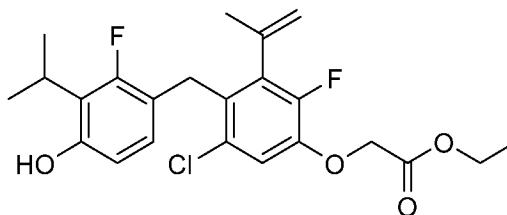
ЖХМС: вр. удерж.=1,536 мин, [M-1] = 378,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,58 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,15 (p, *J* = 7,0 Гц, 1H), 2,67 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,15 (d, *J* = 2,8 Гц, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

¹⁹F ЯМР: (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -136,57.

ПРИМЕР 120

Синтез этил-2-(5-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)ацетата (Соединение 120)

**120**

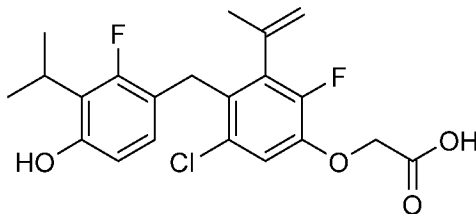
К смеси Промежуточного соединения **C8** (260 мг, 544 мкмоль), и пропенил-2-бор(трифторида) калия (161 мг, 1,1 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) и воде (0,2 мл) при к.т. добавляли $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (44 мг, 54 мкмоль) и Cs_2CO_3 (355 мг, 1,1 ммоль) в атмосфере N_2 (газ.). Смесь нагревали до 120°C в течение 2 ч в герметично укупоренной пробирке. Смесь охлаждали до к.т. Воду (30 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (15 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка методом преп. ТСХ (EtOAc /пет. эфир=1/5) позволяла получить Соединение **120** (90 мг, 37,7 % выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: Пет. эфир/ EtOAc =5/1 (об./об.), $R_f=0,23$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,22 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,29 – 5,25 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,78 – 4,75 (m, 1H), 4,18 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,40 – 3,36 (m, 1H), 1,78 (t, $J = 1,2$ Гц, 3H), 1,24 (d, $J = 1,2$ Гц, 9H).

ПРИМЕР 121

Синтез 2-(5-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 121)

**121**

К раствору соединения **120** (90 мг, 205 мкмоль) в $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (2,0 мл/0,5 мл) при к.т. добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (26 мг, 615 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл), подкисляли 1н HCl до pH~3-4, и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в

вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **121** (15 мг, 17,8% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: MeOH/DCM =1/10 (об./об.), Rf=0,30

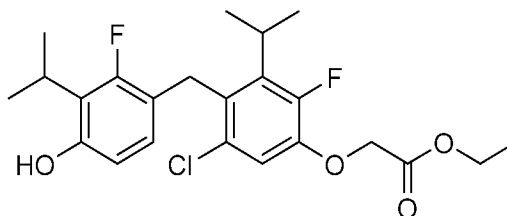
ЖХМС: вр. удерж.=1,925мин, [M-1] = 410,1

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,51 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,47 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,23 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 5,27 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,25 (d, J = 7,2 Гц, 6H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, DMSO- d_6) δ -120,40, -137,72.

ПРИМЕР 122

Синтез этил-2-(5-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-изопропилфенокс)ацетата (Соединение 122)



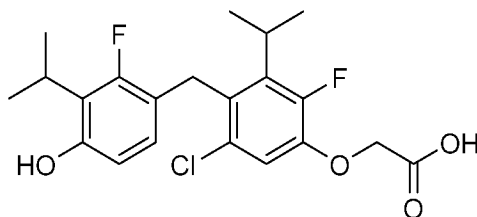
122

К раствору соединения **120** (140 мг, 319 мкмоль) в THF (2,0 мл) добавляли Pd/C (70 мг). Смесь продували трижды газообразным H_2 и перемешивали при 60°C в течение ночи в атмосфере H_2 . Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения **122** (120 мг, 85,3% выход) в виде желтого масла.

ТСХ: Пет. эфир/EtOAc=1/5 (об./об.), Rf=0,20

ПРИМЕР 123

Синтез 2-(5-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-изопропилфенокс)уксусной кислоты (Соединение 123)



123

К раствору соединения **122** (120 мг, 272 мкмоль) в THF/ H_2O (2,0 мл/0,5 мл) при к.т. добавляли LiOH· H_2O (39 мг, 816 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл), подкисляли 1н HCl до pH~3-4 и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в

вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **123** (10 мг, 8,5% выход) в виде белого твердого вещества.

ТСХ: MeOH/DCM = 1/10 (об./об.), Rf=0,30

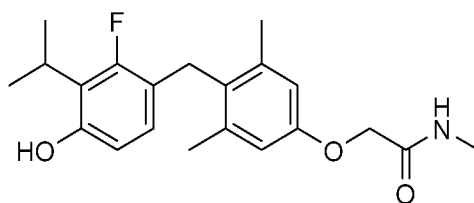
ЖХМС: вр. удерж.=2,136 мин, [M-1] = 411,1

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,24 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,01 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 1,26 (d, J = 7,2 Гц, 6H), 1,13 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

^{19}F ЯМР: (376 МГц, DMSO- d_6) δ -120,43, -136,14.

ПРИМЕР 124

Синтез 2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3,5-диметилфенокси)-N-метилацетамида (Соединение 124)



124

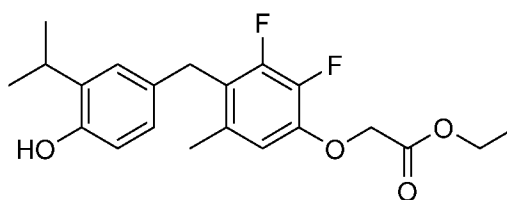
К смеси кислого Соединения **2** (90 мг, 0,26 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли оксалилхлорид (66 мг, 0,52 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта хлорангидрида кислоты (90 мг, 95% выход) в виде желтого твердого вещества. Раствор хлорангидрида кислоты (90 мг, 0,25 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли к метиламину (2 М/THF) (2,0 мл, 4,00 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (15 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением DCM (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **124** (15 мг, 17% выход) в виде белого твердого вещества

ЖХМС: T=1,60 мин, [M-1] = 358,1

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,42 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 6,68 (s, 2H), 6,43 (dd, J = 8,4, 1,0 Гц, 1H), 6,12 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,38 (p, J = 7,0 Гц, 1H), 2,66 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,26 (dd, J = 7,1, 1,0 Гц, 6H).

ПРИМЕР 125А

Синтез этил-2-(2,3-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)ацетата (Соединение 125)

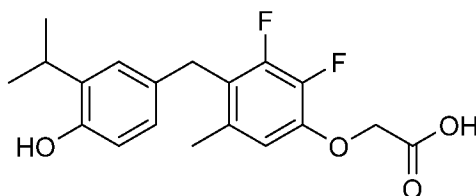
**125**

К раствору Промежуточного соединения **A60** (800 мг, 4,6 ммоль) в DMF (10 мл) при к.т. добавляли K_2CO_3 (762 мг, 5,51 ммоль) и этил-2-бромацетат (767 мг, 4,59 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в условиях пониженного давления до получения белого твердого вещества. DCM (10 мл) добавляли, и полученный раствор охлаждали до 0°C. Тионилхлорид (686 мг, 5,76 ммоль) добавляли капельно. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество растворяли в DCE (10 мл) и 2-изопропилфенол (1,5 г, 10,77 ммоль) и $ZnCl_2$ (1 M/THF, 8,9 мл) добавляли. Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение ночи и охлаждали до к.т. Воду (30 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (EtOAc/пет. эфир=1/50 - 1/20) с получением соединения **125** (600 мг, 44% выход) в виде светло-желтого масла.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,09 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,83 – 6,79 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,16 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,12 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,10 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

ПРИМЕР 126

Синтез 2-(2,3-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 126)

**126**

К Соединению **125** (600 мг, 1,59 ммоль) в воде (1 мл) и THF (6 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (200 мг, 4,76 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (30 мл) добавляли, и смесь подкисляли до pH=4-5 1 M HCl. Смесь экстрагировали добавлением

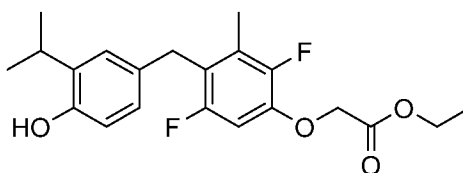
EtOAc (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и 200 мг неочищенного вещества очищали методом преп. ВЭЖХ (MeCN/H₂O) с получением соединения **126** (120 мг, 21% выход,) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=1,4 мин, [M-1]=349,1

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,83 – 6,79 (m, 1H), 6,69 – 6,62 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,82 (d, *J* = 2,1 Гц, 2H), 3,15 (p, *J* = 6,9 Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H).

ПРИМЕР 127

Синтез этил-2-(2,5-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)ацетата (Соединение 127)



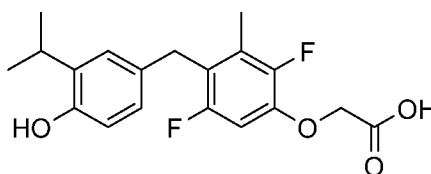
127

К раствору Промежуточного соединения **A64** (276 мг, 990,39 мкмоль) и 2-изопропилфенола (405 мг, 2,97 ммоль) в DCE (3 мл) добавляли ZnCl₂ (338 мг, 2,48 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи и охлаждали до к.т. Смесь делили между водой (30 мл) и DCM (30 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир/EtOAc=5/1) с получением соединения **127** (80 мг, 21% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s, 1H), 6,95 (dd, *J* = 11,3, 7,1 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 3,4 Гц, 2H), 4,88 (d, *J* = 11,9 Гц, 2H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,13 (p, *J* = 6,9 Гц, 1H), 2,13 (d, *J* = 2,6 Гц, 3H), 1,18 – 1,15 (m, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H).

ПРИМЕР 128

Синтез 2-(2,5-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 128)



128

К раствору соединения **127** (80 мг, 0,21 ммоль) в THF/воде (2/0,5 мл) добавляли NaOH (17 мг, 0,43 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли

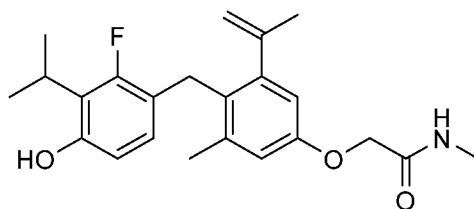
водой (5 мл), подкисляли до pH=3-4 1н HCl, и экстрагировали добавлением EtOAc (3 мл*2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили Na₂SO₄, концентрировали в высоком вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **128** (15 мг, 20% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=1,424 мин [M-1]=349,0

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (s, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 2,1 Гц, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,13 (p, *J* = 6,9 Гц, 1H), 2,13 (d, *J* = 2,5 Гц, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H).

ПРИМЕР 129

Синтез 2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)-N-метилацетамида (Соединение 129)



129

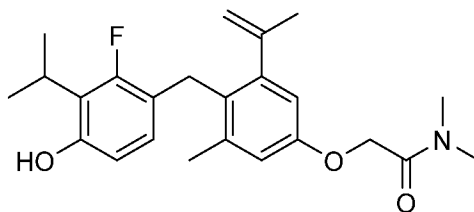
К смеси Соединения **12** (130 мг, 0,35 ммоль) в DCM (5,0 мл) добавляли оксалилхлорид (132 мг, 1,0 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме, полученное желтое твердое вещество растворяли в DCM (2,0 мл) и добавляли к метиламину (2 М/THF) (750 мкл, 1,56 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Воду (10 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением DCM (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (DCM/MeOH=10/1) с получением соединения **129** (12 мг, 19% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=4,170 мин, [M-1]=384,2

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 8,01 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,43 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,15 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,10 – 5,04 (m, 1H), 4,65 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,39 (s, 1H), 2,66 (d, *J* = 4,4 Гц, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Гц, 8H).

ПРИМЕР 130

Синтез 2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)-N,N-диметилацетамида (Соединение 130)

**130**

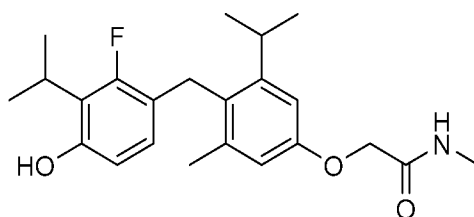
К смеси Соединения **12** (130 мг, 0,35 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (132 мг, 1,0 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество растворяли в DCM (5 мл) добавляли к диметиламину (1 М/THF, 1 мл, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Воду (10 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением DCM (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (DCM/MeOH=10/1) с получением соединения **130** (22 мг, 24% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=4,228 мин, [M-1]= 398,2

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,55 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,44 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,15 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,06 (t, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,64 (t, *J* = 1,7 Гц, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,40 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,30 – 1,21 (m, 6H).

ПРИМЕР 131

Синтез 2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-изопропил-5-метилфенокси)-N-метилацетамида (Соединение 131)

**131**

К смеси Соединения **13** (130 мг, 0,35 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (132 мг, 1,0 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество растворяли в DCM (3 мл) и метиламин (1 М/THF, 0,51 мл) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Воду (10 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением DCM (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (пет.

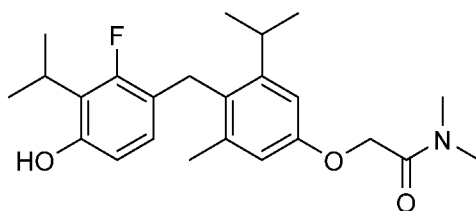
эфир:EtOAc=1:2) с получением соединения **131** (20 мг, 51% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=4,142 мин, [M-1]=386,2

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,44 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 8,03 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,43 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,10 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,39 (q, *J* = 7,1 Гц, 1H), 2,99 – 2,85 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 4,6 Гц, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Гц, 6H), 1,06 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H).

ПРИМЕР 132

Синтез 2-(4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-изопропил-5-метилфенокси)-N,N-диметилацетамида (Соединение 132)



132

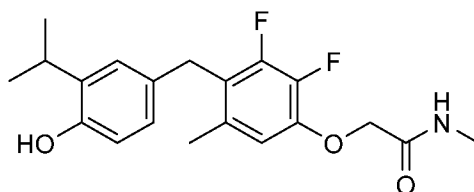
К смеси Соединения **13** (80 мг, 0,21 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (81 мг, 0,64 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество растворяли в DCM (3 мл) и диметиламин (1 М, 510 мкл) добавляли и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (10 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением DCM (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (Пет. эфир:EtOAc=1:2) с получением соединения **132** (25 мг, 61% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=4,198 мин, [M-1]=400,2

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,43 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,43 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,10 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,39 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Гц, 6H), 1,05 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H).

ПРИМЕР 133

Синтез 2-(2,3-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)-N-метилацетамида (Соединение 133)

**133**

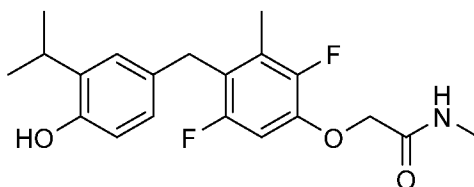
К смеси Соединения **126** (100 мг, 0,33 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли оксалилхлорид (54 мг, 0,43 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество растворяли в DCM (2,0 мл) и метиламин (2 М/THF, 1 мл) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (20 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **133** (25 мг, 24% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=1,42 мин, [M-1]=362,1

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,81 – 6,75 (m, 1H), 6,67 – 6,60 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,81 (d, *J* = 2,1 Гц, 2H), 3,12 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 2,64 (d, *J* = 4,6 Гц, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H).

ПРИМЕР 134

Синтез 2-(2,5-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-метилфенокси)-N-метилацетамида (Соединение 134)

**134**

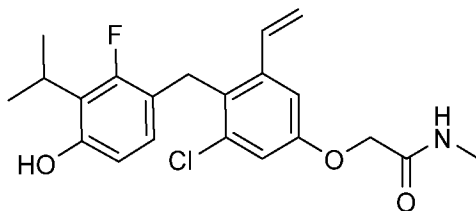
К смеси Соединения **128** (50 мг, 0,29 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли метиламин (2 М, 428 мкл), НАТУ (162 мг, 428 мкмоль) и DIPEA (73 мг, 0,57 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Воду (20 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **134** (30 мг, 29% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=2,176 мин, [M+1]=364,0

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,07 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,95 – 6,84 (m, 2H), 6,66 – 6,59 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,82 – 3,78 (m, 2H), 3,13 (p, $J = 7,0$ Гц, 1H), 2,65 (d, $J = 4,6$ Гц, 3H), 2,14 (d, $J = 2,5$ Гц, 3H), 1,11 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 135

Синтез 2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)-N-метилацетамида (Соединение 135)



135

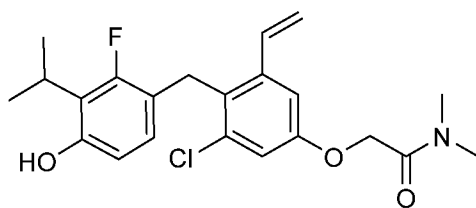
К смеси кислого Соединения **42** (130 мг, 0,34 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли оксалилхлорид (87 мг, 0,69 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество растворяли в DCM (5 мл) и метиламин (2 М/THF) (2,0мл, 4,00 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (15 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением DCM (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ(DCM/MeOH=10/1) и преп. ВЭЖХ с получением соединения **135** (40 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: $T = 2,28$ мин, $[M+1] = 392,0$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,48 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 6,80 (dd, $J = 17,2, 11,0$ Гц, 1H), 6,44 (dd, $J = 8,5, 1,1$ Гц, 1H), 6,19 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,75 (dd, $J = 17,2, 1,3$ Гц, 1H), 5,34 (dd, $J = 11,0, 1,2$ Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,42 – 3,35 (m, 1H), 2,67 (d, $J = 4,7$ Гц, 3H), 1,26 (dd, $J = 7,1, 0,9$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 136

Синтез 2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)-N,N-диметилацетамида (Соединение 136)



136

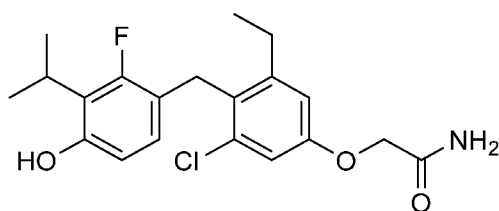
К смеси кислого Соединения **42** (120 мг, 0,32 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли оксалилхлорид (80 мг, 0,64 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество растворяли в DCM (2,0 мл) и диметиламин (2 М/THF) (2,0 мл, 4,00 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (15 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением DCM (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **136** (35 мг, 28,5% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=3,23 мин, [M+1]=406,1

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,48 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,78 (dd, *J* = 17,3, 11,0 Гц, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Гц, 1H), 6,19 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,74 (dd, *J* = 17,2, 1,3 Гц, 1H), 5,32 (dd, *J* = 11,0, 1,2 Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,38 (p, *J* = 6,7 Гц, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,26 (dd, *J* = 7,1, 0,9 Гц, 6H).

ПРИМЕР 137

Синтез 2-(3-хлор-5-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетамида (Соединение 137)



137

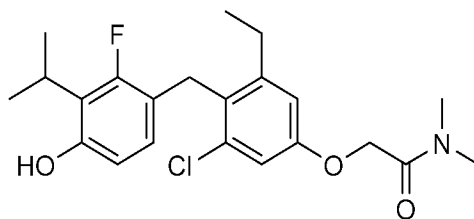
К раствору соединения **43** (200 мг, 525 мкмоль) в DMF (5 мл) добавляли HATU (300 мг, 788 мкмоль), DIPEA (136 мг, 1,1 ммоль, 183 мкл) и NH₃ (0,5 М, 3,2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл). Органические фазы промывали водой (30 мл*3), насыщенным соевым раствором (30 мл), концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением Соединения **137** (8 мг, 21 мкмоль, 4% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=1,88 мин, [M+1]=380,2

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,46 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,91 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,19 (t, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,42-3,38 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,1 Гц, 6H), 1,02 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H).

ПРИМЕР 138

Синтез 2-(3-хлор-5-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N,N-
диметилацетамида (Соединение 138)

**138**

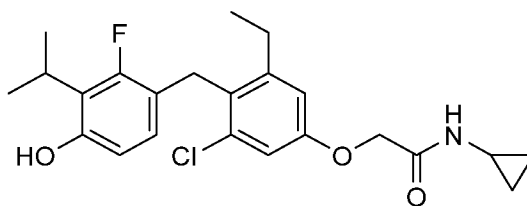
К раствору кислого Соединения **43** (105 мг, 0,28 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли НАТУ (157 мг, 0,41 ммоль) и диметиламин (2 М, 0,4 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл*3), насыщенным соевым раствором (20 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **138** (15 мг, 13% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=1,88 мин, [M+1]=408,1

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,46 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,19 (t, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,42-3,38 (m, 1 H), 2,99 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,1 Гц, 6H), 1,02 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H).

