(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 043110 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.26

(21) Номер заявки
202092094

(22) Дата подачи заявки
2019.03.04

(51) Int. Cl. ***C07D 403/12*** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 207/14 (2006.01)
C07F 9/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) ФЕНИЛПИРРОЛИДИНОНОВЫЕ АГОНИСТЫ ФОРМИЛПЕПТИДНОГО РЕЦЕПТОРА 2

(31) **62/638,556**
(32) **2018.03.05**
(33) **US**
(43) **2020.12.10**
(86) **PCT/US2019/020493**
(87) **WO 2019/173182 2019.09.12**

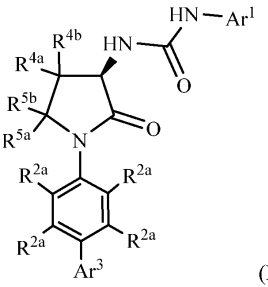
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Шируд Правин Судхакар, Балигар Вишвешварайа, Сешадри Баладжи, Чаттопадхиай Амит Кумар (IN), Вуртц Николас Р., Кик Эллен К. (US)

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

(56) WO-A1-2017100390
WO-A2-2006063113

(57) Изобретение относится к соединениям формул (III)-(IX), которые являются агонистами формилпептидного рецептора 2 (FPR2) и/или агонистами формилпептидного рецептора 1 (FPR1). Изобретение также раскрывает композиции и способы применения соединений, например, для лечения сердечной недостаточности.



(III)

043110 B1

043110 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на настоящий патент спрашивает приоритет в соответствии с разделом 35 Кодекса законов США §119(e) по предварительной заявке на патент США 62/638,556, поданной 5 марта 2018 г., содержание которой включено в настоящий документ во всей его полноте.

Предпосылки создания изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям пирролидинона, которые являются агонистами формилпептидного рецептора 2 (FPR2) и/или агонистами формилпептидного рецептора 1 (FPR1), композициям, содержащим их, и способам их применения, например, для лечения атеросклероза, сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легкого (COPD) и связанных заболеваний.

Формилпептидный рецептор 2 (FPR2) принадлежит к небольшой группе связанных с G-белком рецепторов с семью трансмембранными доменами, которые экспрессируются во многих тканях человека, включая иммунные клетки, и, как известно, играют важную роль в защите хозяина и воспалении. FPR2 имеет значительную гомологию последовательностей с FPR1 и FPR3 (Journal of Autoimmunity 85, 2017, 64-77). В совокупности, эти рецепторы связывают ряд структурно разнообразных агонистов, включая N-формильные и неформильные пептиды, которые действуют в качестве хемоаттрактантов и активируют фагоциты. Эндогенный пептид Аннексин A1 и его N-концевые фрагменты являются примерами лигандов, которые связывают человеческие FPR1 и FPR2. Жирные кислоты, такие как эйкозаноид, липоксин A4, который принадлежит к классу малых проразрешающих липидных медиаторов (SPM), также был идентифицирован в качестве агониста FPR2 (Ye RD., et al., Pharmacol. Rev., 2009, 61, 119-61).

Сообщалось, что эндогенные проразрешающие лиганды FPR2, такие как липоксин A4 и аннексин A1, запускают широкий спектр цитоплазматических каскадов, таких как Gi-связывание, мобилизация Ca^{2+} и рекрутирование β-аррестина. (Int J Mol Sci. 2013 April; 14(4): 7193-7230). FPR2 регулирует врожденную и адаптивную иммунные системы, включая нейтрофилы, макрофаги, Т- и В-клетки. В нейтрофилах лиганды FPR2 модулируют движение, цитотоксичность и продолжительность жизни. В макрофагах агонизм FPR2 предотвращает апоптоз и усиливает эфероцитоз (Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N., J. Inflamm. Res., 2015, 8, 181-92). Инициирование разрешения воспаления за счет агонизма FPR2 отвечает за усиление антифиброзного заживления ран и возвращение поврежденной ткани к гомеостазу (Romano M., et al., Eur. J. Pharmacol., 2015, 5, 49-63).