ПРИМЕР 139

Синтез 2-(3-хлор-5-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N,N-
диметилацетамида (Соединение 139)

**139**

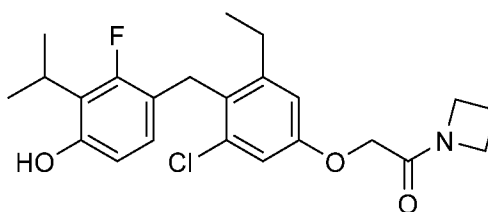
К раствору кислого Соединения **43** (150 мг, 0,39 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли НАТУ (225 мг, 0,59 ммоль), DIPEA (102 мг, 0,79 ммоль) и циклопропанамин (67 мг, 1,18 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл). Органическую фазу промывали водой (30 мл*3), насыщенным соевым раствором (30 мл), концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **139** (22 мг, 13% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=2,0 мин, [M+1]=420,1

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,46 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 6,44 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,18 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,43 – 3,37 (m, 1H), 2,70 (dt, $J = 7,5, 3,7$ Гц, 1H), 2,52 (s, 2H), 1,26 (d, $J = 7,1$ Гц, 6H), 1,02 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H), 0,66 – 0,62 (m, 2H), 0,48 (dt, $J = 7,1, 4,5$ Гц, 2H).

ПРИМЕР 140

Синтез 2-(5-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-изопропилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 140)



140

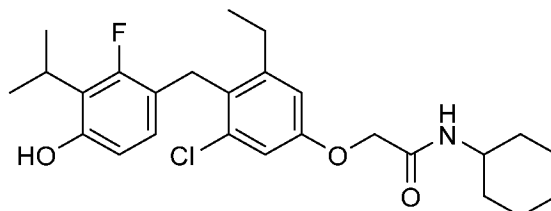
К раствору кислого Соединения **43** (200 мг, 0,53 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли НАТУ (300 мг, 0,79 ммоль), DIPEA (136 мг, 1,05 ммоль) и азетидин (90 мг, 1,58 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл*2). Органическую фазу промывали водой (30 мл*3), насыщенным соевым раствором (30 мл), концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **140** (70 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=3,74 мин, $[M+1] = 420,25$

^1H ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,47 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,18 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,23 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 3,94 – 3,89 (m, 4H), 3,43 – 3,39 (m, 1H), 2,25 (q, $J = 7,7$ Гц, 2H), 1,26 (d, $J = 7,1$ Гц, 6H), 1,02 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 141

Синтез 2-(3-хлор-5-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-циклогексилацетамида (Соединение 141)



141

К раствору соединения **43** (150 мг, 0,39 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилдихлорид (75 мг, 0,59 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут. Смесь концентрировали досуха с получением хлорангидрида кислоты (130 мг, 83%

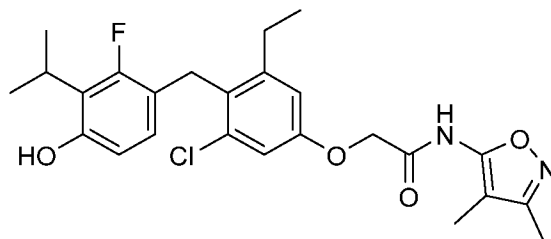
выход) в виде желтого масла. Раствор циклогексанамина (65 мг, 0,65 ммоль) и TEA (67 мг, 0,66 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли к хлорангидриду кислоты (130 мг, 0,33 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут. Смесь концентрировали досуха и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **141** (35 мг, 22% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=2,6 мин, [M-1] =460,1

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,47 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,44 (dd, *J* = 8,4, 1,1 Гц, 1H), 6,17 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,63 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,43 – 3,35 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,47 (s, 1H), 1,70 (dd, *J* = 13,3, 6,8 Гц, 4H), 1,56 (d, *J* = 12,8 Гц, 1H), 1,31 – 1,22 (m, 10H), 1,13 (t, *J* = 12,6 Гц, 1H), 1,02 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H).

ПРИМЕР 142

Синтез 2-(3-хлор-5-этил-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-(3,4-диметилизоксазол-5-ил)ацетамида (Соединение 142)



142

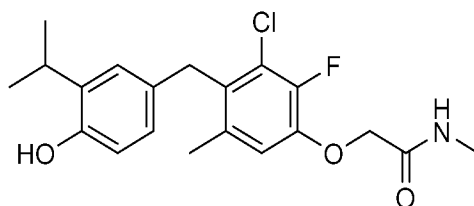
К смеси Соединения **43** (15 мг, 0,40 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли оксалилдихлорид (100 мг, 0,79 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество растворяли в DCM (2,0 мл) и 5-амино-3,4-диметилизоксазол (84 мг, 0,75 ммоль) и пиридин (149 мг, 1,88 ммоль) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (15 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением DCM (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **142** (10 мг, 5% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=1,56 мин, [M+1] =475,1

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 9,47 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,18 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,38 (p, *J* = 7,1 Гц, 1H), 2,53 (d, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Гц, 6H), 1,04 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H).

ПРИМЕР 143

Синтез 2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-метилфенокси)-N-метилацетамида (Соединение 143)

**143**

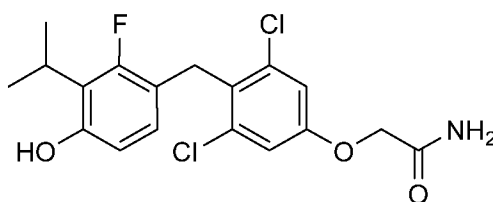
К раствору соединения **115** (100 мг, 0,25 ммоль) в THF (3 мл) при к.т. добавляли метиламин (2М/THF, 2 мл) и НАТУ (142 мг, 0,38 ммоль), полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*2). Органические фазы промывали водой (30 мл*3), насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир/ EtOAc=1/1) с получением соединения **143** (63 мг, 65% выход).

ЖХМС: T=3,7 мин, [M+1]=380,15

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,13 (dt, J = 13,7, 6,8 Гц, -2H), 2,66 (d, J = 4,6 Гц, 8H), 2,20 (s, -3H), 1,11 (d, J = 6,9 Гц, -1H).

ПРИМЕР 144

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетамида (Соединение 144)

**144**

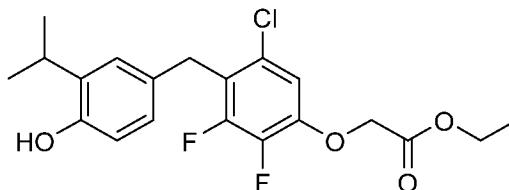
К смеси Соединения **15** (310 мг, 0,80 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли оксалилдихлорид (152 мг, 1,20 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество растворяли в DCM (3 мл) и добавляли к NH₃/H₂O (2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (20 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением DCM (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением Соединения **144** (70 мг, 49% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=1,648 мин, [M-1] = 384,0

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1H), 7,51 (d, J = 62,2 Гц, 2H), 7,15 (s, 2H), 6,47 (dd, J = 8,4, 1,0 Гц, 1H), 6,27 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 1H), 1,26 (dd, J = 7,1, 0,9 Гц, 6H).

ПРИМЕР 145

Синтез этил-2-(5-хлор-2,3-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетата (Соединение 145)



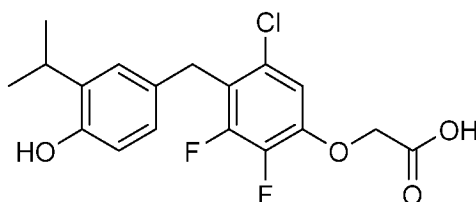
145

Промежуточное соединение **A70** (1,5 г, 5,02 ммоль), 2-изопропилфенол (1,40 г, 10,0 ммоль, 1,35 мл) и ZnCl_2 (1 М, 12,5 мл) в DCE (15 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи и охлаждали до к.т. Смесь разбавляли H_2O (50 мл), экстрагировали добавлением DCM (25 мл*2). Объединенный органический слой промывали водой (25 мл*2), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , очищали с помощью колонки с силикагелем (Пет. эфир to Пет. эфир /EtOAc = 10 /1) с получением продукта Соединения **145** (900 мг, 45% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,13 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 7,2, 2,2 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,73 (dd, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,19 – 4,14 (m, 2H), 3,91 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 3,12 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 1,21 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,11 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

ПРИМЕР 146

Синтез 2-(5-хлор-2,3-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 146)



146

К раствору соединения **145** (900 мг, 1,81 ммоль) в метаноле (9 мл) добавляли NaOH (217 мг, 5,42 ммоль) в воде (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Смесь подкисляли до pH = 4-5 2М HCl и H_2O (30 мл) добавляли. Смесь экстрагировали

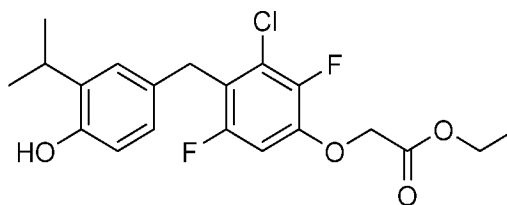
добавлением EtOAc (25 мл *2). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **146** (400 мг, 59% выход,) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=1,513, [M-1]=369,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,19 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,87 (d, *J* = 0,8 Гц, 2H), 3,91 (d, *J* = 2,3 Гц, 2H), 3,17 – 3,10 (m, 1H), 1,11 (dd, *J* = 6,9, 0,7 Гц, 6H).

ПРИМЕР 147

Синтез этил-2-(3-хлор-2,5-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)ацетата (Соединение 147)



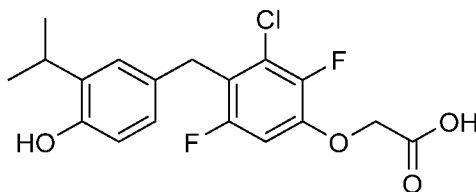
147

К раствору Промежуточного соединения **A73** (200 мг, 0,67 ммоль) в DCE (5 мл) при к.т. добавляли 2-изопропилфенол (182 мг, 1,34 ммоль) и ZnCl₂ (228 мг, 1,67 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали добавлением DCM (10 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл*2), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (Пет. эфир/EtOAc =50/1 - 10/1) с получением соединения **147** (140 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=2,073 мин, [M-1] =397,1

ПРИМЕР 148

Синтез 2-(3-хлор-2,5-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 148)



148

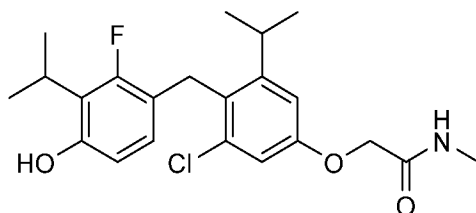
К раствору соединения **147** (125 мг, 0,31 ммоль) в MeOH (3 мл)/воде (0,5 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (39 мг, 0,94 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH=4-5 2н HCl, экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл), промывали насыщенным соевым раствором (10 мл*2), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и промывали гексаном с получением соединения **148** (110 мг, 87% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: T=1,480 мин, [M-1] =369,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,71 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,89 (d, *J* = 2,1 Гц, 2H), 3,12 (p, *J* = 6,9 Гц, 1H), 1,11 (d, *J* = 7,0 Гц, 6H).

ПРИМЕР 149

Синтез 2-(5-хлор-2-фтор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-изопропилфенокси)уксусной кислоты (Соединение 149)



149

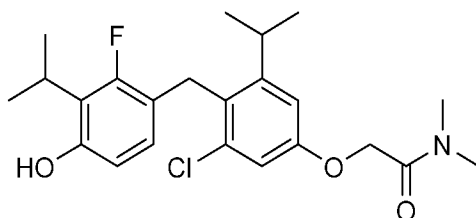
К раствору соединения **47** (200 мг, 0,51 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли оксалилхлорид (129 мг, 1,01 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и концентрировали досуха. Полученное желтое твердое вещество растворяли в DCM (2,0 мл) и метиламин (2 М, в THF) (121 мкл, 0,24 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (30 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением Соединения **149** (20 мг, 20% выход) в виде белого твердого вещества

ЖХМС: T=2,710, (M-1)=406,2

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,49 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 8,08 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,94 (q, *J* = 2,6 Гц, 2H), 6,45 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Гц, 1H), 6,18 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,39 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 2,95 (p, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,67 (d, *J* = 4,7 Гц, 3H), 1,32 – 1,17 (m, 6H), 1,06 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H).

ПРИМЕР 150

Синтез 2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-изопропилфенокси)-N,N-диметилацетамида (Соединение 150)

**150**

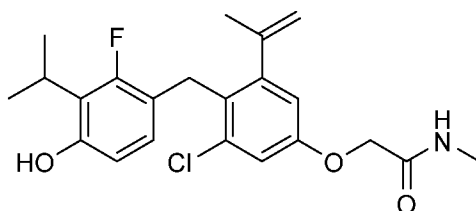
К смеси Соединения **47** (200 мг, 0,51 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли оксалилхлорид (128 мг, 1,01 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество растворяли в DCM (2 мл) и диметиламин (2 М/THF, 1 мл) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (30 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением Соединения **150** (25 мг, 25% выход) в виде белого твердого вещества

ЖХМС: T=2,856 мин, [M-1] = 420,1

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,48 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,46 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,18 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,96 – 2,90 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,1 Гц, 6H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

ПРИМЕР 151

Синтез 2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)-N-метилацетамида (Соединение 151)

**151**

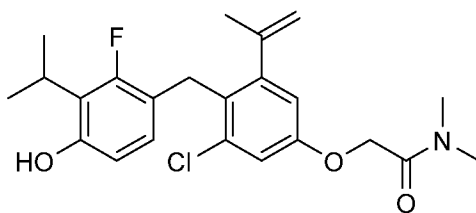
К смеси Соединения **46** (100 мг, 0,25 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли оксалилхлорид (65 мг, 0,51 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество растворяли в DCM (2 мл) и добавляли к метиламину (2 М/THF, 2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (20 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **151** (25 мг, 30% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=2,590 мин, [M-1] = 406,2

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,20 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,38 – 3,36 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 4,6 Гц, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,1 Гц, 6H).

ПРИМЕР 152

Синтез 2-(3-хлор-4-(2-фтор-4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)-N,N-диметилацетамида (Соединение 152)



152

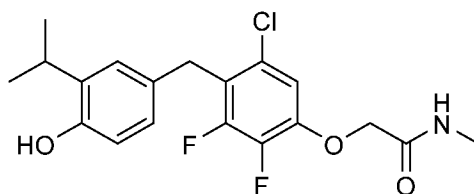
К смеси Соединения **46** (100 мг, 0,25 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли оксалилхлорид (65 мг, 0,51 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество растворяли в THF (3 мл) и добавляли к диметиламину (2 М/THF) (0,61 мл, 1,22 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (30 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **152** (35 мг, 34% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=2,73 мин, [M+1] = 420,1

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,44 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,46 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,10 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,68 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,38 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,1 Гц, 6H).

ПРИМЕР 153

Синтез 2-(5-хлор-2,3-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-метилацетамида (Соединение 153)

**153**

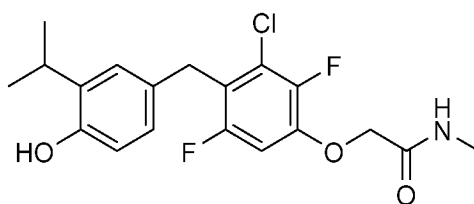
К смеси Соединения **146** (200 мг, 0,54 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (103 мг, 0,81 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество растворяли в DCM (5 мл) и метиламин (2 М/THF) (0,51 мл, 1,03 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, разбавляли водой (30 мл) экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **153** (100 мг, 49% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=1,471 мин, [M+1] = 383,9

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,12 (dd, *J* = 7,2, 2,1 Гц, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,91 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,13 (p, *J* = 6,9 Гц, 1H), 2,64 (d, *J* = 4,6 Гц, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H).

ПРИМЕР 154

Синтез 2-(3-хлор-2,5-дифтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-метилацетамида (Соединение 154)

**154**

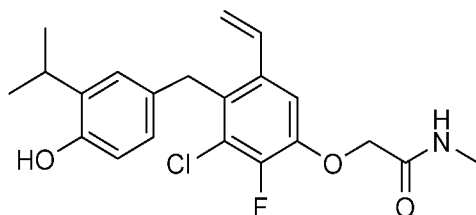
К смеси Соединения **148** (55 мг, 0,15 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли оксалилхлорид (28 мг, 0,22 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в DCM (2 мл) и добавляли к метиламину (2 М, в THF) (2 мл, 2,92 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **154** (20 мг, 33% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=1,466 мин, [M+1] = 384,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,13 (dd, *J* = 11,2, 7,1 Гц, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,72 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,90 (d, *J* = 2,1 Гц, 2H), 3,13 (p, *J* = 6,9 Гц, 1H), 2,64 (d, *J* = 4,6 Гц, 3H), 1,11 (d, *J* = 7,0 Гц, 6H).

ПРИМЕР 155

Синтез 2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)-N-метилацетамида (Соединение 155)



155

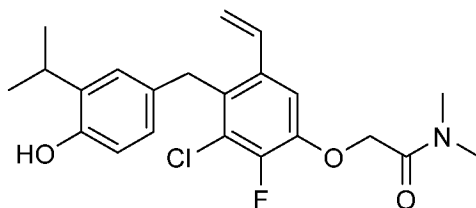
К смеси Соединения **75** (160 мг, 0,44 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли оксалилхлорид (112 мг, 0,44 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Полученное коричневое твердое вещество растворяли в DCM (2,0 мл) и метиламин (2 М/THF, 1 мл) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **155** (15 мг, 17% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=1,59 мин, [M-1]=390,1

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,81 – 6,75 (m, 1H), 6,67 – 6,60 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,81 (d, *J* = 2,1 Гц, 2H), 3,12 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 2,64 (d, *J* = 4,6 Гц, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H).

ПРИМЕР 156

Синтез 2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)-N,N-диметилацетамида (Соединение 156)



156

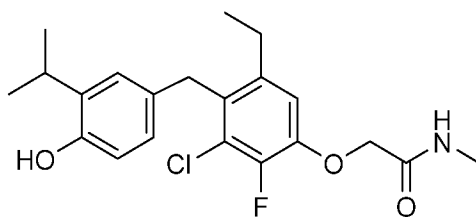
К смеси Соединения **75** (160 мг, 0,44 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли оксалилхлорид (112 мг, 0,44 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Полученное коричневое твердое вещество растворяли в DCM (2,0 мл) и добавляли к диметиламину (2 М/THF, 1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Воду (20 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **156** (30 мг, 32% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=1,74 мин, [M-1]=404,1

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,98 – 6,86 (m, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 5,71 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 5,33 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,12 (p, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H).

ПРИМЕР 157

Синтез 2-(3-хлор-5-этил-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N-метилацетамида (Соединение 157)



157

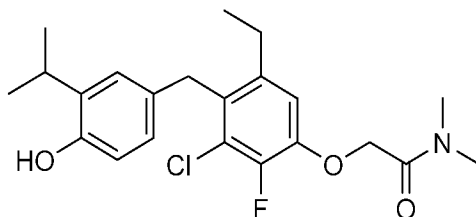
К смеси Соединения **77** (150 мг, 0,39 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли оксалилхлорид (100 мг, 0,79 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Полученное желтое масло растворяли в DCM (2,0 мл) и метиламин (2 М/THF, 1 мл) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, разбавляли водой (20 мл), и экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **157** (30 мг, 32% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=1,68 мин, [M-1]=392,1

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,13 (p, *J* = 6,9 Гц, 1H), 2,65 (d, *J* = 4,7 Гц, 3H), 2,58 – 2,52 (m, 2H), 1,10 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H), 1,00 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H).

ПРИМЕР 158

Синтез 2-(3-хлор-5-этил-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)-N,N-диметилацетамида (Соединение 158)

**158**

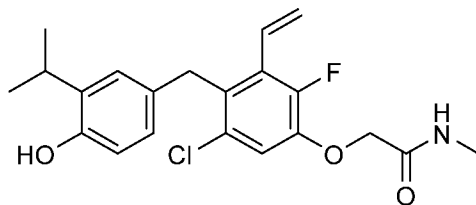
К смеси Соединения **77** (150 мг, 0,39 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли оксалилхлорид (100 мг, 0,79 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Полученное желтое масло растворяли в DCM (2,0 мл) и диметиламин (2 М/THF, 1 мл) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, разбавляли водой (20 мл), и экстрагировали добавлением DCM (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **158** (25 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=1,71 мин, [M-1] =406,2

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,13 (p, *J* = 6,9 Гц, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,56 – 2,51 (m, 2H), 1,10 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 0,99 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H).

ПРИМЕР 159

Синтез 2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-винилфенокси)-N-метилацетамида (Соединение 159)

**159**

К смеси Соединения **67** (350 мг, 0,92 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (176 мг, 1,00 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество растворяли в DCM (2 мл) и добавляли к метиламину (2 М/THF, 2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин, разбавляли водой (10 мл), и экстрагировали добавлением DCM (50 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл),

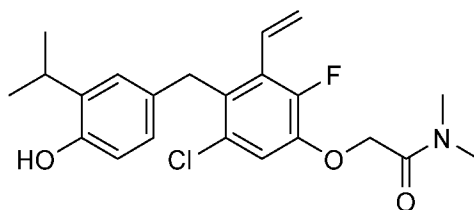
сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ ($\text{DCM}:\text{MeOH}=10/1$) с получением соединения **159** (20 мг, 29% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: $T=1,592$ мин, $[\text{M}-1] = 390,1$

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,05 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,68 – 6,54 (m, 3H), 5,67 – 5,56 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,12 (p, $J = 6,9$ Гц, 1H), 2,66 (d, $J = 4,7$ Гц, 3H), 1,09 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 160

Синтез 2-(5-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-3-винилфенокси)-N,N-диметилацетамида (Соединение 160)



160

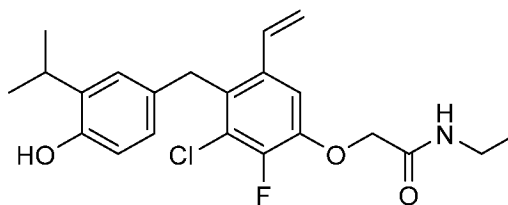
К смеси Соединения **67** (200 мг, 0,52 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (99 мг, 0,78 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество растворяли в DCM (2 мл) и добавляли к диметиламину (2 М/THF, 2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин, разбавляли водой (10 мл), и экстрагировали добавлением DCM (50 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ ($\text{DCM}:\text{MeOH}=10/1$) с получением соединения **160** (70 мг, 31,5% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: вр. удерж.=1,695 мин, $[\text{M}+1] = 406,1$

^1H ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,04 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,67 – 6,54 (m, 3H), 5,65 – 5,57 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,12 (p, $J = 6,9$ Гц, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,10 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 161

Синтез 2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)-N-этилацетамида (Соединение 161)

**161**

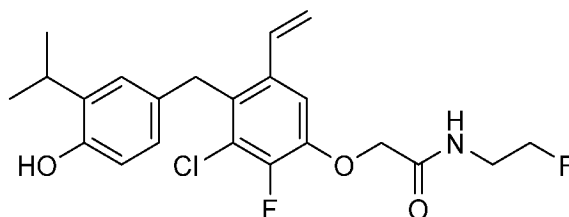
К смеси Соединения **67** (250 мг, 0,66 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (89 мг, 1,9 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество растворяли в DCM (2 мл) и добавляли к этиламин (1 М/THF, 2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин, разбавляли водой (10 мл), и экстрагировали добавлением DCM (50 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ТСХ (DCM:MeOH=10/1) с получением соединения **161** (30 мг, 11% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: вр. удерж.=1,802 мин, [M+1] = 406,1

¹H ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 6,62 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,71 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,33 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,14 (dq, J = 13,8, 6,9 Гц, 3H), 1,09 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,02 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

ПРИМЕР 162

Синтез 2-(3-хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-5-винилфенокси)-N-(2-фторэтил)ацетамида (Соединение 162)

**162**

К смеси Соединения **67** (378 мг, 1 ммоль) и 2-фторэтан-1-амина (192 мг, 3 ммоль) в THF (10 мл) добавляли НАТУ (582 мг, 1 ммоль) и DIPEA (262 мг, 2 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл*2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, и очищали методом

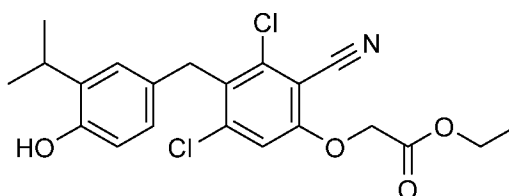
преп. ВЭЖХ с получением соединения **162** (105 мг, 24 % выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: вр. удерж.=1,718 мин, $[M+1] = 424,0$

^1H ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,35 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,00 – 6,87 (m, 2H), 6,62 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,57 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,72 (d, $J = 18,4$ Гц, 1H), 5,33 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,50 (t, $J = 5,0$ Гц, 1H), 4,38 (t, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,47 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,41 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,11 (p, $J = 6,9$ Гц, 1H), 1,09 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 163

Синтез 2-(3,5-дихлор-2-циано-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусной кислоты (Соединение 163)



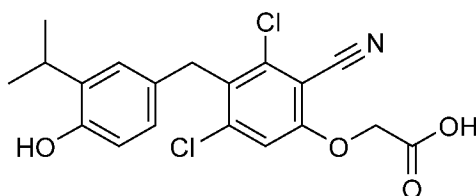
163

К раствору Промежуточного соединения **C10** (30 мг, 79 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли K_2CO_3 (22 мг, 157 мкмоль) и этил-2-бромацетат (15 мг, 86,78 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Воду (20 мл) добавляли, и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (15 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением соединения **13** (25 мг, 68% выход) в виде желтого масла. К смеси Соединения **13** (25 мг, 54 мкмоль) в DCM (0,5 мл) добавляли $\text{HCl}/1,4$ -диоксан (54 мкмоль, 2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и концентрировали в вакууме с получением соединения **163** (20 мг, 88% выход) в виде бесцветного масла.

ПРИМЕР 164

Синтез 2-(3,5-дихлор-2-циано-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)фенокси)уксусной

кислоты (Соединение 164)



164

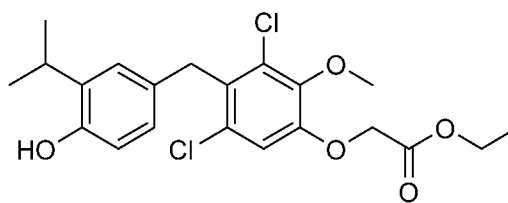
К смеси Соединения **163** (20 мг, 47 мкмоль) в THF (1 мл) и воде (0,5 мл) добавляли LiOH·H₂O (6 мг, 142 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH=5 водным раствором HCl (0,5 N) и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **164** (15 мг, 80% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T=1,513 мин, [M-1]=392,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,31 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 1,8 Гц, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,13 (p, *J* = 6,9 Гц, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H).

ПРИМЕР 165

Синтез этил-2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-2-метоксифенокси)ацетата (Соединение 165)



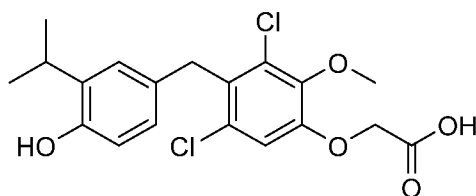
165

К раствору Промежуточного соединения **A80** (378 мг, 1,15 ммоль) в DCE (5 мл) при к.т. добавляли 2-изопропилфенол (314 мг, 2,31 ммоль) и ZnCl₂ (393 мг, 2,88 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл*2), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (пет. эфир/EtOAc=5/1) с получением соединения **165** (195 мг, 40% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T= 2,179 мин, [M -1] = 425,0

ПРИМЕР 166

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-2-метоксифенокси)уксусной кислоты (Соединение 166)

**166**

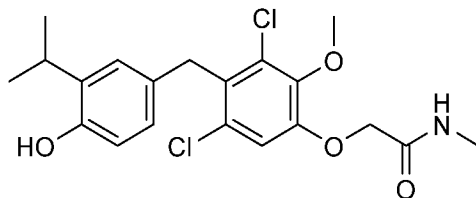
К раствору соединения **165** (195 мг, 0,46 ммоль) в MeOH (5 мл)/воде (0,5 мл) при к.т. добавляли LiOH·H₂O (57 мг, 1,37 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH=4-5 2н HCl и экстрагировали добавлением EtOAc (50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл*2), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением соединения **166** (180 мг, 95% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T = 1,592 мин, [M -1] = 397,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,13 (p, *J* = 6,8 Гц, 1H), 1,10 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

ПРИМЕР 167

Синтез 2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-изопропилбензил)-2-метоксифенокси)-N-метилацетамида (Соединение 167)

**167**

К раствору Соединения **166** (90 мг, 225,41 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли (COCl)₂ (43 мг, 338 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и концентрировали. Полученное бесцветное масло растворяли в DCM (3 мл) и метиламин (2 М, 2,2 мл) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, концентрировали досуха, и очищали методом преп. ВЭЖХ с получением продукта Соединения **167** (52 мг, 123 мкмоль, 57% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: T = 2,285 мин, [M+1] = 412,0

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,13 (p, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,66 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

Пример 168Анализы репортерного гена гормона щитовидной железы

Соединения были исследованы в отношении активности рецептора гормона щитовидной железы с применением анализов репортерного гена TR. Репортерные клетки, используемые в анализах, экспрессируют гибрид TR-рецептора (либо TR α , либо TR β), в котором нативный N-концевой ДНК-связывающий домен (DBD) заменен доменом Gal4 DBD дрожжей. Репортерный ген, люцифераза светлячка, функционально связан с вышестоящей последовательностью активации Gal4 (UAS). Обе линии клеток были получены из почки эмбриона человека (HEK293).

Стадия 1: Суспензию репортерных клеток готовили в среде для восстановления клеток, содержащей 10% очищенной на активированном угле эмбриональной бычьей сыворотки (FBS), и распределяли по планшетах для анализа. Планшеты предварительно инкубировали в течение 6 часов в инкубаторе для клеточных культур в условиях температуры 37°C, атмосферы 5% CO₂ и влажности 85%.

Стадия 2: Концентрированные растворы исследуемого соединения и трийодтиронин разбавляли диметилсульфоксидом (DMSO) с получением растворов с «1000-кратной концентрацией» по отношению к каждой конечной концентрации, применяемой для обработки. Эти промежуточные растворы впоследствии разбавляли непосредственно в среде для исследования соединений, содержащей 10% очищенной на активированном угле, с получением среды для обработки с «двукратной концентрацией» (содержащей 0,2, 0,4 или 0,8% DMSO).

Стадия 3: В конце периода предварительной инкубации культуральную среду удаляли из планшетов для анализа, и во все лунки добавляли по 100 мкл среды для исследования соединений. По 100 мкл каждой из ранее приготовленных сред с «двукратной концентрацией» распределяли в дублирующие лунки для анализа, в результате чего были достигнуты желательные конечные концентрации для обработки. Конечная концентрация DMSO во всех лунках для анализа составляла 0,1, 0,2 или 0,4%. Планшеты для анализа инкубировали в течение 24 часов в инкубаторе для клеточных культур в условиях температуры 37°C, атмосферы 5% CO₂ и влажности 85%.

Стадия 4: По истечении 24 ч (конечная точка анализа) среды для обработки удаляли и добавляли 100 мкл/лунку реагента для обнаружения люциферазы. Относительные люминометрические единицы (RLU) количественно определяли в каждой лунке для анализа. Эффективность анализов TR α и TR β была подтверждена с использованием эталонного агониста трийодтиронина (T3).

Результаты этих анализов приведены ниже в таблице 2, где данные представлены в виде значений EC_{50} , определенных для рецепторов $TR\alpha$ и $TR\beta$, а индекс селективности (SI) рассчитан как $EC_{50} (TR\alpha)/EC_{50} (TR\beta)$. Для этой цели значения EC_{50} и SI выражены следующим образом:

Эффективность:

+ $EC_{50} > 1000$ нМ

++ $100 \text{ нМ} < EC_{50} \leq 1000$ нМ

+++ $10 \text{ нМ} < EC_{50} \leq 100$ нМ

++++ $EC_{50} \leq 10$ нМ

Н. О. - не определено

Селективность:

+ $T3-SI \leq 3X$

++ $3X < T3-SI \leq 30X$

+++ $T3-SI > 30X$

Н. О. - не определено

Таблица 2. Данные активности

Соединение №	$TR\alpha$	$TR\beta$	T3-SI
T3	++++	+++	+
2	+	++	++
3	+	++	++
6	+++	++++	++
9	+++	+++	++
12	+++	++++	++
13	++++	++++	++
15	+++	+++	++
22	+++	+++	++
24	++	+++	++
25	+++	++++	++
26	++	+++	++
28	+++	+++	++
30	+++	++++	++
32	++	+++	++
34	+	++	++
36	+++	+++	++

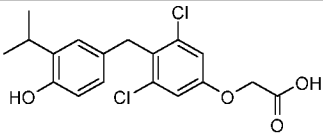
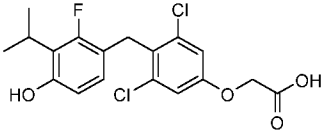
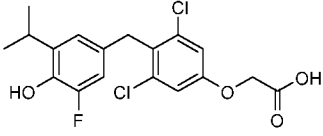
40	++++	++++	++
43	+++	+++	++
46	+++	++++	++
47	++++	++++	++
49	++	+++	++
52	+	+	++
54	+	++	++
56	+	+	++
58	++	+++	+++
62	++	+++	+++
67	++	+++	++
69	+	++	++
71	+	+	++
73	+	++	+++
75	++	+++	+++
77	+++	+++	++
79	++	+++	+++
81	+++	+++	++
83	++	+++	+++
85	+	++	+++
87	+	+	+++
89	+++	+++	++
91	++	+++	+++
93	++	+++	+++
97	+++	++++	++
101	+	++	++
103	+++	+++	+++
107	+++	+++	++
109	+++	++++	+++
112	+++	++++	++
115	++	+++	++
118	++	+++	+++
121	+	++	++
123	++	+++	++

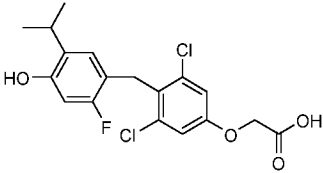
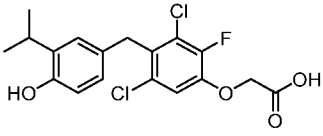
125	+	+	++
133	+++	+++	++
142	++	+++	++
143	++	+++	+++
147	+	++	+++
148	+	+	++
163	++	+++	+++
164	+	+	++
165	++	++	++
167	+++	+++	++

Как показали приведенные выше эксперименты, соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют повышенную селективность в отношении TR β по сравнению с природным агонистом T3, а также повышенную эффективность по сравнению с T3.

Хотя замещение атомов водорода атомами галогенов иногда может приводить к улучшению/улучшению свойств лекарственного средства, не является очевидным, что какое-либо такое конкретное замещение может быть благоприятным. Например, в таблице 3 представлены результаты замещения нескольких атомов водорода на JD-21 (Devereaux et al., ChemMedChem, 2016, 11, 1-8, DOI: 10.1002/cmdc.201600408), а также результаты для нескольких сравнительных соединений, представляющих собой сравнительные соединения А и В, в которых содержатся атомы фтора, а также сравнительные данные для нескольких соответствующих соединений согласно настоящему изобретению, представляющих собой соединения № 15 и № 62.

Таблица 3. Данные активности

Соединение №	Структура	EC ₅₀ -TR α	EC ₅₀ -TR β	T3-SI
JD-21		190 нМ	79 нМ	14
15		43 нМ	14 нМ	6,8
Сравнительное соединение А		3000 нМ	870 нМ	16

Сравнительное соединение В		790 нМ	250 нМ	9,4
62		360 нМ	28 нМ	38

Как представлено в Таблице 3, замещение 2'-Н «внешнем кольце» JD-21 (с получением соединения примера 15) повышает эффективность в отношении рецепторов как TR α , так и TR β , но несколько снижает селективность в отношении TR β . Когда вместо этого производится замещение Н на F в положениях 4' или 5' внешнего кольца, активность в отношении обоих рецепторов теряется. С другой стороны, если один из атомов водорода «внутреннего кольца» заменить на F (с получением соединения примера 62), повышается как активность в отношении TR β , так и селективность в отношении TR β . Эффекты этих модификаций не могут быть предсказаны априори.

Пример 169

Активность в условиях организма

Исследования животных

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть исследованы в отношении активности агониста рецептора гормонов щитовидной железы в модели живого организма в соответствии со следующим протоколом.

Самцов крыс линии Sprague-Dawley в возрасте около 6 недель) содержали на корме высоким содержанием холестерина (HC Chow; 1,5% холестерина, 0,5% холина) в течение по меньшей мере 10 дней. Животных взвешивали в день -1. Исследуемые соединения применяли в виде раствора, содержащего 1% NMP (N-метил-2-пирролидон) и 1% солютола, который вводили перорально (PO), подкожно (SC) или внутрибрюшинно (IP) в течение 7 дней, при этом каждая суточная доза зависит от массы тела в соответствующий день. В день 1 и день 7, примерно через 24 часа после первой и последней дозы, соответственно, образцы крови отбирали через подкожную вену, обрабатывали для получения сыворотки и замораживали при -80°C. Образцы сыворотки анализировали, определяя общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (LDL) и/или триглицериды с применением клинического химического анализатора. При желании уровни испытуемых соединений можно определить в тех же образцах методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС), сравнивая площадь пика с аутентичными стандартами. Затем крыс анестезировали изофлураном и отбирали дополнительные образцы крови из нижней полой вены или путем пункции сердца.

Образцы снова обрабатывали, получая сыворотку, в которой затем анализировали уровни T3/T4/TSN методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Крыс умерщвляли, используя обескровливание или пневмоторакс; органы извлекали и взвешивают. Данные о массе органов представлены как в абсолютных значениях, так и в процентах от конечной массы тела.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть исследованы в отношении опосредованной гормонами щитовидной железы ремиелинизации в соответствии со следующим протоколом.

Восьминедельным самцам и самкам мышей линии iCKO-Myrf внутрибрюшинно вводили 100 мкл (20 мг/мл) тамоксифена ежедневно в течение 5 дней, чтобы вызвать истощение олигодендроцитов, удаляя фактор регуляции миелина (Myrf) из зрелых олигодендроцитов (Koenning et al., J. Neuroscience, 2012). Исследуемые соединения применяли в составе пищи или раствора, содержащего 1% NMP и 1% солютола, который вводили перорально, подкожно или внутрибрюшинно, начиная со 2, 5 или 12 недели после индукции тамоксифеном. Частота дозирования может быть ежедневной (QD), через день (Q2D), три раза в неделю (QIW) или еженедельной (QW). Функциональное воздействие центральной демиелинизации измеряли, подвергая мышей воздействию ускоряющего вращающегося стержня, при этом время, когда мыши падают с вращающегося стержня, указывает на их нервно-мышечную функцию. Мышей испытывали согласно протоколу роторного стержня еженедельно, раз в две недели или в определенное время в ходе исследования. Потеря миелинизации связана с сокращением времени, так что самый низкий уровень способности наблюдается приблизительно через 12 недель после лечения тамоксифеном. Частичное выздоровление происходит с 12-24 недель. Мышей умерщвляли через 24 недели после индукции тамоксифеном и исследовали ткани головного и спинного мозга в отношении ремиелинизации с применением гистологического анализа.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть исследованы в отношении опосредованного гормонами щитовидной железы ингибирования фиброза в соответствии со следующим протоколом.

У взрослых самцов мышей линии C57Bl/6 индуцировали легочный фиброз однократным введением в ротоглотку (OP) 1,5-2 ЕД/кг блеомицина. Исследуемые соединения готовили в виде раствора, содержащего 1% NMP и 1% солютола, который ежедневно вводили перорально, подкожно или внутрибрюшинно, начиная со дня -1 (профилактически) или дня 7 (терапевтически) после введения блеомицина. В день 21 день мышей анестезировали и отбирали кровь посредством пункции сердца. Легкие

вырезали и взвешивали, подвергали бронхоальвеолярному промыванию, раздували и фиксировали для гистологического анализа. Образцы легких заливали парафином и окрашивали, используя гематоксилин и эозин, а также трихром по Массону. Патолог оценивал степень фиброза, используя шкалу Эшкрофта для количественной оценки фиброза. В каждом легком оценивали по меньшей мере 10 участков и определяли средний балл для каждого легкого.

Исследования распределения в тканях

Для исследований концентрации в тканях самцов мышей C57Bl/6 исследуемые соединения готовили в виде раствора, содержащего NMP, солютол и фосфатно-щелочной буфер (PBS), в концентрации 0,05 мг/мл, который применяли в концентрации 2 мл/кг с целевой дозой 0,100 мг/кг посредством подкожной инъекции или перорального введения. Образцы плазмы, мозга, печени, легких, почек, сердца и других выбранных тканей отбирали через 1, 4 и 24 часа для определения площади под кривой (AUC) или через 1 час (однократно) после введения дозы у трех животных в каждый момент времени. Концентрации исследуемых соединений в продуктах гомогенизации тканей и в плазме определяли методом жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) с нижним пределом количественного определения, составляющим 0,0200 нг/мл или 0,100 нг/г. Фармакокинетические параметры определяли некомпартментными методами с применением программного обеспечения WinNonlin. Площади под кривыми (AUC) для лекарственных средств определяли методом трапециевидной аппроксимации; соотношения для тканей определяли в результате сравнения значений AUC.