Хроническое воспаление является частью пути патогенеза многих заболеваний человека, и стимуляция путей разрешения с помощью агонистов FPR2 может иметь как защитный, так и репаративный эффект. Ишемически-реперфузионное повреждение (I/R) является общим признаком нескольких заболеваний, связанных с высокой заболеваемостью и смертностью, таких как инфаркт миокарда и инсульт. Непродуктивное заживление ран, связанное с гибелью кардиомиоцитов и патологическим ремоделированием в результате ишемически-реперфузионного повреждения, приводит к образованию рубцов, фиброзу и прогрессирующей потере сердечной функции. Модулирование FPR2 предлагается для улучшения заживления ран миокарда после травмы и уменьшения неблагоприятного ремоделирования миокарда (Kain V., et al., J. Mol. Cell. Cardiol., 2015, 84, 24-35). Кроме того, агонисты проразрешения FPR2 в центральной нервной системе могут быть полезными терапевтическими средствами для лечения различных клинических I/R состояний, включая инсульт головного мозга (Gavins FN., Trends Pharmacol. Sci., 2010, 31, 266-76) и индуцированное I/R повреждение спинного мозга (Liu ZQ., et al., Int. J. Clin. Exp. Med., 2015, 8, 12826-33).

В дополнение к положительным эффектам нацеливания на рецептор FPR2 с помощью новых агонистов, способствующих разрешению, для терапевтического лечения I/R-индуцированного повреждения, польза этих лигандов может быть также применена к другим заболеваниям. Было обнаружено, что в сердечно-сосудистой системе рецептор FPR2 и его агонисты, способствующие разрешению, отвечают за стабилизацию и заживление атерогенных бляшек (Petri MH., et al., Cardiovasc. Res., 2015, 105, 65-74; and Fredman G., et al., Sci. Trans. Med., 2015, 7(275);275ra20). Также, было показано, что агонисты FPR2 являются полезными в доклинических моделях хронических воспалительных заболеваний человека, включая: инфекционные заболевания, псориаз, дерматит, воспалительный синдром кишечника, болезнь Крона, оккулярное воспаление, сепсис, боль, метаболические/диабетические заболевания, рак, COPD, астма и аллергические заболевания, муковисцидоз, острое повреждение и фиброз легких, ревматоидный артрит и другие заболевания суставов, болезнь Альцгеймера, фиброз почек и трансплантация органов (Romano M., et al., Eur. J. Pharmacol., 2015, 5, 49-63, Perrett, M., et al., Trends in Pharm. Sci., 2015, 36, 737-755).

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает новый пирролидинон и его аналоги, которые являются полезными в качестве агонистов FPR2, включая их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы и промежуточные соединения для получения соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению

или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Соединения по изобретению можно применять в терапии.

Соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения и/или профилактики множества заболеваний или нарушений, связанных с FPR2, таких как воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания дыхательных путей, рак, сепсис, аллергические симптомы, ретровирусная инфекция ВИЧ, нарушения кровообращения, нейровоспаление, нервные расстройства, боли, прионные заболевания, амилоидоз и иммунные нарушения. Сердечно-сосудистые заболевания выбраны из группы, состоящей из стенокардии, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, острой коронарной болезни, сердечного ятрогенного повреждения и сердечной недостаточности, включая, но без ограничения, острую сердечную недостаточность, хроническую сердечную недостаточность ишемической и неишемической природы, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HF_REF) и сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HF_PEF).

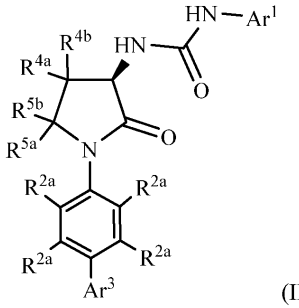
Соединения по настоящему изобретению можно применять отдельно, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или более чем одним другим агентом(ами).

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

Описание изобретения

Изобретение охватывает соединения формулы (III), которые являются агонистами формилпептидного рецептора 2 (FPR2) и/или агонистами формилпептидного рецептора 1 (FPR1), содержащие их композиции и способы их применения, например, при лечении атеросклероза, сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких (COPD), и связанных заболеваний.