Таблица 4

Соединение №	AUC (4 ч) печень*	AUC (4 ч) сердце*	Соотношение печень/сердце
T3	395	120	2,5
15	580	25,8	22,5
62	550	24,4	22,5

* нг·ч/г ткани

Явление кардиотоксичности ограничивает безопасность многих агонистов гормонов щитовидной железы; одна из стратегий повышения безопасности тиреомиметиков представляет собой ограничение распределения в тканях для ограничения воздействия препарата на сердце. Результаты в таблице 4 показывают, что соединения согласно настоящему изобретению могут вызывать повышенные уровни лекарственного средства в тканях-мишенях, таких как печень, при одновременном снижении уровней токсичности в тканях-мишенях, таких как сердце, обеспечивая

улучшенное соотношение воздействия лекарственного средства на печень и сердце и, предположительно, подавляя кардиотоксичность.

Пролекарственные амидные соединения согласно настоящему изобретению могут быть обработаны ферментом гидролазой амидов жирных кислот (ФААН), уровни которого повышены в таких тканях, как головной мозг. Таким образом, пролекарственные амидные соединения обладают способностью избирательного повышения уровней соответствующей исходной кислоты в головном мозге, как показано на фиг. 1. На фиг. 1 представлены уровни соединения 15 в головном мозге, зарегистрированные после перорального введения (0,1 мг/кг) самого соединения 15 или соответствующих пролекарственных амидных соединений 16 и 17. Соединение 16 (формула (I): $X^1 = Cl$, $X^2 = Cl$, $Y^1 = F$, $Y^2 = H$, $R^2 = iPr$, $R_1 = NHMe$), представляющее собой пролекарственное соединение для соединения 15, которое нацелено на головной мозг (формула (I): $X^1 = Cl$, $X^2 = Cl$, $Y^1 = F$, $Y^2 = H$, $R^2 = iPr$, $R^1 = OH$), демонстрирует резкое увеличение концентрации исходной кислоты в головном мозге по сравнению с величиной дозы исходной кислоты, представляющей собой соединение 15. Соединение 17 (формула (I): $X^1 = Cl$, $X^2 = Cl$, $Y^1 = F$, $Y^2 = H$, $R^2 = iPr$, $R^1 = NMe_2$) также демонстрирует увеличение концентрации в головном мозге исходной кислоты, представляющей собой соединение 15, по сравнению величиной дозы исходной кислоты, хотя в этом случае эффект оказывается менее выраженным. Как представлено на фиг. 1, в каждом случае были измерены уровни исходной кислоты («BLOQ» означает ниже уровня количественного определения; «LOQ» означает уровень количественного определения). В результате этого можно предполагать, что соединения 16 и 17 будут обладать превосходной активностью в отношении показаний, для которых уровни лекарственного средства в головном мозге представляют собой прогностические факторы активности.

Активация генов

Взрослым самцам крыс линии Sprague-Dawley или мышей линии C57BL/6 перорально вводили исследуемые соединения вплоть до трех уровней доз (например, составляющих однократные, трехкратные и десятикратные значения ED_{50} , полученные в описанных выше исследованиях по снижению уровня холестерина). В заданные моменты времени, через 4 часов, 8 часов или 24 часа после введения исследуемого соединения, грызунов анестезировали и отбирали кровь для получения образцов плазмы в целях измерения концентрации лекарственного средства. Образцы нескольких органов, включая, помимо прочего, печень, головной мозг, почки, сердце, легкие, скелетные мышцы, гипофиз и яички, собирали и обрабатывали для анализа РНК. Образцы анализировали либо посредством секвенирования РНК после выделения РНК, либо

посредством анализа генов-мишеней с применением соответствующей платформы, такой как Quantigene™, для которой не требуется выделение РНК. Множество генов использовали для представления генной сигнатуры, опосредованной ТЗ, в каждой ткани; для каждой ткани использовали различные гены, и все они были нормированы на несколько конститутивных генов, которые отвечают за любую изменчивость общего качества РНК.

Исследования превращения

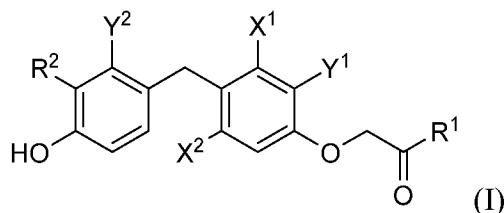
Амиды формулы II могут быть превращены в активные агонисты кислот формулы IV под действием амидаз, таких как FAAH. Аналогичным образом, сложные эфиры формулы III могут быть превращены в активные агонисты кислот формулы IV под действием различных эстераз. Это преобразование в условиях организма может быть продемонстрировано с помощью фармакокинетических исследований, в которых измеряется уровень испытуемых соединений, как описано ниже.

Фармакокинетические параметры исследуемых соединений оценивали после внутривенного, перорального или подкожного введения в состоянии натощак самцам крыс Sprague-Dawley (N=3/путь/доза). Исследуемые соединения применяли в виде прозрачных растворов, содержащих NMP/солютол/PBS, в концентрации 0,1 мг/мл в виде однократной дозы посредством внутривенной инъекции (0,1 мг/кг) или перорально (1 мг/кг), или посредством подкожной инъекции (0,1 мг/кг). Образцы крови собирали в пробирки с K₂EDTA перед введением дозы, через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения дозы. Концентрации исследуемых соединений в плазме определяли методом ЖХ-МС/МС с нижним пределом количественного определения 0,0200 нг/мл. Фармакокинетические параметры определяли некомпартментными методами с применением программного обеспечения WinNonlin.

Все патенты США, публикации патентных заявок США, патентные заявки США, патенты других стран, патентные заявки других стран и непатентные публикации, упоминаемые в описании настоящего изобретения и/или перечисленные в информационном листке заявки, во всей своей полноте включены в настоящий документ посредством ссылки. Кроме того, термины, используемые в следующей формуле изобретения, не следует рассматривать как ограниченные конкретными вариантами осуществления, которые представлены в описании настоящего изобретения, но следует истолковывать как охватывающие все возможные варианты осуществления наряду с полным объемом эквивалентов, на которые имеет право данная формула изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$ или $-OR^{1c}$;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил; и

R^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

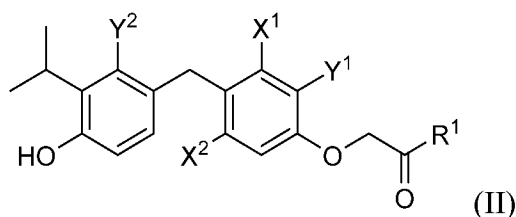
причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^2 каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, низший алкил, низший галогеналкил, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

2. Соединение по п. 1, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^2 представляет собой низший алкил, необязательно замещенный и содержащий один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^2 представляет собой незамещенный низший алкил.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^2 представляет собой метил, этил, пропил или бутил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, имеющее структуру формулы (II):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

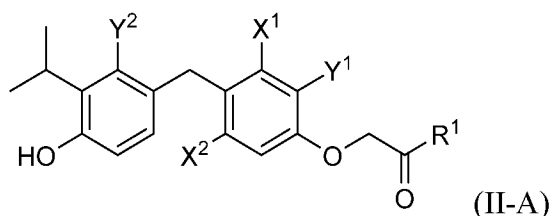
R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$ или $-OR^{1c}$;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

причем R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, имеющее структуру формулы (II-A):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

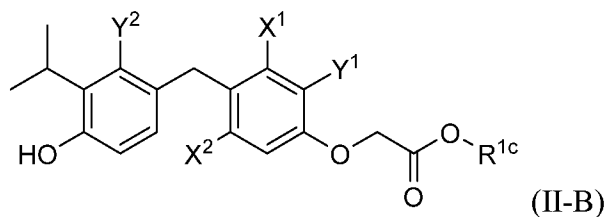
X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H; и

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

причем R^{1a} и R^{1b} каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

7. Соединение по любому из пп. 1-5, имеющее структуру формулы (II-B):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

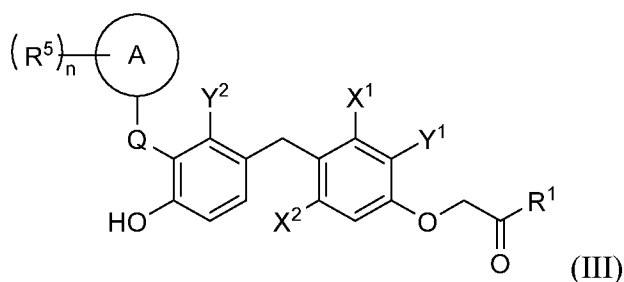
X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H; и

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

причем R^{1c} необязательно является замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

8. Соединение по п. 1, причем R^2 представляет собой карбоциклоалкил или гетероциклоалкил и, имеющее структуру формулы (III):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$ или $-OR^{1c}$;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

Q представляет собой $-C(R^3R^4)-$ или $-\{C(R^3R^4)\}_2-$;

A представляет собой арил или гетероарил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл,

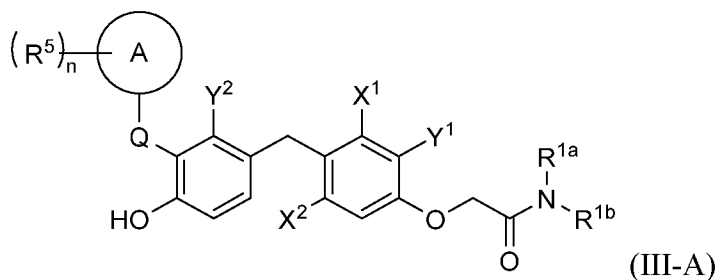
карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

9. Соединение по п. 1 или 8, имеющее структуру формулы (III-A):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

Q представляет собой $-\text{C}(\text{R}^3\text{R}^4)-$ или $-\{\text{C}(\text{R}^3\text{R}^4)\}_2-$;

A представляет собой арил или гетероарил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=\text{O}$ или $=\text{S}$;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл,

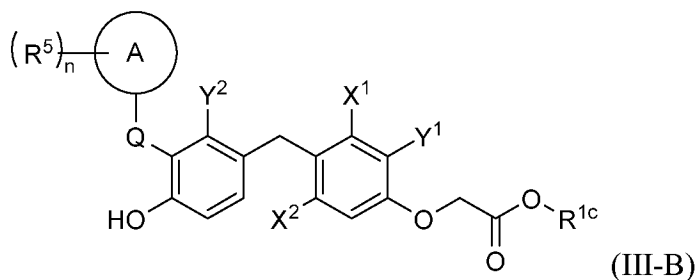
карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

10. Соединение по п. 1 или 8, имеющее структуру формулы (III-B):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

Q представляет собой $-\text{C}(\text{R}^3\text{R}^4)-$ или $-\{\text{C}(\text{R}^3\text{R}^4)\}_2-$;

A представляет собой арил или гетероарил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=\text{O}$ или $=\text{S}$;

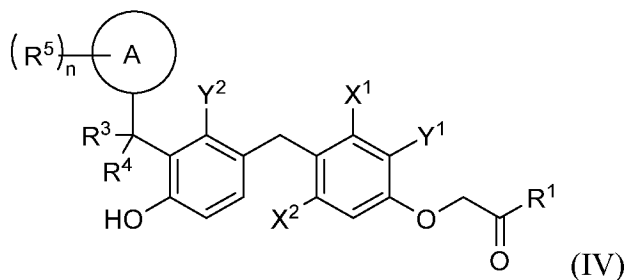
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

11. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (IV):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$ или $-OR^{1c}$;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

A представляет собой арил или гетероарил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл,

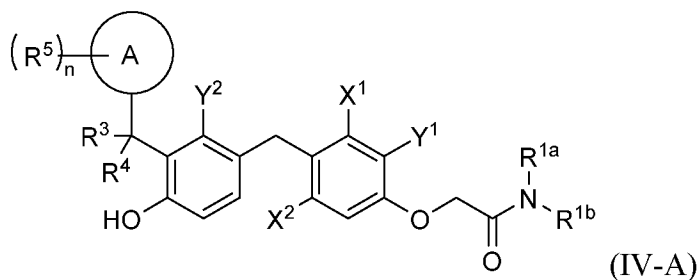
карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

12. Соединение по п. 1 или 11, имеющее структуру формулы (IV-A):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

A представляет собой арил или гетероарил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл,

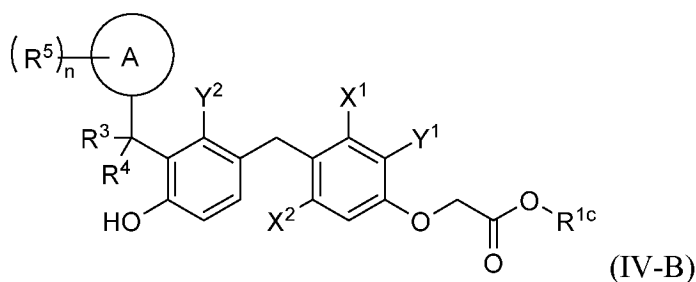
карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

13. Соединение по п. 1 или 11, имеющее структуру формулы (IV-B):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

A представляет собой арил или гетероарил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

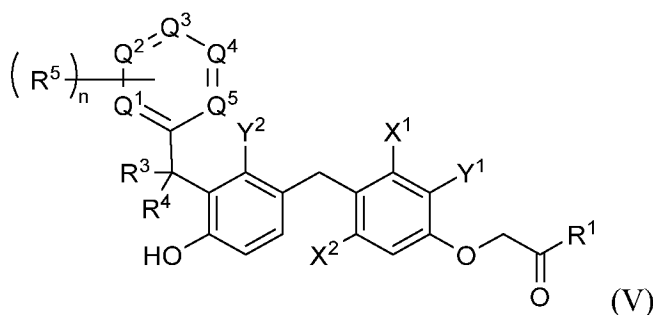
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

14. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (V):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 каждый независимо представляет собой CH, CR^5 или N;

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$ или $-OR^{1c}$;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл,

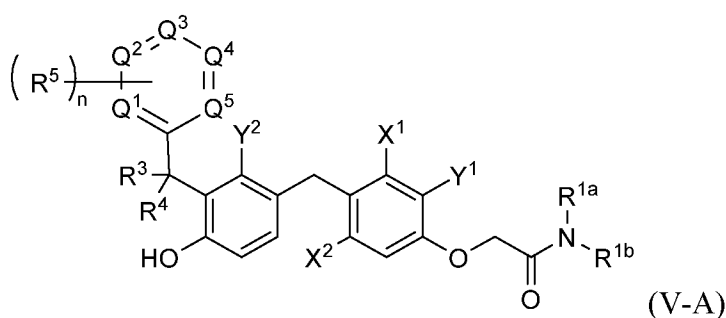
карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

15. Соединение по п. 1 или 14, имеющее структуру формулы (V-A):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 каждый независимо представляет собой CH, CR^5 или N;

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл,

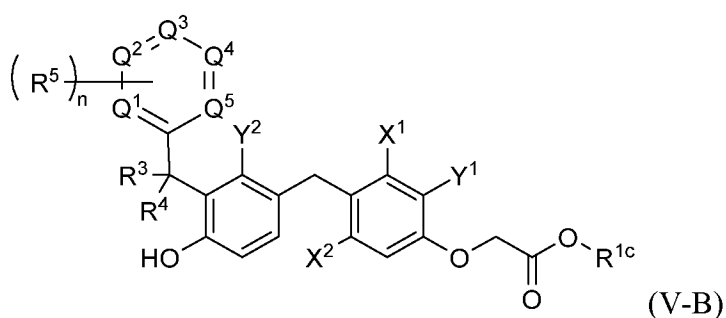
карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

16. Соединение по п. 1 или 14, имеющее структуру формулы (V-B):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 каждый независимо представляет собой CH, CR^5 или N;

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=\text{O}$ или $=\text{S}$;

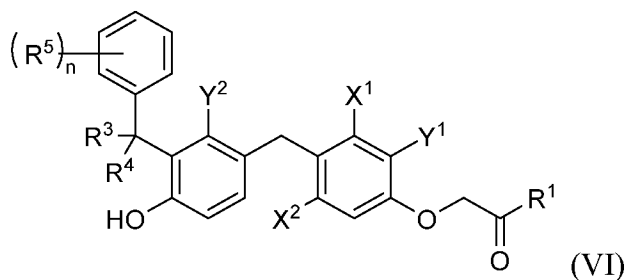
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

17. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (VI):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$ или $-OR^{1c}$;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл,

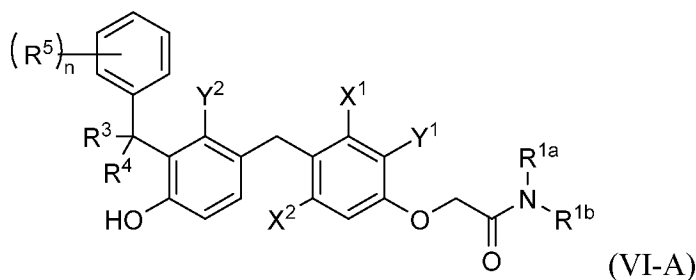
карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

18. Соединение по п. 1 или 17, имеющее структуру формулы (VI-A):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

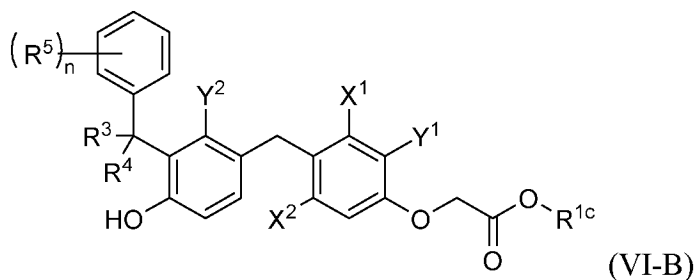
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

19. Соединение по п. 1 или 17, имеющее структуру формулы (VI-B):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, или R^3 и R^4 совместно образуют $=O$ или $=S$;

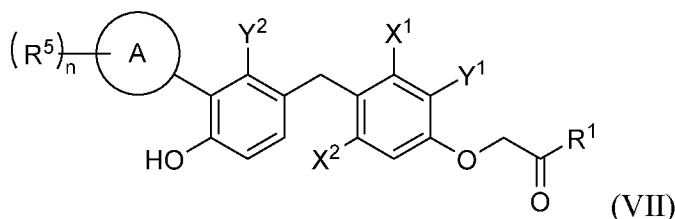
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

20. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (VII):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$ или $-OR^{1c}$;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

A представляет собой арил или гетероарил;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

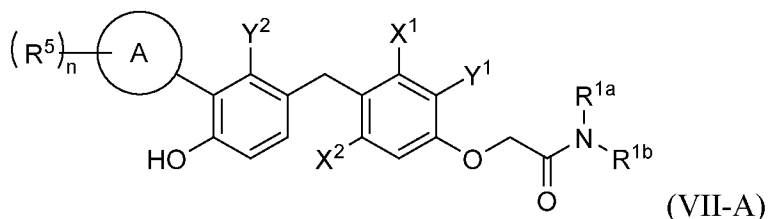
n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, -

$S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

21. Соединение по п. 1 или 20, имеющее структуру формулы (VII-A):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

A представляет собой арил или гетероарил;

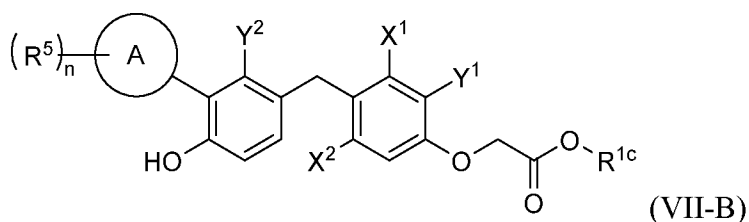
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

22. Соединение по п. 1 или 20, имеющее структуру формулы (VII-B):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

A представляет собой арил или гетероарил;

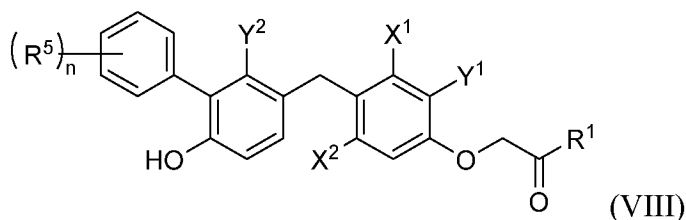
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

23. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (VIII):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$ или $-OR^{1c}$;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

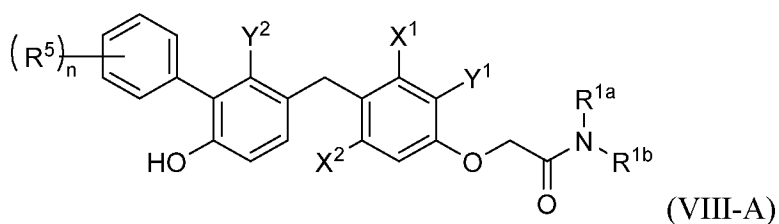
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2Ra$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

24. Соединение по п. 1 или 23, имеющее структуру формулы (VIII-A):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляет собой H, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетероцикл или гетероциклоалкил, или R^{1a} и R^{1b} , рассматриваемые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

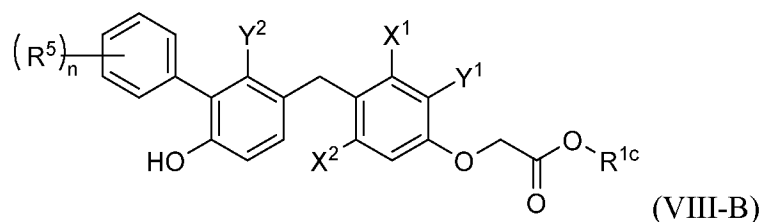
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

25. Соединение по п. 1 или 23, имеющее структуру формулы (VIII-B):



или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем:

X^1 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

X^2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший галогеналкил или галоген;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H, циано, галоген, низший алкил или низший алкокси, причем по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 не представляет собой H;

R^{1c} представляет собой H, низший алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший галогеналкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил, гетероциклоалкил, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-S(O)_2R^a$ или $-S(O)_2OR^a$;

n составляет от 0 до 5; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил;

причем R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^5 , R^a и R^b каждый независимо является необязательно замещенным и содержит один или более атомов галогенов, циано, $-OR'$, $-NR'R''$, $=O$, $=S$, $-S(O)_2R'$ или $-S(O)_2OR'$, причем R' и R'' каждый независимо представляет собой H, низший алкил или низший галогеналкил.