Одним из аспектов изобретения является соединение формулы (III)



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1-2 R^{1a} и 1-2 R^{1b}, или 6-членный гетероарил с 1-3 атомами азота и замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b};

Ar^3 представляет собой фенил, замещенный 1-3 R^{3a}, или 5-6-членный гетероарил с 1-3 атомами азота и замещенный 1-3 R^{3a};

R^{1a} представляет собой водород или галогено;

R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси;

R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси;

R^{3a} представляет собой циано, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}алкоксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, $(R^1R^2N)C_{1-4}$алкил, R^1R^2N, C_{1-4}алкил-$C(O)(R^2)NC_{1-4}$алкил, $(C_{1-4}$алкил$)_2(O)P$, $(C_{1-4}$алкокси$)_2(O)P$, $(C_{1-4}$алкокси$)(C_{1-4}$алкил$)(O)P$, C_{1-4}алкил-SO_2 или C_{1-4}алкил-SO_2NH;

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

R^2 представляет собой водород или C_{1-4}алкил; или R^1R^2N, взятые вместе, представляют собой оксазолил или пирролидинил, и замещены 0-3 заместителями, выбранными из галогено, алкила и оксо;

R^{4a} или R^{4b} независимо представляет собой водород, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкокси или C_{1-4}гидроксилалкил; альтернативно, R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом углерода, которые они оба присоединены, образуют C_{3-6}циклоалкил; и

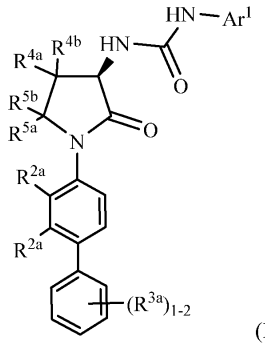
R^{5a} или R^{5b} независимо представляет собой водород, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}гидроксилалкил, C_{1-4}галогеналкокси или C_{1-4}алкоксиалкил.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где

Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1-2 R^{1a} и 1-2 R^{1b}, пиридинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}, или пиразинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; и

Ar^3 представляет собой фенил, замещенный 1-3 R^{3a}, пиразолил, замещенный 1-3 R^{3a}, пиридинил, замещенный 1-3 R^{3a}, или пиримидинил, замещенный 1-3 R^{3a}.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы (IV)



(IV)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1-2 R^{1a} и 1-2 R^{1b}, пиридинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}, или пиразинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b};

R^{1a} представляет собой водород или галогено;

R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси;

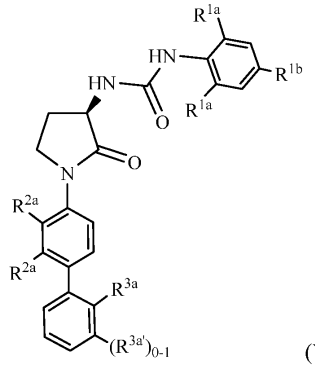
R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси;

R^{3a} представляет собой циано, галогено, C_{1-3}алкил, C_{1-3}гидроксиалкил, C_{1-3}алкоксиалкил, C_{1-3}галогеналкил, R^1R^2N, $(C_{1-3}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-3}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-3}алкокси)(C_{1-3}алкил)(O)P$, C_{1-3}алкил-SO_2 или C_{1-3}алкил-SO_2NH;

R^{4a} или R^{4b} независимо представляет собой водород, C_{1-3}алкил или C_{1-3}гидроксилалкил; альтернативно, R^{4a} и R^{4b}, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-6}циклоалкил; и

R^{5a} или R^{5b} независимо представляет собой водород, C_{1-3}алкил, C_{1-3}гидроксилалкил или C_{1-3}алкоксиалкил.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы (V)



(V)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^{1a} представляет собой водород или F;

R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси;

R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-3}алкил, C_{1-3}галогеналкил или C_{3-6}циклоалкил;

R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH; и

$R^{3a'}$ представляет собой галогено.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^{1a} представляет собой водород или F;

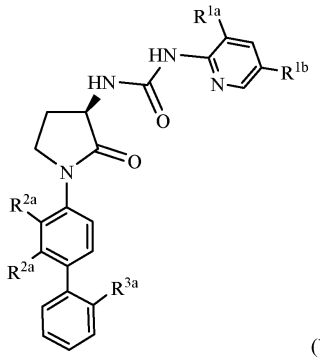
R^{1b} представляет собой F, Cl или CF_3;

R^{2a} представляет собой водород, F, Cl, изопропил, CF_3 или циклопропил;

R^{3a} представляет собой $(CH_3)_2(O)P$, $(CH_3CH_2)_2(O)P$, $(CH_3CH_2O)(CH_3)(O)P$, CH_3SO_2 или CH_3SO_2NH; и

$R^{3a'}$ представляет собой F.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы (VI)



(VI)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

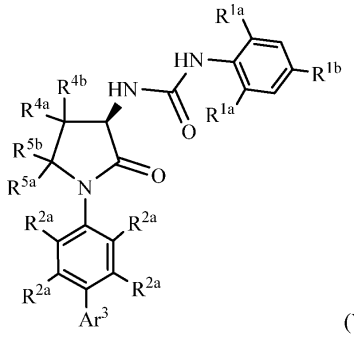
R^{1a} представляет собой водород или галогено;

R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси;

R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-3}алкил или C_{3-6}циклоалкил;

R^{3a} представляет собой $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы (VII)



(VII)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

Ar^3 представляет собой пиразолил, замещенный 1-3 R^{3a}, пиридинил, замещенный 1-3 R^{3a}, или пиримидинил, замещенный 1-3 R^{3a};

R^{1a} представляет собой водород или галогено;

R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси;

R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси;

R^{3a} представляет собой циано, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}алкоксиалкил, $(R^1R^2N)C_{1-4}$алкил, R^1R^2N-, $(C_{1-4}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-4}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-4}алкокси)(C_{1-4}алкил)(O)P$, C_{1-4}алкил-SO_2 или C_{1-4}алкил-SO_2NH;

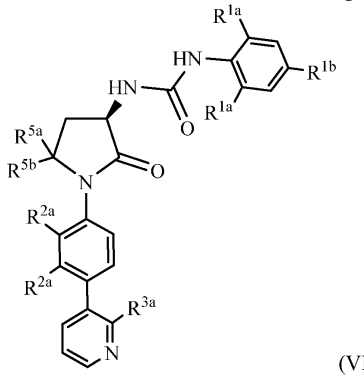
R^1 представляет собой водород или алкил;

R^2 представляет собой водород или алкил; или R^1R^2N, взятые вместе, представляют собой оксазолил или пирролидинил и замещены 0-3 заместителями, выбранными из галогено, алкила или оксо;

R^{4a} или R^{4b} независимо представляет собой водород, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкоксиалкил или C_{1-4}галогеналкокси; R^{4a} и R^{4b}, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-6}циклоалкил; и

R^{5a} или R^{5b} независимо представляет собой водород, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкоксиалкил или C_{1-4}галогеналкокси.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы (VIII)



(VIII)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^{1a} представляет собой водород или галогено;

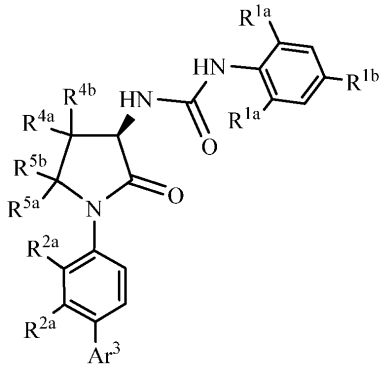
R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси;

R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-3}алкил или C_{3-6}циклоалкил;

R^{3a} представляет собой $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH; и

R^{5a} или R^{5b} независимо представляет собой водород или C_{1-2}алкил.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы (IX)



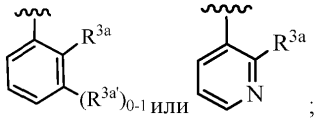
(IX)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^{1a} представляет собой водород или галогено;

R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси;

R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-2}галогеналкил, C_{1-3}алкил или C_{3-6}циклоалкил;

Ar^3 представляет собой  ;

R^{3a} представляет собой $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$ или C_{1-2}алкил-SO_2NH;

$R^{3a'}$ представляет собой галогено;

R^{4a} или R^{4b} независимо представляет собой водород, C_{1-2}алкил или C_{1-2}гидроксиалкил; или