26. Соединение по любому из пп. 8-25, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^3 представляет собой H.

27. Соединение по любому из пп. 8-25, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^3 представляет собой карбоцикл.

28. Соединение по любому из пп. 8-25 или 27, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^3 представляет собой циклопропил или циклобутил.

29. Соединение по любому из пп. 8-25, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^3 представляет собой низший алкил.

30. Соединение по любому из пп. 8-25 или 29, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^3 представляет собой метил, этил, или пропил.

31. Соединение по любому из пп. 8-25, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^3 представляет собой $-OR^a$.

32. Соединение по п. 31, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^a представляет собой H.

33. Соединение по любому из пп. 1-32, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^{1a} представляет собой низший алкил.

34. Соединение по п. 33, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^{1a} представляет собой метил.

35. Соединение по любому из пп. 1-34, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^{1b} представляет собой H.

36. Соединение по любому из пп. 1-32, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^{1c} представляет собой H.

37. Соединение по любому из пп. 1-32, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^{1c} представляет собой низший алкил.

38. Соединение по п. 37, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^{1c} представляет собой метил или этил.

39. Соединение по любому из пп. 1-38, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^1 представляет собой низший алкил.

40. Соединение по любому из пп. 1-39, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^1 представляет собой метил.

41. Соединение по любому из пп. 1-38, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^1 представляет собой галоген.

42. Соединение по любому из пп. 1-38 или 41, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^1 представляет собой Cl или Br.

43. Соединение по любому из пп. 1-38, 41 или 42, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^1 представляет собой Cl.

44. Соединение по любому из пп. 1-38, 41 или 42, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^1 представляет собой Br.

45. Соединение по любому из пп. 1-38, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^1 представляет собой низший галогеналкил.

46. Соединение по любому из пп. 1-38 или 45, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^1 представляет собой $-CF_3$.

47. Соединение по любому из пп. 1-38, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^1 представляет собой низший алкенил.

48. Соединение по любому из пп. 1-38 или 47, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^1 представляет собой винил или изопропенил.

49. Соединение по любому из пп. 1-48, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^2 представляет собой низший алкил.

50. Соединение по любому из пп. 1-49, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^2 представляет собой метил.

51. Соединение по любому из пп. 1-48, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^2 представляет собой галоген.

52. Соединение по любому из пп. 1-48 или 51, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^2 представляет собой Cl или Br.

53. Соединение по любому из пп. 1-48, 51 или 52, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^2 представляет собой Cl.

54. Соединение по любому из пп. 1-48, 51 или 52, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^2 представляет собой Br.

55. Соединение по любому из пп. 1-48, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^2 представляет собой низший галогеналкил.

56. Соединение по любому из пп. 1-48 или 55, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^2 представляет собой $-CF_3$.

57. Соединение по любому из пп. 1-48, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^2 представляет собой низший алкенил.

58. Соединение по любому из пп. 1-48 или 57, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем X^2 представляет собой винил или изопропенил.

59. Соединение по любому из пп. 1-58, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой низший алкил.

60. Соединение по любому из пп. 1-59, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой низший алкил, замещенный и содержащий $-OR'$.

61. Соединение по п. 60, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R' представляет собой H.

62. Соединение по п. 60, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R' представляет собой низший алкил.

63. Соединение по любому из пп. 1-62, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой низший галогеналкил.

64. Соединение по любому из пп. 1-63, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой $-OR^a$.

65. Соединение по п. 64, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^a представляет собой низший алкил.

66. Соединение по п. 64, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^a представляет собой низший галогеналкил.

67. Соединение по любому из пп. 1-66, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой $-C(O)R^a$.

68. Соединение по п. 67, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^a представляет собой низший алкил.

69. Соединение по любому из пп. 1-68, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой $-NR^aC(O)R^b$.

70. Соединение по п. 69, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^a представляет собой H и R^b представляет собой низший алкил.

71. Соединение по п. 70, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^b представляет собой метил.

72. Соединение по любому из пп. 1-71, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой $-C(O)OR^a$.

73. Соединение по п. 72, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^a представляет собой низший алкил.

74. Соединение по п. 73, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^a представляет собой метил или этил.

75. Соединение по любому из пп. 1-74, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой $-S(O)_2R^a$.

76. Соединение по п. 75, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^a представляет собой низший алкил.

77. Соединение по п. 76, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем R^a представляет собой метил.

78. Соединение по любому из пп. 1-77, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой галоген.

79. Соединение по любому из пп. 1-78, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой F.

80. Соединение по любому из пп. 1-79, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем по меньшей мере один R^5 представляет собой циано.

81. Соединение по любому из пп. 1-80, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой галоген.

82. Соединение по любому из пп. 1-81, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой F.

83. Соединение по любому из пп. 1-81, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой Cl.

84. Соединение по любому из пп. 1-80, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой циано.

85. Соединение по любому из пп. 1-80, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой низший алкил.

86. Соединение по любому из пп. 1-80, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой низший алкокси.

87. Соединение по любому из пп. 1-80, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой H.

88. Соединение по любому из пп. 1-87, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^2 представляет собой галоген.

89. Соединение по любому из пп. 1-88, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^2 представляет собой F.

90. Соединение по любому из пп. 1-88, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^2 представляет собой Cl.

91. Соединение по любому из пп. 1-87, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^2 представляет собой циано.

92. Соединение по любому из пп. 1-87, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^2 представляет собой низший алкил.

93. Соединение по любому из пп. 1-87, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^2 представляет собой низший алкокси.

94. Соединение по любому из пп. 1-87, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^2 представляет собой H.

95. Соединение по любому из пп. 1-80, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой F, и Y^2 представляет собой H.

96. Соединение по любому из пп. 1-80, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой Cl, и Y^2 представляет собой H.

97. Соединение по любому из пп. 1-80, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой циано, и Y^2 представляет собой H.

98. Соединение по любому из пп. 1-80, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой низший алкил, и Y^2 представляет собой H.

99. Соединение по любому из пп. 1-80, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой низший алкокси, и Y^2 представляет собой H.

100. Соединение по любому из пп. 1-80, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой H, и Y^2 представляет собой F.

101. Соединение по любому из пп. 1-80, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой H, и Y^2 представляет собой Cl.

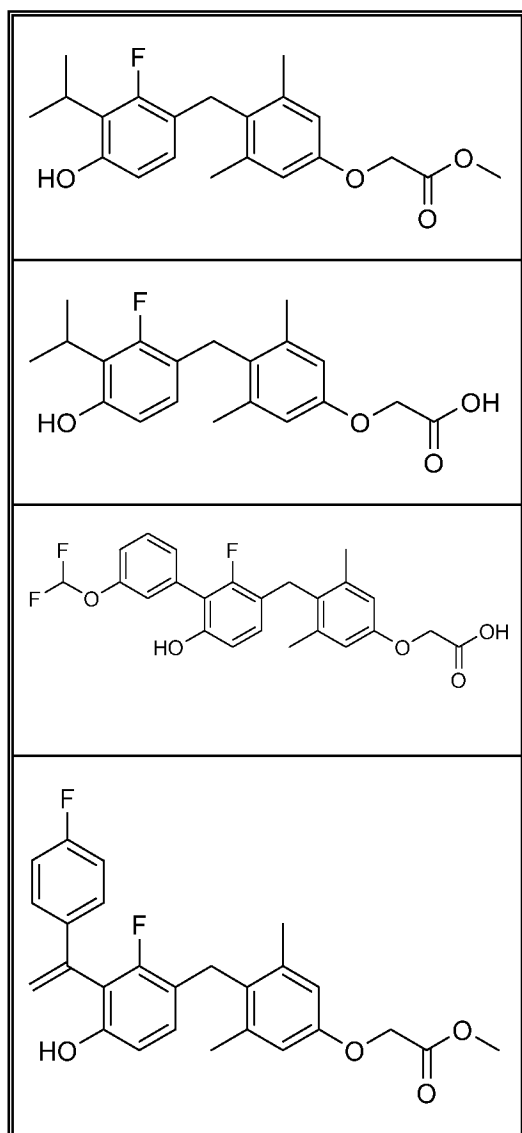
102. Соединение по любому из пп. 1-80, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой H, и Y^2 представляет собой циано.

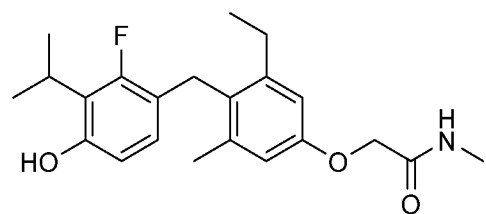
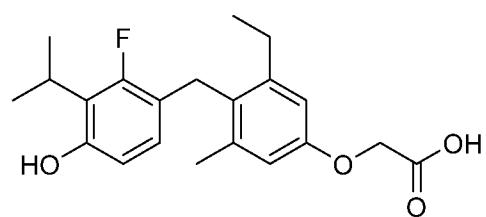
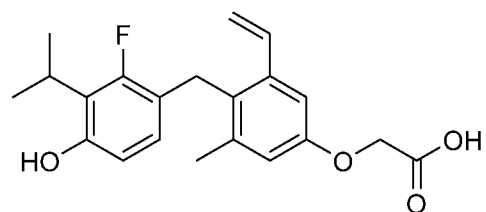
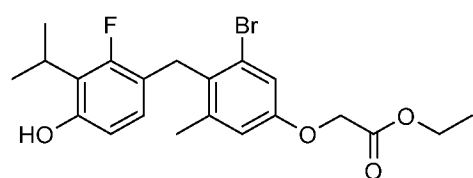
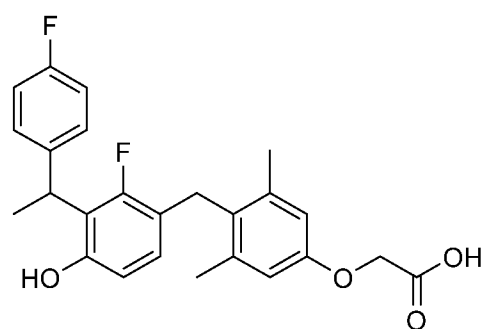
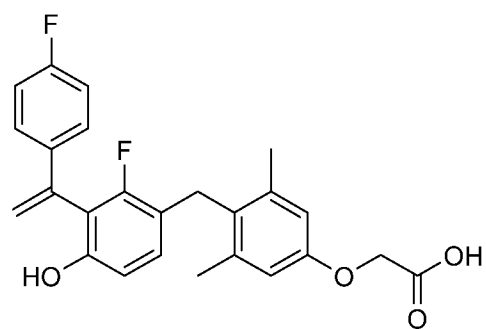
103. Соединение по любому из пп. 1-80, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой H, и Y^2 представляет собой низший алкил.

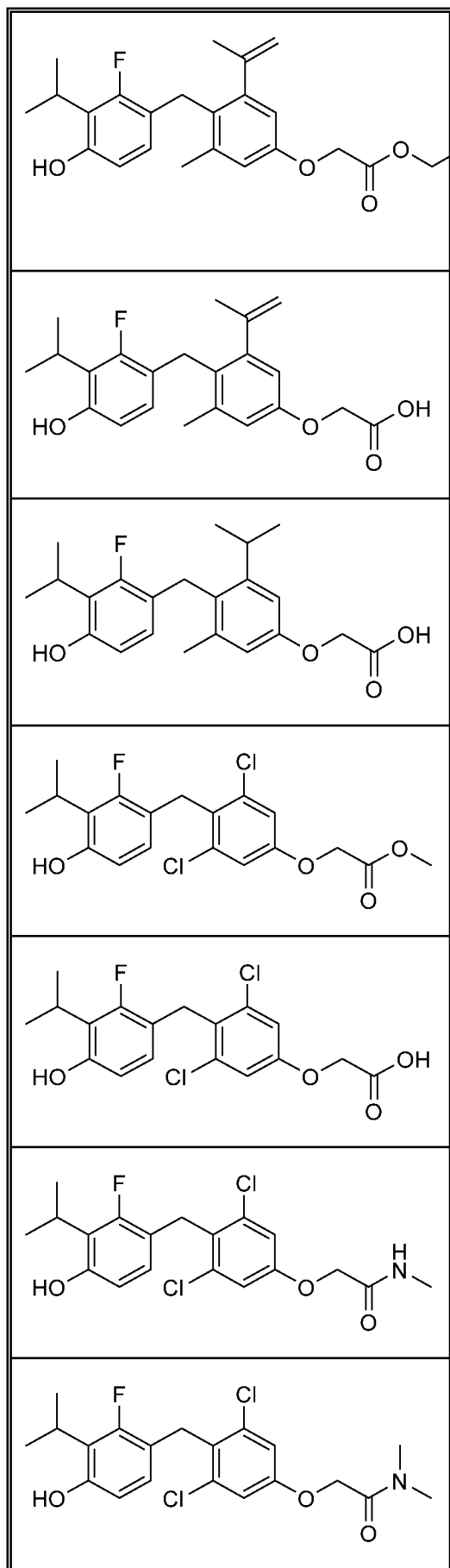
104. Соединение по любому из пп. 1-80, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой H, и Y^2 представляет собой низший алкокси.

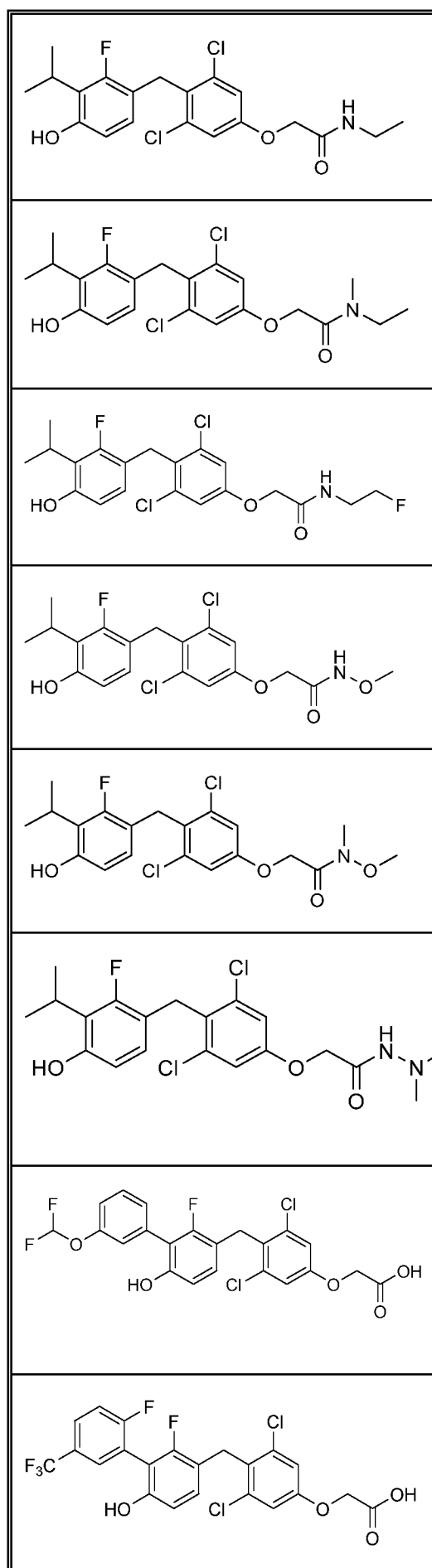
105. Соединение по любому из пп. 1-80, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, причем Y^1 представляет собой F, и Y^2 представляет собой F.

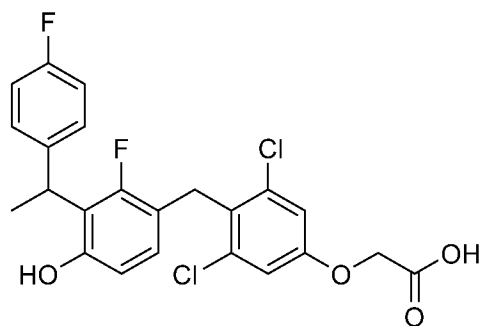
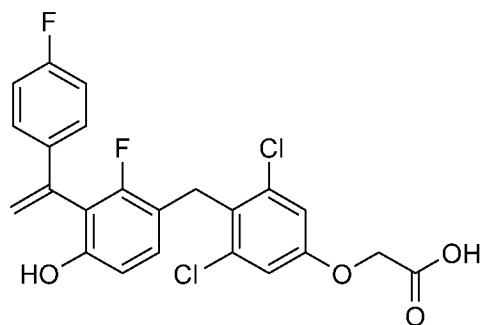
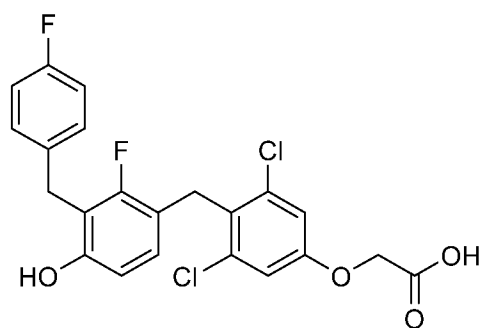
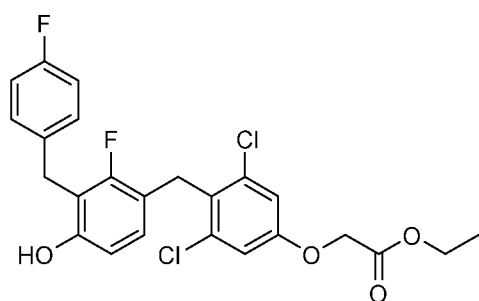
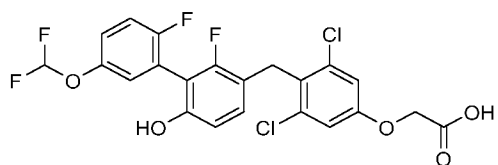
106. Соединение по п. 1, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, имеющее структуру любого одного из следующих соединений:

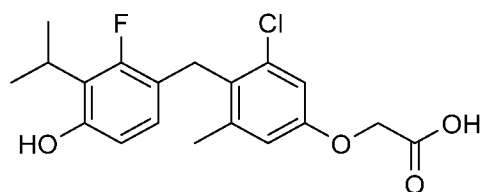
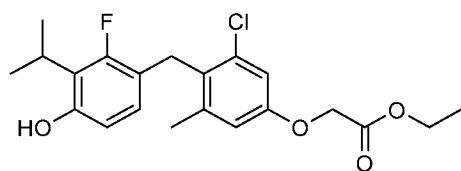
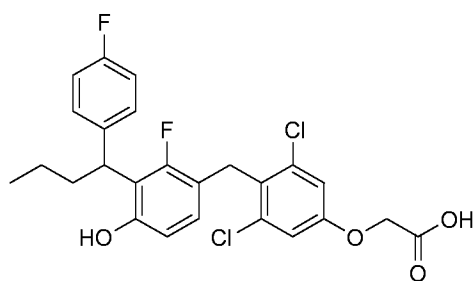
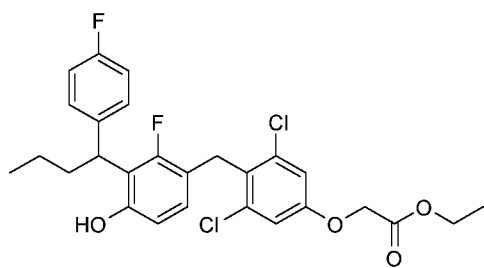
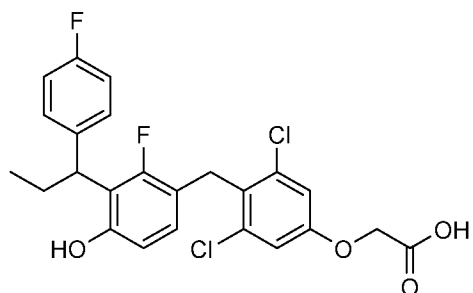
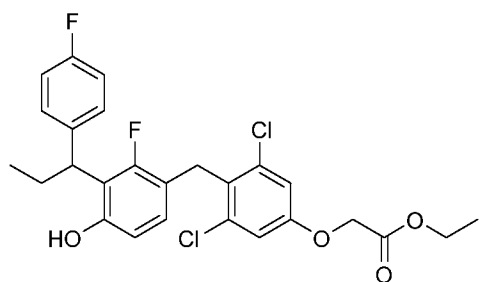


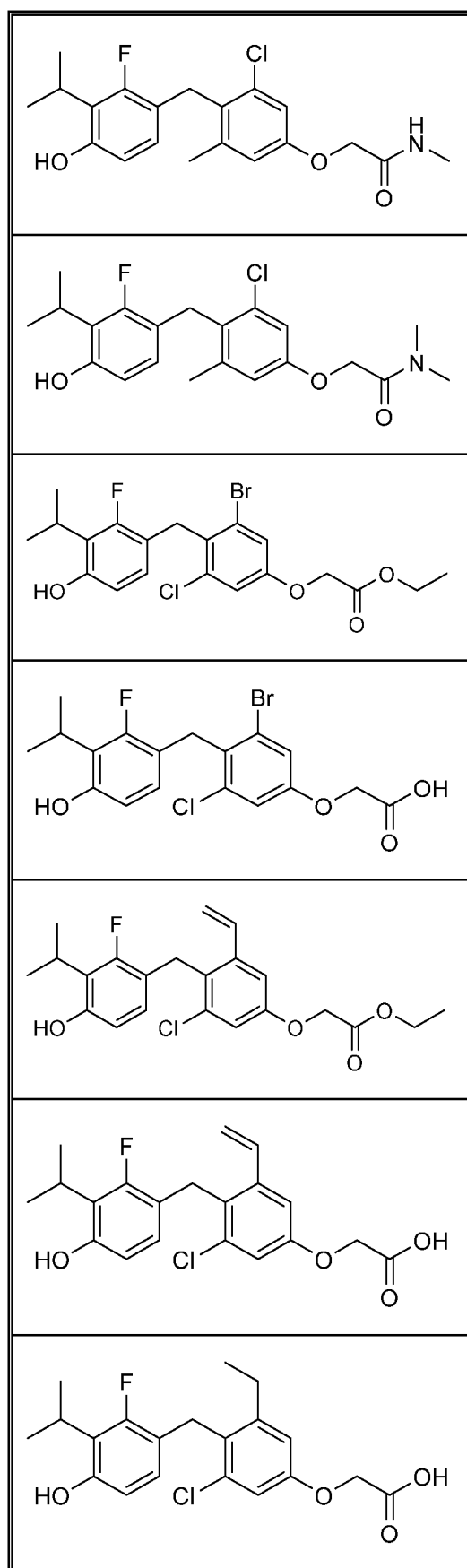


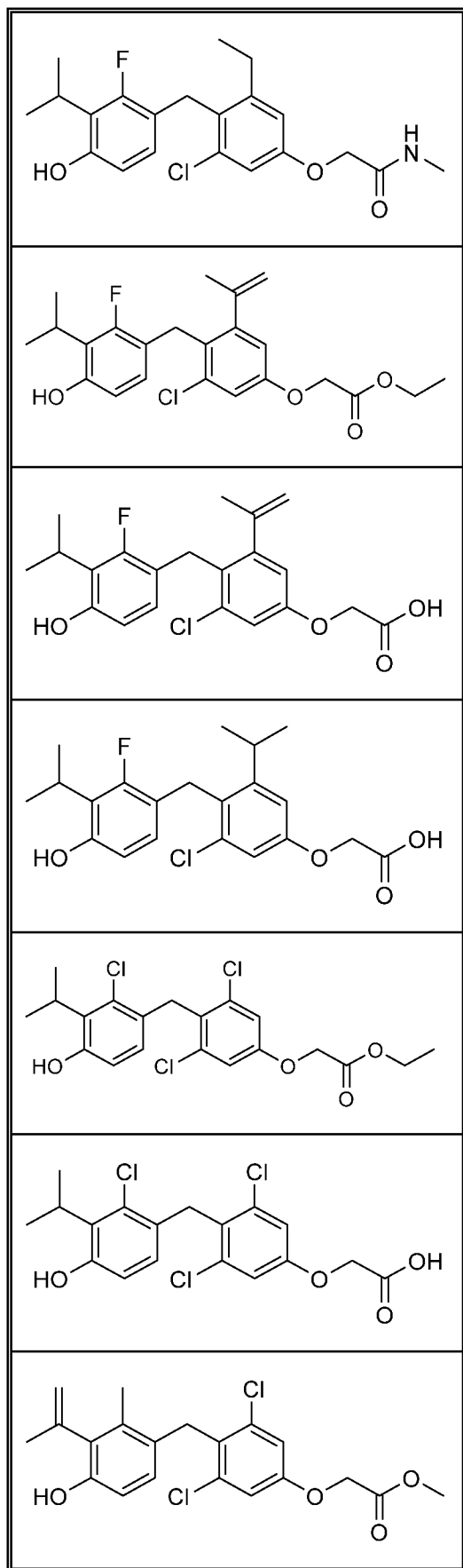


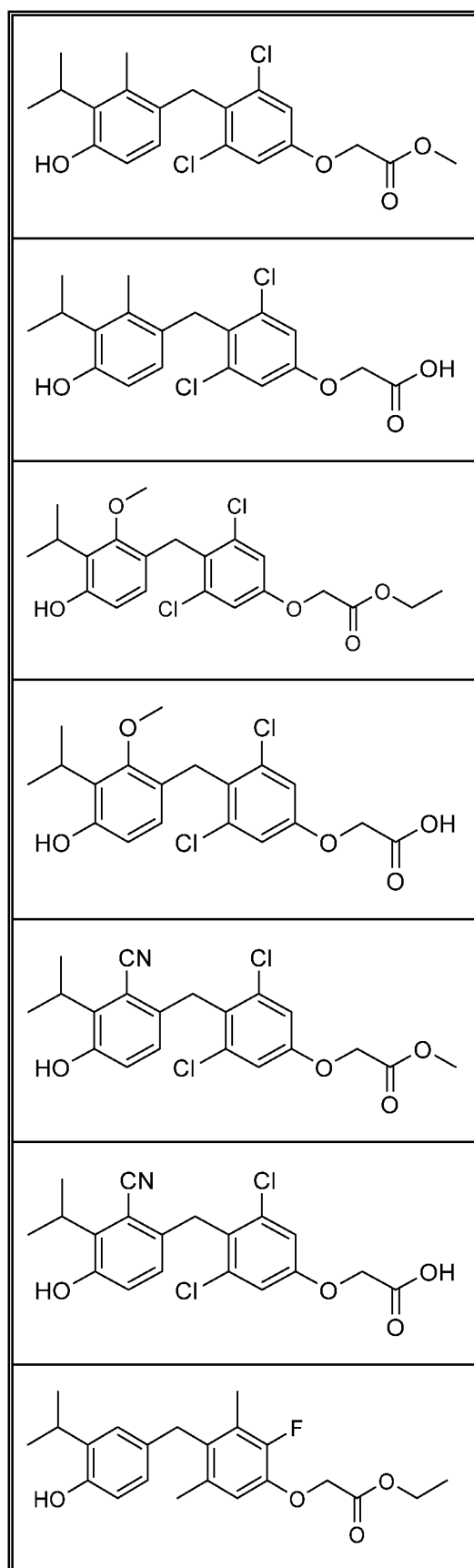


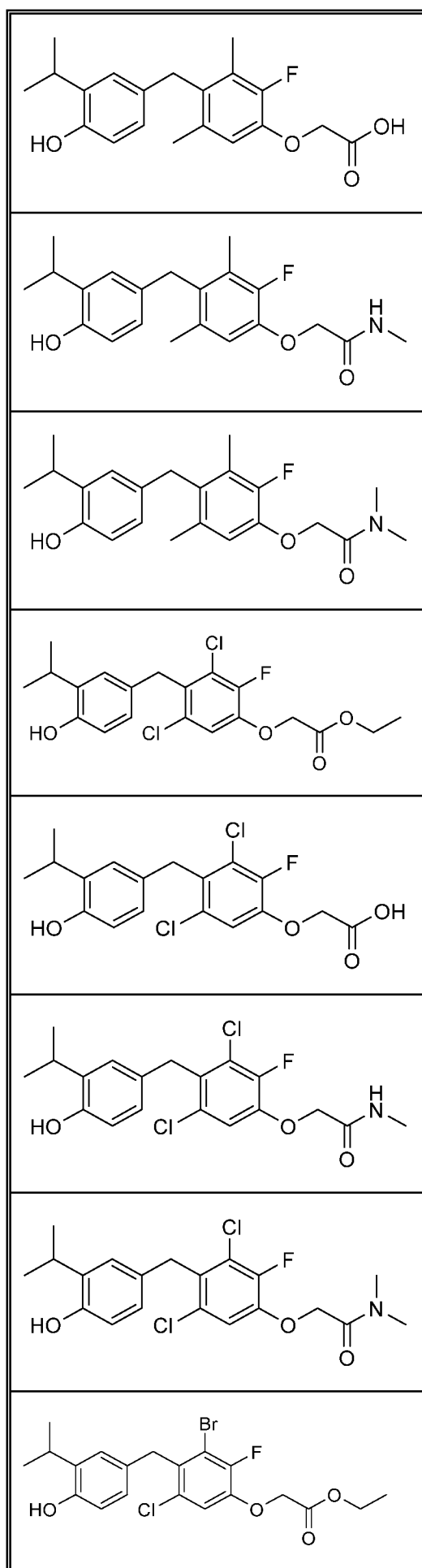


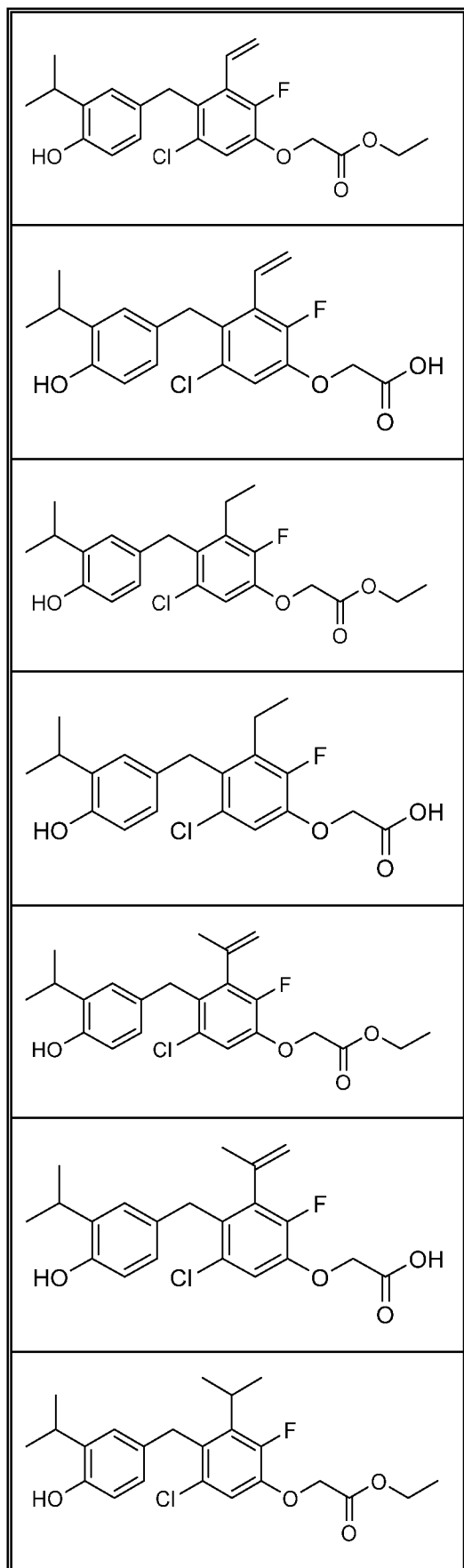


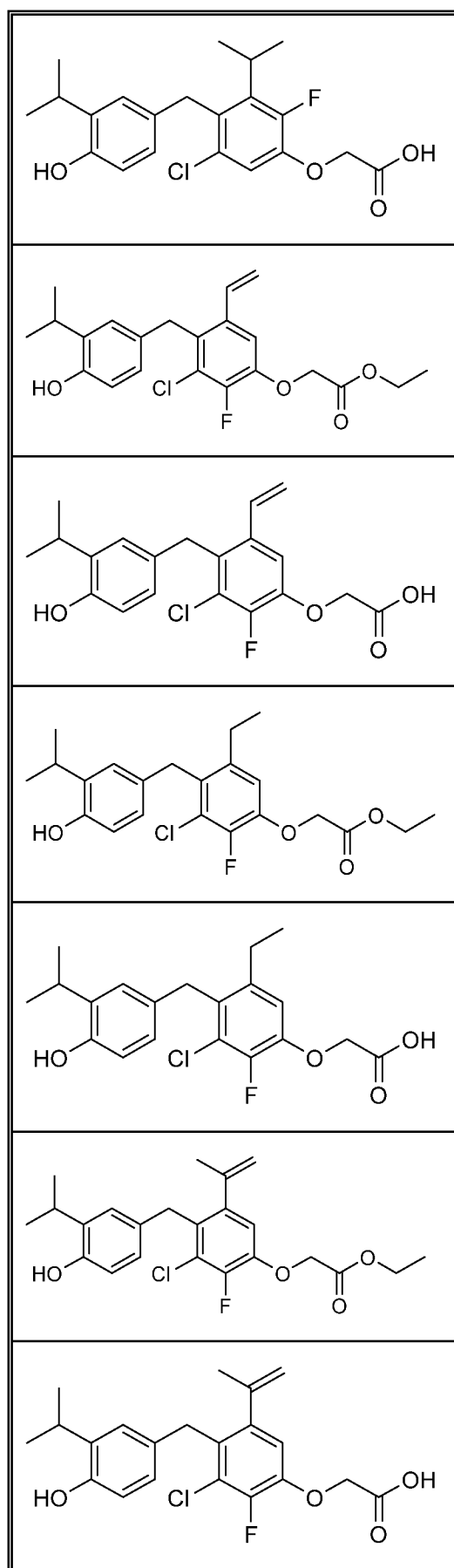


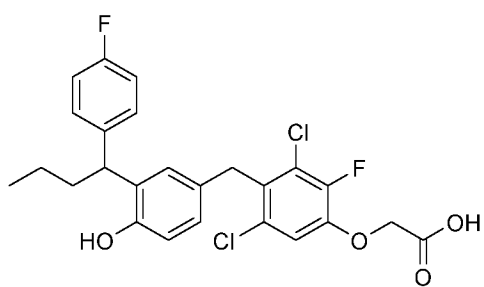
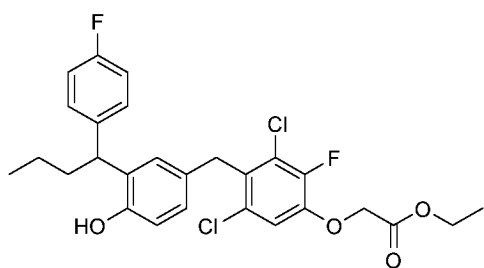
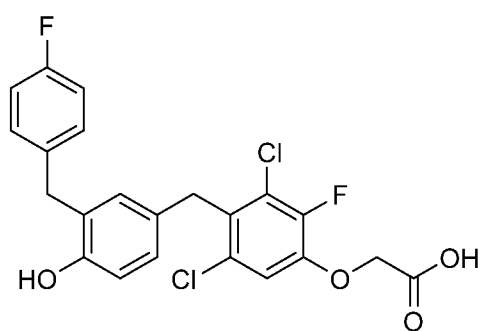
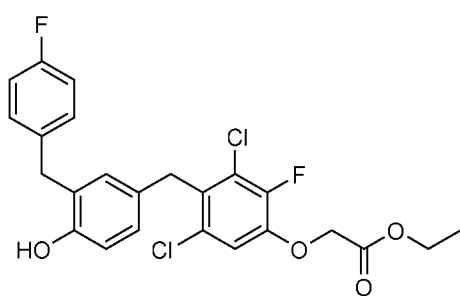
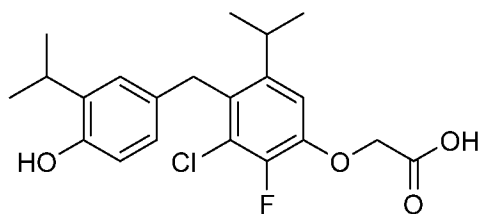
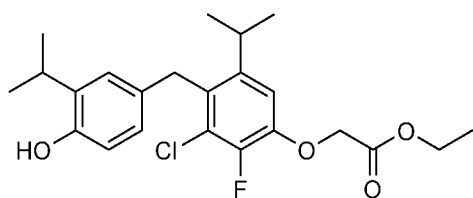