R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-6}циклоалкил; и

R^{5a} или R^{5b} независимо представляет собой водород, C_{1-2}алкил или C_{1-2}гидроксиалкил или C_{1-2}алкоксиалкил.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы (III), (IV), (VII) или (IX), или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^{4a} представляет собой водород;

R^{4b} представляет собой водород;

R^{5a} представляет собой C_{1-2}алкил, C_{1-2}гидроксиалкил или C_{1-2}алкоксиалкил; и

R^{5b} представляет собой водород.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы (III), (IV), (VII) или (IX), или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^{4a} представляет собой C_{1-2}алкил;

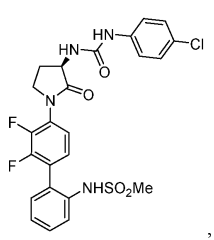
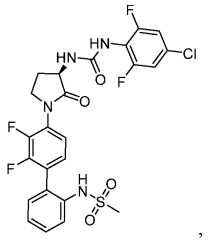
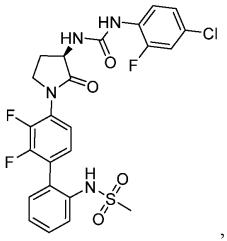
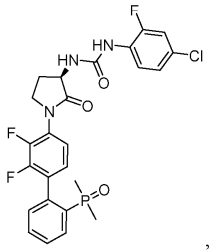
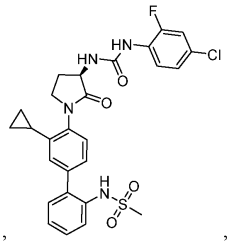
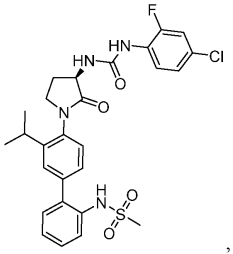
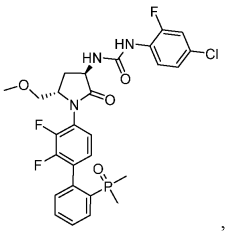
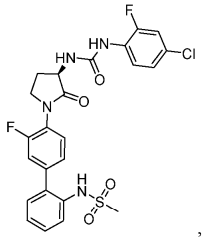
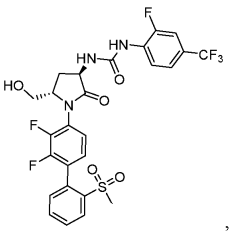
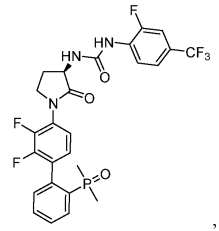
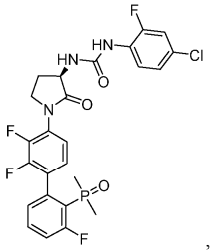
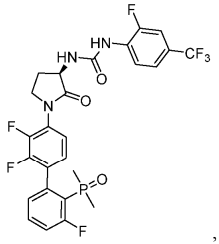
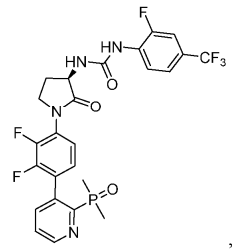
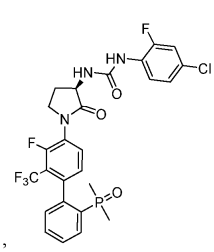
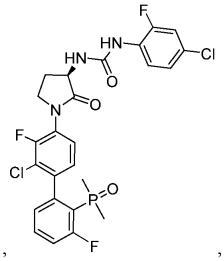
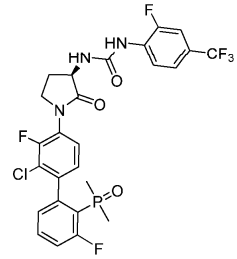
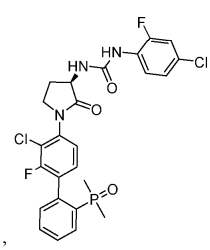
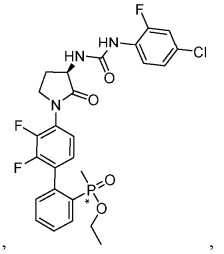
R^{4b} представляет собой C_{1-2}алкил; или

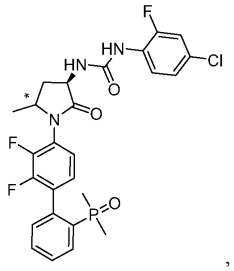
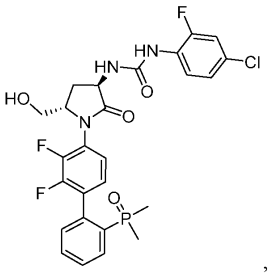
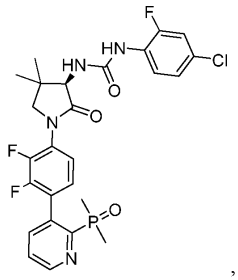
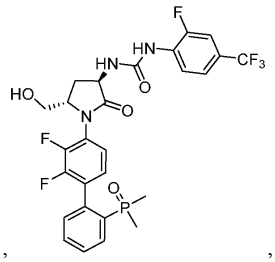
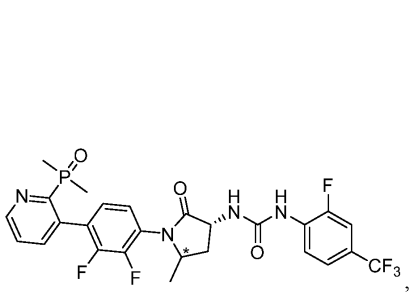
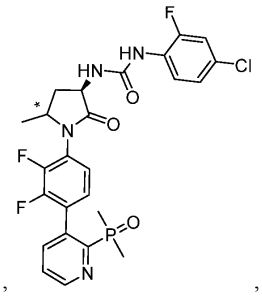
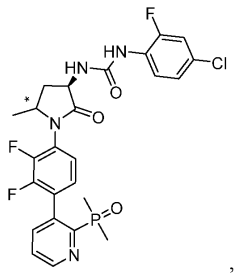
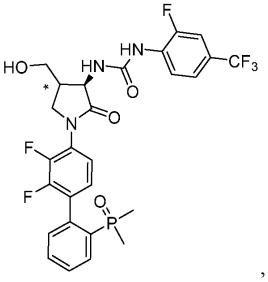
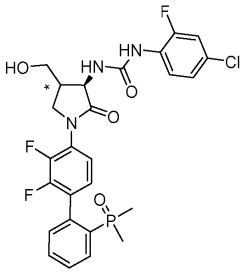
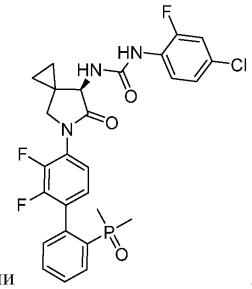
R^{4a} и R^{4b} взяты вместе с образованием циклопропила;

R^{5a} представляет собой водород; и

R^{5b} представляет собой водород.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из


,

,

,

,

,

,

,

,


или .

Для соединения формулы (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX) объем любого случая вариабельного заместителя, включая Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R^1, R^2, может быть использован независимо с объемом любого другого случая вариабельного заместителя. Таким образом, изобретение включает комбинации различных аспектов.

В одном неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} представляют собой водород; Ar^1 представляет собой фенил, пиридинил или пиразинил, каждый из которых замещен 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой фенил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых замещен 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII)

или (IX) все R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} представляют собой водород; Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиразолил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, $C_{1-2}алкил\text{-}SO_2$ или $C_{1-2}алкил\text{-}SO_2NH$.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} представляют собой водород; Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиримидинил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, $C_{1-2}алкил\text{-}SO_2$ или $C_{1-2}алкил\text{-}SO_2NH$.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} представляют собой водород; Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой фенил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых замещен 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, $C_{1-2}алкил\text{-}SO_2$ или $C_{1-2}алкил\text{-}SO_2NH$.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} представляют собой водород; Ar^1 представляет собой пиридинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, $C_{1-2}алкил\text{-}SO_2$ или $C_{1-2}алкил\text{-}SO_2NH$.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} представляют собой водород; Ar^1 представляет собой пиридинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиразолил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, $C_{1-2}алкил\text{-}SO_2$ или $C_{1-2}алкил\text{-}SO_2NH$.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} представляют собой водород; Ar^1 представляет собой пиридинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиримидинил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, $C_{1-2}алкил\text{-}SO_2$ или $C_{1-2}алкил\text{-}SO_2NH$.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} представляют собой водород; Ar^1 представляет собой пиразинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$,