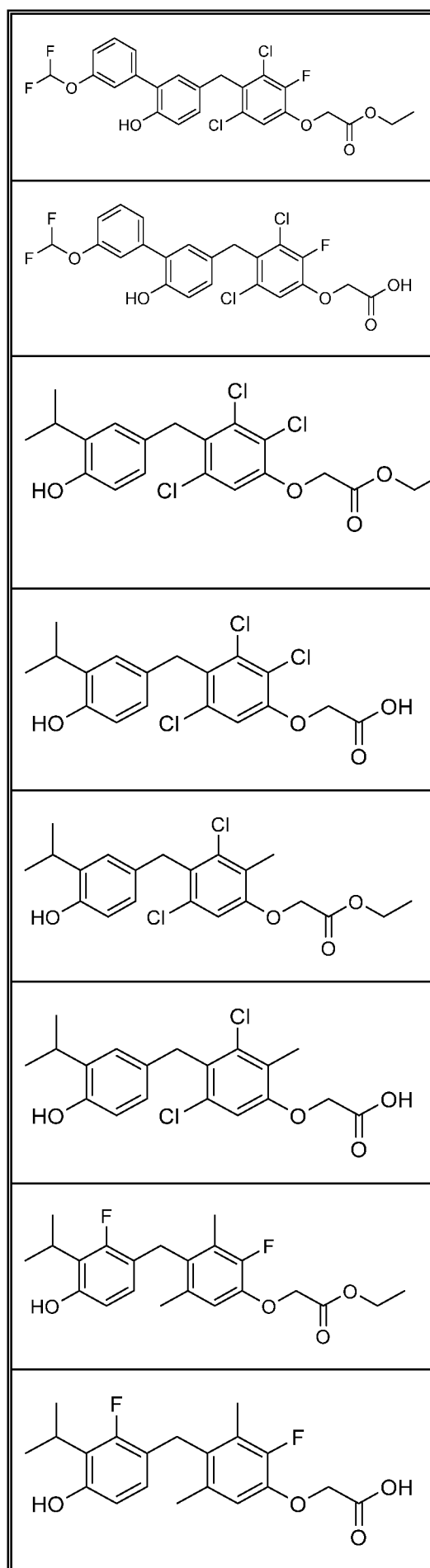


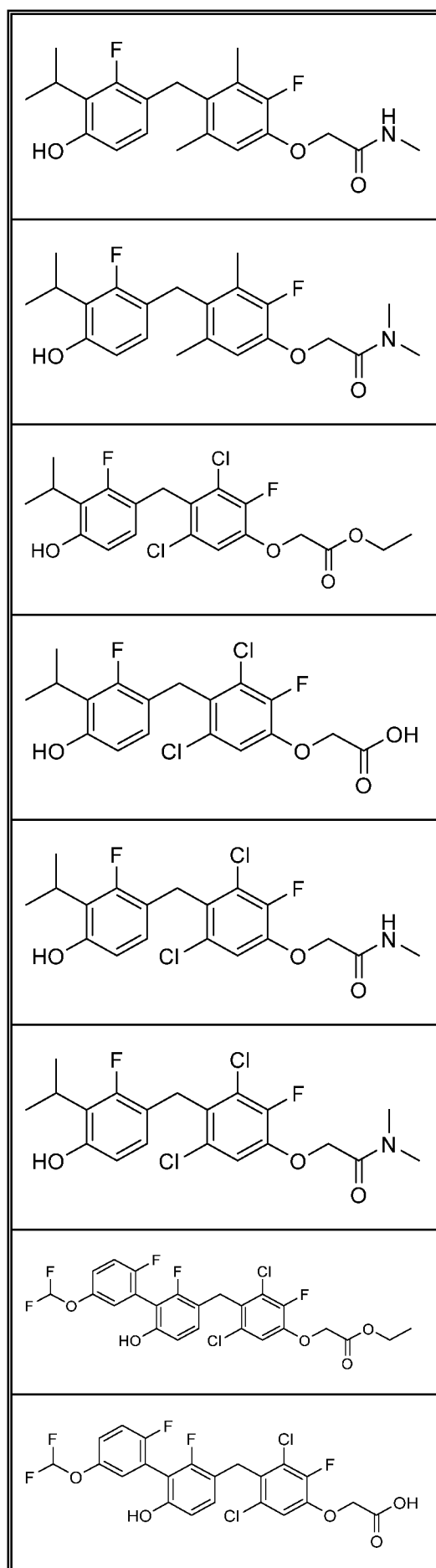


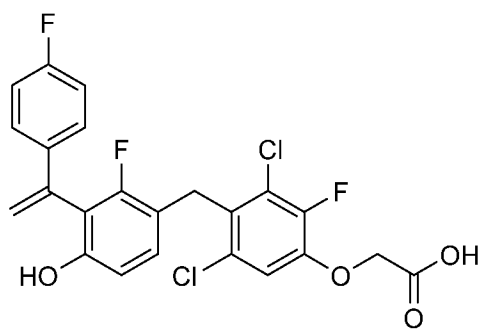
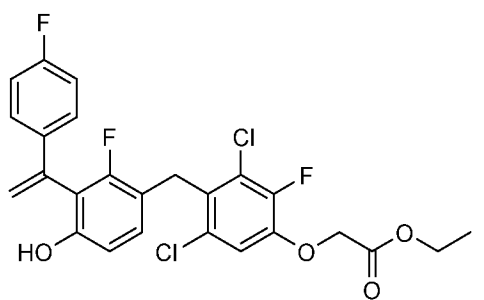
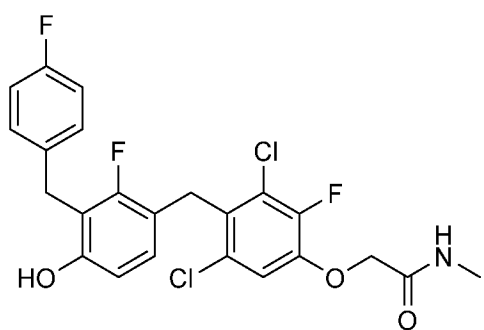
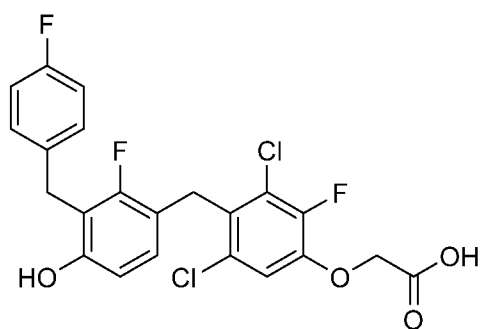
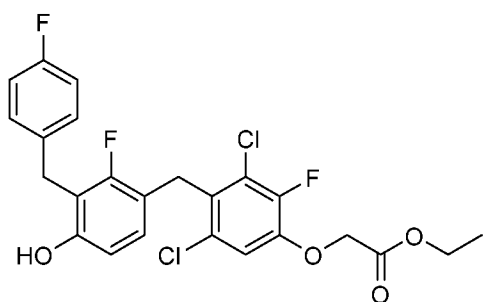


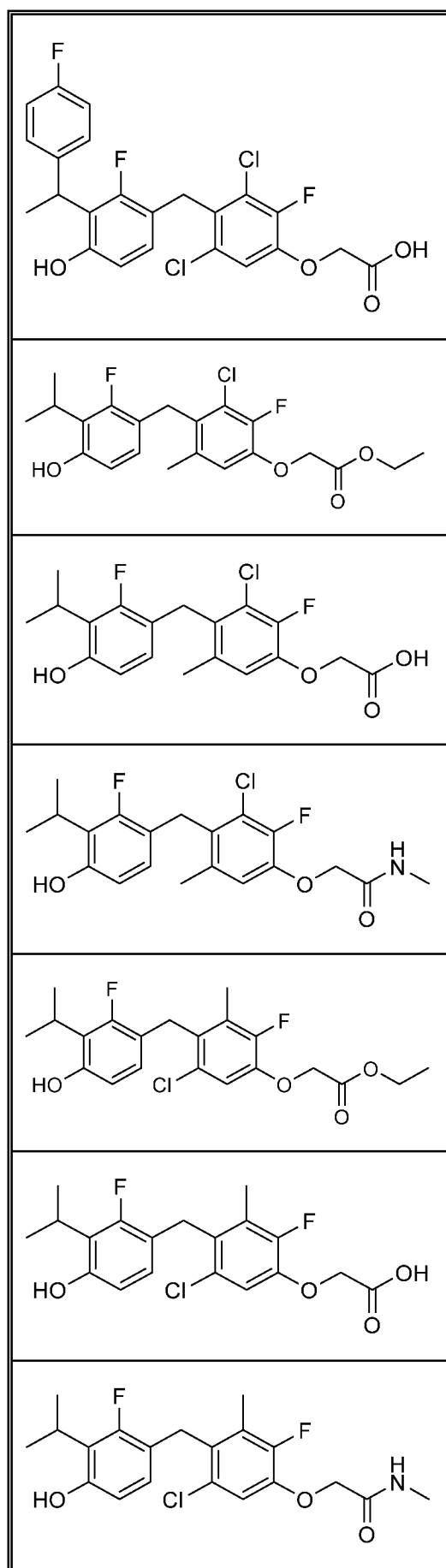


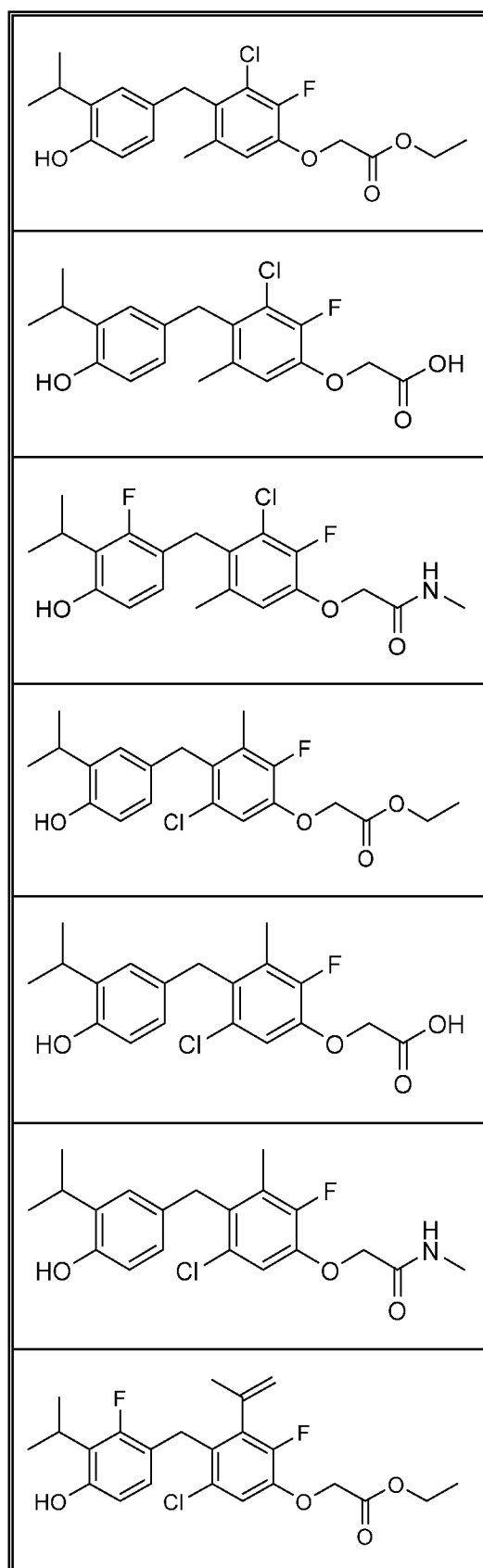


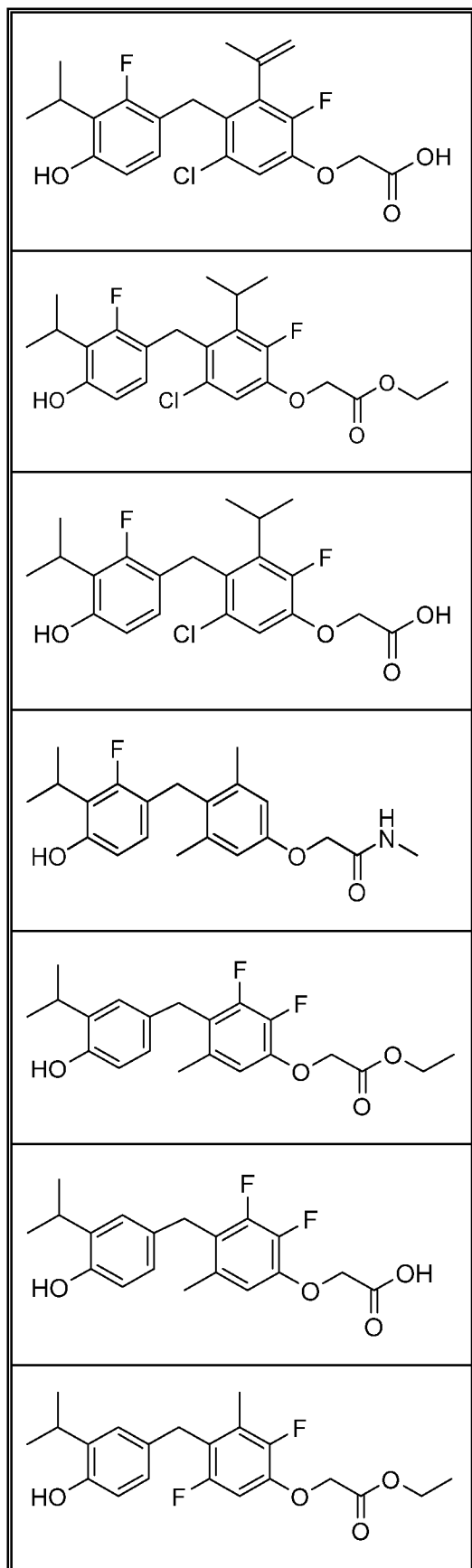


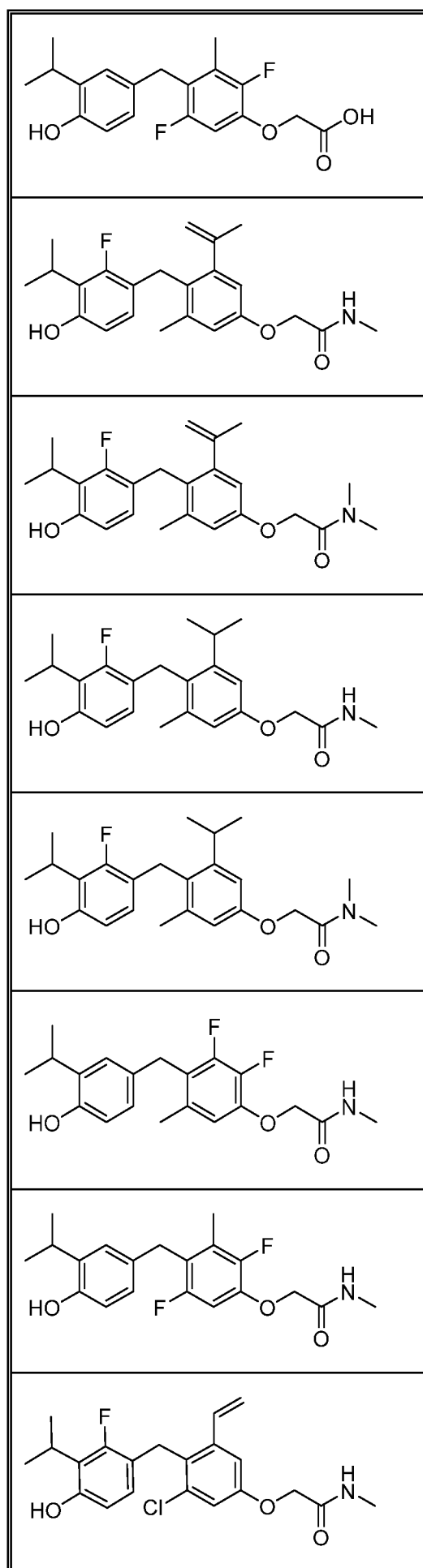


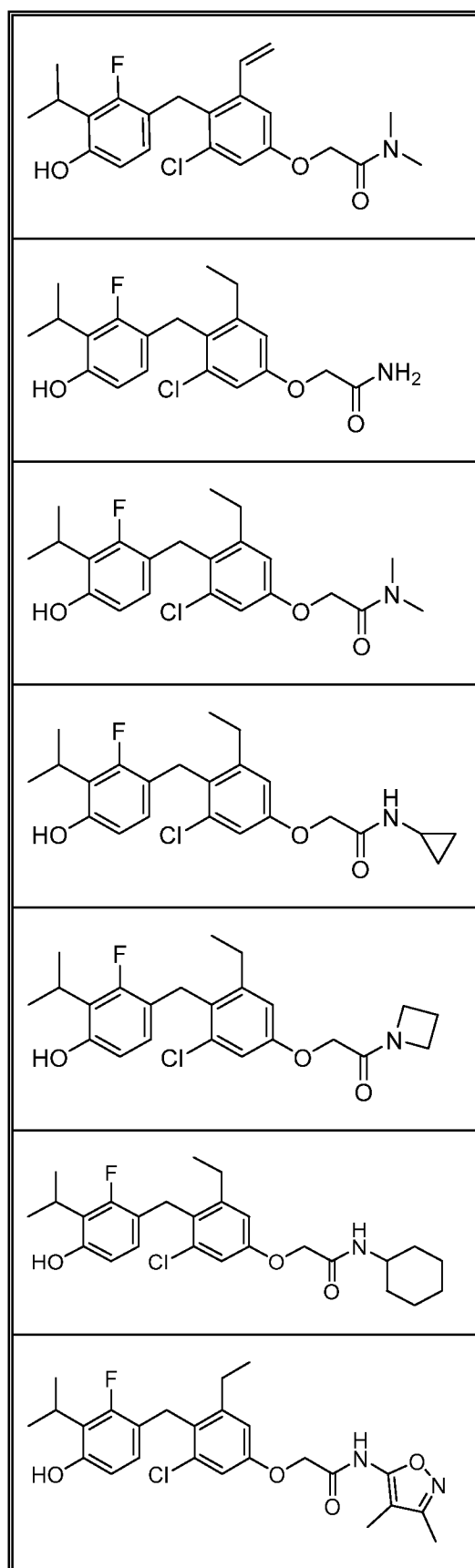


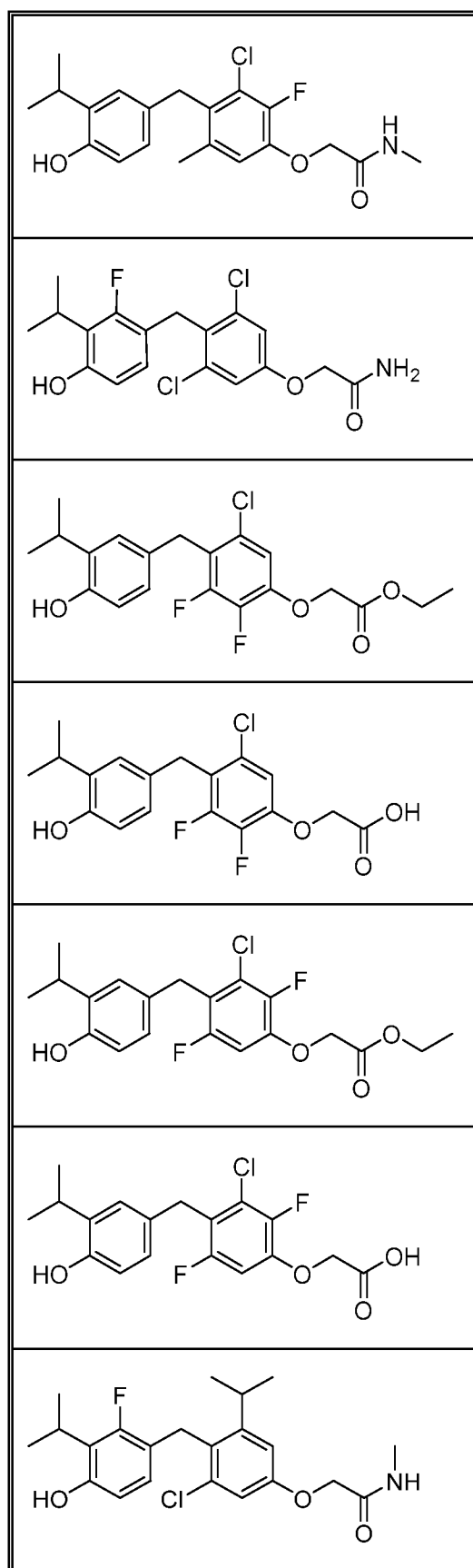


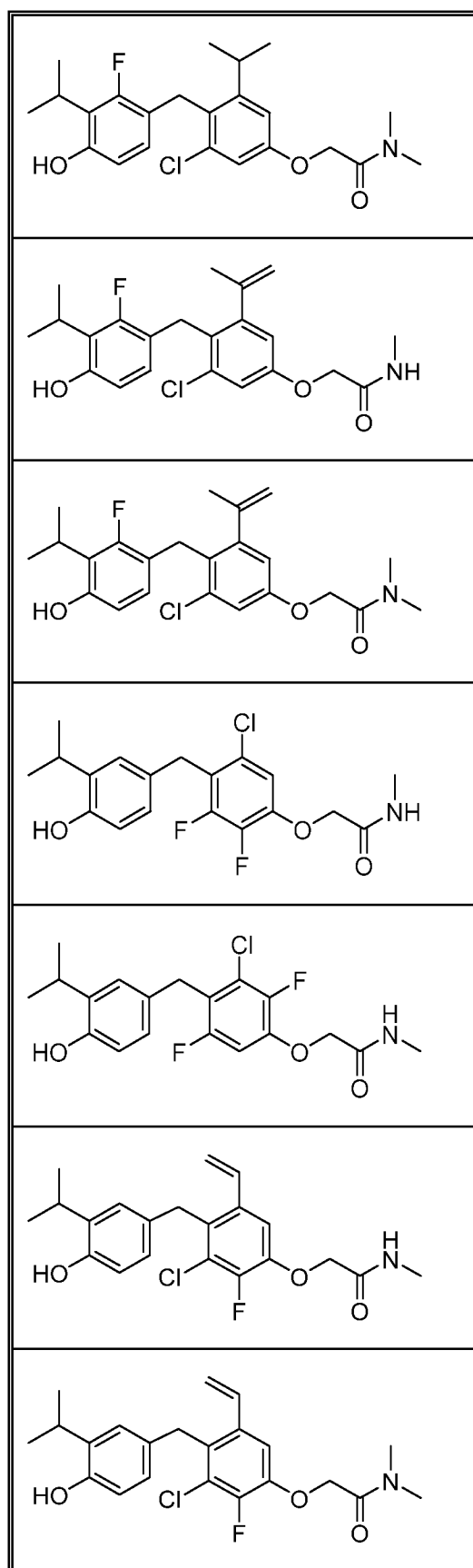


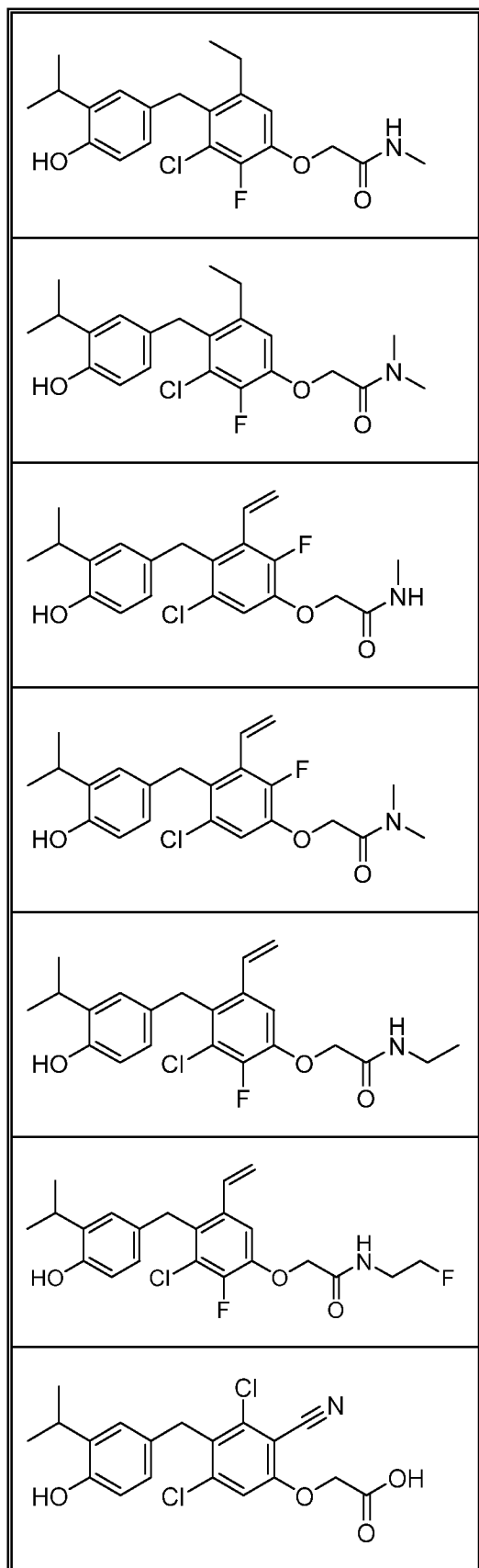


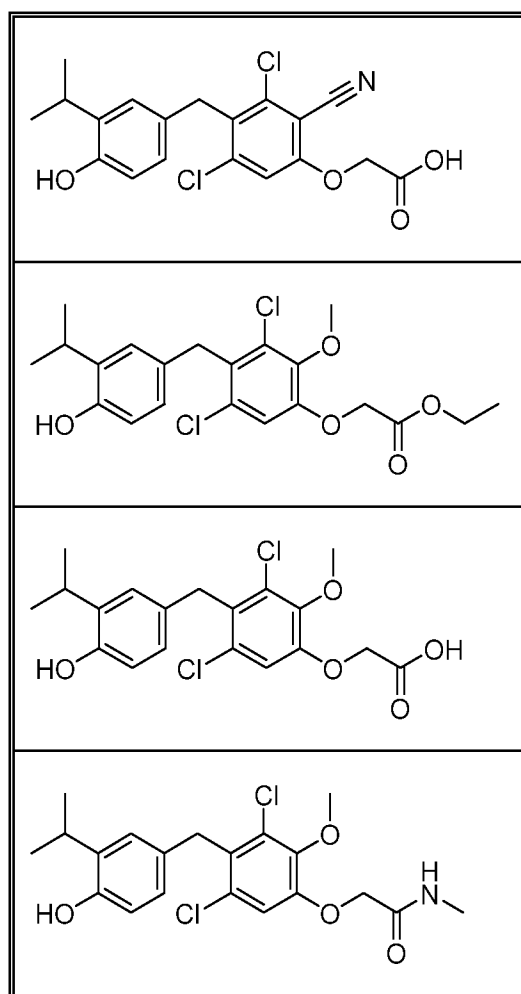












107. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-106, или соответствующий фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

108. Способ лечения субъекта, имеющего нейродегенеративное заболевание, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-106, или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или композиции.

109. Способ по п. 108, в котором нейродегенеративное заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание.

110. Способ по п. 108 или 109, в котором нейродегенеративное заболевание представляет собой хроническое демиелинизирующее заболевание.

111. Способ по п. 108 или 109, в котором нейродегенеративное заболевание представляет собой связанное с X-хромосомой генетическое расстройство, лейкодистрофию, деменцию, таупатию или ишемический инсульт.

112. Способ по п. 108, в котором нейродегенеративное заболевание представляет собой рассеянный склероз, дефицит МСТ8, связанную с X-хромосомой адренолейкодистрофию (ALD), амиотрофический боковой склероз (ALS), болезнь Альцгеймера, лобно-височную деменцию или лакунарный инсульт.

113. Способ по п. 108 или 109, в котором нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Рефсума у взрослых, болезнь Александера, болезнь Альцгеймера, концентрический склероз Бало, болезнь Канавана, центральный понтинный миелолиз, церебральный паралич, церебросухожильный ксантоматоз, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, синдром Девика, диффузный миелинокластический склероз, идиопатическое воспалительное демиелинизирующее заболевание, болезнь Рефсума у детей, болезнь Краббе, наследственную оптическую нейропатию Лебера, рассеянный склероз Марбурга, болезнь Маркиафавы-Биньями, метахроматическую лейкодистрофию, мультифокальную двигательную нейропатию, парапротеинемическую демиелинизирующую полинейропатию, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, перонеальную мышечную атрофию, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, поперечный миелит, тропический спастический парализ, болезнь ван дер Кнаапа, связанную с X-хромосомой адренолейкодистрофию или синдром Цельвегера.

114. Способ лечения субъекта, имеющего медицинское состояние, связанное с чрезмерной экспрессией TGF- β , включающий введение нуждающемуся в этом субъекту

фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-106, или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или композиции.

115. Способ по п. 114, в котором медицинское состояние, связанное с чрезмерной экспрессией TGF- β , представляет собой фиброзирующее заболевание.

116. Способ по п. 114 или 115, в котором медицинское состояние, связанное с чрезмерной экспрессией TGF- β , представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH), идиопатический легочный фиброз (IPF), системную склеродермию или синдром Альпорта.

117. Способ лечения субъекта, имеющего болезнь Рефсума у взрослых, болезнь Рефсума у детей, болезнь Александера, болезнь Альцгеймера, концентрический склероз Бало, болезнь Канавана, центральный понтинный миелинолиз (CPM), церебральный паралич, церебросухожильный ксантоматоз, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), синдром Девика, диффузный миелинокластический склероз, энцефаломиелит, идиопатическое воспалительное демиелинизирующее заболевание (IIDD), болезнь Краббе, наследственную оптическую нейропатию Лебера, лейкодистрофию, рассеянный склероз Марбурга, болезнь Маркиафавы-Биньями, метахроматическую лейкодистрофию (MLD), мультифокальную двигательную нейропатию (MMN), рассеянный склероз (MS), парапротеинемическую демиелинизирующую полинейропатию, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера (PMD), прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (PML), тропический спастический парализ (TSP), связанную с X-хромосомой адренолейкодистрофию (X-ALD), апраксию открытия век (ALO) или связанную с X-хромосомой ALO, синдром Цельвегера, дефицит MCT8, амиотрофический боковой склероз (ALS), лобно-височную деменцию, лакунарный инсульт, первичную возрастную таупатию (PART), болезнь Пика, лобно-височную деменцию и паркинсонизм, связанный с хромосомой 17 (FTDP-17), адреномиелонейропатию (AMN), церебральную форму адренолейкодистрофии (cALD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), идиопатический легочный фиброз (IPF), системную склеродермию, или синдром Альпорта, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-106, или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или композиции.

118. Способ лечения субъекта, имеющего NASH, NAFLD, NAFLD с гиперлипидемией, алкогольное заболевание печени/алкогольный стеатогепатит, фиброз печени, связанный с вирусной инфекцией (HBV, HCV), фиброз, связанный с холестатическими заболеваниями (первичный билиарный холангит, первичный

склерозирующий холангит), (семейную) гиперхолестеринемию, дислипидемию, генетические липидные нарушения, цирроз, вызванный алкоголем фиброз, гемохроматоз, болезни накопления гликогена, дефицит альфа-антитрипсина, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, синдром Криглера-Найяра, дефицит лизосомной кислой липазы, заболевание печени при кистозном фиброзе, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-106, или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или композиции.

119. Способ лечения субъекта, имеющего синдром Альпорта, диабетическую нефропатию, фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), фиброз, связанный с нефропатией IgA, хронические почечные заболевания (CKD), связанные с ВИЧ CKD после острых почечных нарушений (AKI), вызванные химиотерапией CKD, связанные с нефротоксичными средствами CKD, нефрогенный системный фиброз, тубулоинтерстициальный фиброз, гломерулосклероз или поликистозное почечное заболевание (PKD), причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-106, или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или композиции.

120. Способ лечения субъекта, имеющего интерстициальный легочный фиброз (IPF), интерстициальное легочное заболевание (ILD), легочный фиброз, легочный фиброз, с которым связаны аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, склеродермия или синдром Шегрена, связанный с астмой легочный фиброз, вызванный COPD, асбестом или диоксидом кремния легочный фиброз (PF), силикоз, респираторный бронхиолит, идиопатические интерстициальные пневмонии (ИП), идиопатическую неспецифическую интерстициальную пневмонию, респираторное бронхиолитическое интерстициальное легочное заболевание, десквамативную интерстициальную пневмонию, острую интерстициальную пневмонию, редкие идиопатические интерстициальные пневмонии (ИП): идиопатические лимфоидные интерстициальные пневмонии, идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз, неклассифицируемые идиопатические интерстициальные пневмонии, гиперчувствительный пневмонит, вызванное излучением поражение легких, прогрессивный массивный фиброз - пневмокониоз, бронхоэктаз, биссиноз, хроническое респираторное заболевание, хроническое обструктивное легочное заболевание (COPD), эмфизему, легочную артериальную гипертензию (РАН) или кистозный фиброз, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества

соединения по любому из пп. 1-106, или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или композиции.

121. Способ лечения субъекта, имеющего склеродермию/системный склероз, болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD), гипертрофические рубцы, келоидные рубцы, нефрогенный системный фиброз, кожно-печеночная порфирию, рестриктивную дермопатию, контрактуру Дюпюитрена, кожный фиброз, нефрогенный системный фиброз/нефрогенную фиброзирующую дерматопатию, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседему, эозинофильный фасциит, фиброз, вызванный воздействием химических или физических средств, вызванный GvHD фиброз, склередему взрослых, липодерматосклероз или прогероидные нарушения (прогерия, акрогерия, синдром Вернера), причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-106, или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или композиции.

122. Способ лечения субъекта, имеющего атриальный фиброз, эндомикардиальный фиброз, кардиальный фиброз, атеросклероз, рестеноз или артрофиброз, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-106, или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или композиции.

123. Способ лечения субъекта, имеющего медиастинальный фиброз, миелофиброз, миелофиброз, которому предшествует полицитемия вера, или постэссенциальная тромбоцитопения, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-106, или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или композиции.

124. Способ лечения субъекта, имеющего болезнь Крона, ретроперитонеальный фиброз, кишечный фиброз, фиброз при воспалительном заболевании кишечника, язвенный колит, желудочно-кишечный фиброз вследствие кистозного фиброза или панкреатический фиброз вследствие панкреатита, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-106, или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или композиции.

125. Способ лечения субъекта, имеющего эндометриальный фиброз, маточные фиброиды или болезнь Пейрони, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-106, или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или композиции.

126. Способ лечения субъекта, имеющего макулярную дегенерацию, диабетическую ретинопатию, ретинальные фиброваскулярные заболевания или витреальную ретинопатию, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-106, или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или композиции.

127. Способ лечения субъекта, имеющего рубцы, связанные с травмой, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-106, или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или композиции.

128. Способ по п. 127, в котором рубцы, связанные с травмой, сопровождают послеоперационные осложнения, вызванный химиотерапевтическими средствами фиброз или вызванный излучением фиброз.

129. Соединение по любому из пп. 1-106, или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или композиции для применения в лечении нейродегенеративного заболевания.

130. Соединение по п. 129, причем нейродегенеративное заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание.

131. Соединение по п. 129 или 130, причем нейродегенеративное заболевание представляет собой хроническое демиелинизирующее заболевание.

132. Соединение по п. 129 или 130, причем нейродегенеративное заболевание представляет собой связанное с X-хромосомой генетическое расстройство, лейкодистрофию, деменцию, таупатию или ишемический инсульт.

133. Соединение по п. 132, причем нейродегенеративное заболевание представляет собой рассеянный склероз, дефицит МСТ8, связанную с X-хромосомой адренолейкодистрофию (ALD), амиотрофический боковой склероз (ALS), болезнь Альцгеймера, лобно-височную деменцию или лакунарный инсульт.

134. Соединение по п. 129 или 130, причем нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Рефсума у взрослых, болезнь Александра, болезнь Альцгеймера, концентрический склероз Бало, болезнь Канавана, центральный понтинный миелолиз, церебральный паралич, церебросухожильный ксантоматоз, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, синдром Девика, диффузный миелнокластический склероз, идиопатическое воспалительное демиелинизирующее заболевание, болезнь Рефсума у детей, болезнь Краббе, наследственную оптическую нейропатию Лебера, рассеянный склероз Марбурга, болезнь Маркиафавы-Биньями, метахроматическую лейкодистрофию, мультифокальную двигательную нейропатию,

парапротеинемическую демиелинизирующую полинейропатию, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, перонеальную мышечную атрофию, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, поперечный миелит, тропический спастический парепарез, болезнь ван дер Кнаапа, связанную с X-хромосомой адренолейкодистрофию или синдром Цельвегера.

135. Соединение по любому из пп. 1-106, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или композиция для применения в лечении медицинского состояния, связанного с чрезмерной экспрессией TGF- β .

136. Соединение по п. 135, причем медицинское состояние, связанное с чрезмерной экспрессией TGF- β , представляет собой фиброзирующее заболевание.

137. Соединение по п. 135 или 136, причем медицинское состояние, связанное с чрезмерной экспрессией TGF- β , представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH), идиопатический легочный фиброз (IPF), системную склеродермию или синдром Альпорта.

138. Соединение по любому из пп. 1-106, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или композиция для применения в лечении болезни Рефсума у взрослых, болезни Рефсума у детей, болезни Александера, болезни Альцгеймера, концентрического склероза Бало, болезни Канавана, центрального pontинного миелолиза (CPM), церебрального паралича, церебросухожильного ксантоматоза, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), синдрома Девика, диффузного миелинокластического склероза, энцефаломиелита, идиопатического воспалительного демиелинизирующего заболевания (IDD), болезни Краббе, наследственной оптической нейропатии Лебера, лейкодистрофии, рассеянного склероза Марбурга, болезни Маркиафавы-Биньями, метахроматической лейкодистрофии (MLD), мультифокальной двигательной нейропатии (MMN), рассеянного склероза (MS), парапротеинемической демиелинизирующей полинейропатии, болезни Пелицеуса-Мерцбахера (PMD), прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (PML), тропического спастического парепареза (TSP), связанной с X-хромосомой адренолейкодистрофии (X-ALD), апраксии открытия век (ALO) или связанной с X-хромосомой ALO, синдрома Цельвегера, дефицита MCT8, амиотрофического бокового склероза (ALS), лобно-височной деменции, лакунарного инсульта, первичной возрастной таупатии (PART), болезни Пика, лобно-височной деменции и паркинсонизма, связанного с хромосомой 17 (FTDP-17), адреномиелонейропатии (AMN), церебральной формы адренолейкодистрофии (cALD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), идиопатического легочного фиброза (IPF), системной склеродермии или синдрома Альпорта.

139. Соединение по любому из пп. 1-106, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или композиция для применения в лечении NASH, NAFLD, NAFLD с гиперлипидемией, алкогольного заболевания печени/алкогольного стеатогепатита, фиброза печени, связанного с вирусной инфекцией (HBV, HCV), фиброза, связанного с холестатическими заболеваниями (первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит), (семейной) гиперхолестеринемии, дислипидемии, генетических липидных нарушений, цирроза, вызванного алкоголем фиброза, гемохроматоза, болезней накопления гликогена, дефицита альфа-антитрипсина, аутоиммунного гепатита, болезни Вильсона, синдрома Криглера-Найяра, дефицита лизосомной кислой липазы, заболевания печени при кистозном фиброзе.

140. Соединение по любому из пп. 1-106, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или композиция для применения в лечении синдрома Альпорта, диабетической нефропатии, фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), фиброза, связанного с нефропатией IgA, хронических почечных заболеваний (CKD), связанных с ВИЧ CKD после острых почечных нарушений (AKI), вызванных химиотерапией CKD, связанных с нефротоксичными средствами CKD, нефрогенного системного фиброза, тубулоинтерстициального фиброза, гломерулосклероза или поликистозного почечного заболевания (PKD).

141. Соединение по любому из пп. 1-106, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или композиции для применения в лечении интерстициального легочного фиброза (IPF), интерстициального легочного заболевания (ILD), легочного фиброза, легочного фиброза, с которым связаны аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, склеродермия или синдром Шегрена, связанного с астмой легочного фиброза, вызванного COPD, асбестом или диоксидом кремния легочного фиброза (PF), силикоза, респираторного бронхоолита, идиопатических интерстициальных пневмоний (ИП), идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии, респираторного бронхоолитического интерстициального легочного заболевания, десквамативной интерстициальной пневмонии, острой интерстициальной пневмонии, редких идиопатических интерстициальных пневмоний (ИП): идиопатических лимфоидных интерстициальных пневмоний, идиопатического плевропаренхиматозного фиброэластоа, неклассифицируемых идиопатических интерстициальных пневмоний, гиперчувствительного пневмонита, вызванного излучением поражения легких, прогрессивного массивного фиброза - пневмокониоза, бронхоэктаза, биссиноза, хронического респираторного заболевания, хроническое обструктивного легочного

заболевания (COPD), эмфиземы, легочной артериальной гипертензии (ПАН) или кистозного фиброза.

142. Соединение по любому из пп. 1-106, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или композиция для применения в лечении склеродермии/системного склероза, болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD), гипертрофических рубцов, келоидных рубцов, нефрогенного системного фиброза, кожно-печеночной порфирии, рестриктивной дерматопатии, контрактуры Дюпюитрена, кожного фиброза, нефрогенного системного фиброза/нефрогенной фиброзирующей дерматопатии, смешанного заболевания соединительной ткани, склеромикседемы, эозинофильного фасциита, фиброза, вызванного воздействием химических или физических средств, вызванного GvHD фиброза, склередымы взрослых, липодерматосклероза или прогероидных нарушений (прогерия, акрогерия, синдром Вернера).

143. Соединение по любому из пп. 1-106, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или композиция для применения в лечении атриального фиброза, эндомикардиального фиброза, кардиального фиброза, атеросклероза, рестеноза или артрофиброза.

144. Соединение по любому из пп. 1-106, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или композиция для применения в лечении медиастинального фиброза, миелофиброза, миелофиброза, которому предшествует полицитемия вера, или постэссенциальной тромбоцитопении.

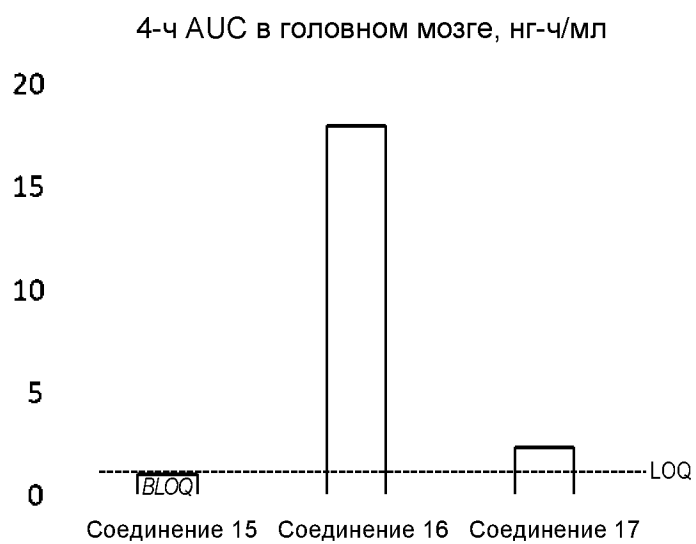
145. Соединение по любому из пп. 1-106, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или композиция для применения в лечении болезни Крона, ретроперитонеального фиброза, кишечного фиброза, фиброза при воспалительном заболевании кишечника, язвенного колита, желудочно-кишечного фиброза вследствие кистозного фиброза или панкреатического фиброза вследствие панкреатита.

146. Соединение по любому из пп. 1-106, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или композиция для применения в лечении эндометриального фиброза, маточных фиброидов или болезни Пейрони.

147. Соединение по любому из пп. 1-106, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или композиция для применения в лечении макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, ретинальных фиброваскулярных заболеваний или витреальной ретинопатии.

148. Соединение по любому из пп. 1-106, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или композиция для применения в лечении рубцов, связанных с травмой.

149. Соединение по п. 127, причем рубцы, связанные с травмой, сопровождают послеоперационные осложнения, вызванный химиотерапевтическими средствами фиброз или вызванный излучением фиброз.

**Фиг. 1**