C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} представляют собой водород; Ar^1 представляет собой пиразинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиразолил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} представляют собой водород; Ar^1 представляет собой пиразинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиридинил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} представляют собой водород; Ar^1 представляет собой пиразинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиримидинил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В одном неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) R^{4a} представляет собой метил, R^{4b} представляет собой метил; или R^{4a} представляет собой водород, R^{4b} представляет собой гидроксиметил; или R^{4a} и R^{4b}, взятые вместе, образуют циклопропил; R^{5a} и R^{5b} все представляют собой водород; Ar^1 представляет собой фенил, пиридинил или пиразинил, каждый из которых замещен 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой фенил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых замещен 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) R^{4a} представляет собой метил, R^{4b} представляет собой метил; или R^{4a} представляет собой водород, R^{4b} представляет собой гидроксиметил; или R^{4a} и R^{4b}, взятые вместе, образуют циклопропил; R^{5a} и R^{5b} все представляют собой водород; Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиразолил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) R^{4a} представляет собой метил, R^{4b} представляет собой метил; R^{4a} представляет собой водород, R^{4b} представляет собой гидроксиметил; или R^{4a} и R^{4b}, взятые вместе, образуют циклопропил; R^{5a} и R^{5b} все представляют собой водород; Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиримидинил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) R^{4a} представляет собой метил, R^{4b} представляет собой метил; R^{4a} представляет собой водород, R^{4b} представляет собой гидроксиметил; или R^{4a} и R^{4b}, взятые вместе, образуют циклопропил; R^{5a} и R^{5b} все представляют собой водород; Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил,

C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой фенил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых замещен 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) R^{4a} представляет собой метил, R^{4b} представляет собой метил; R^{4a} представляет собой водород, R^{4b} представляет собой гидроксиметил; или R^{4a} и R^{4b}, взятые вместе, образуют циклопропил; R^{5a} и R^{5b} все представляют собой водород; Ar^1 представляет собой пиридинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) R^{4a} представляет собой метил, R^{4b} представляет собой метил; R^{4a} представляет собой водород, R^{4b} представляет собой гидроксиметил; или R^{4a} и R^{4b}, взятые вместе, образуют циклопропил; R^{5a} и R^{5b} все представляют собой водород; Ar^1 представляет собой пиридинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиримидинил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) R^{4a} представляет собой метил, R^{4b} представляет собой метил; R^{4a} представляет собой водород, R^{4b} представляет собой гидроксиметил; или R^{4a} и R^{4b}, взятые вместе, образуют циклопропил; R^{5a} и R^{5b} все представляют собой водород; Ar^1 представляет собой пиридинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиридинил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) R^{4a} представляет собой метил, R^{4b} представляет собой метил; R^{4a} представляет собой водород, R^{4b} представляет собой гидроксиметил; или R^{4a} и R^{4b}, взятые вместе, образуют циклопропил; R^{5a} и R^{5b} все представляют собой водород; Ar^1 представляет собой пиридинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиримидинил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) R^{4a} представляет собой метил, R^{4b} представляет собой метил; R^{4a} представляет собой водород, R^{4b} представляет собой гидроксиметил; или R^{4a} и R^{4b}, взятые вместе, образуют циклопропил; R^{5a} и R^{5b} все представляют собой водород; Ar^1 представляет собой пиразинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) R^{4a} представляет собой метил, R^{4b} представляет собой метил; R^{4a} представляет собой водород, R^{4b} представляет собой гидроксиметил; или R^{4a} и R^{4b}, взятые вместе, образуют циклопропил; R^{5a} и R^{5b} все представляют собой водород; Ar^1 представляет собой пиразинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиразолил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил,

алкоксиалкил, $(C_{1-2}$алкил$)_2(O)P$, $(C_{1-2}$алкокси$)_2(O)P$, $(C_{1-2}$алкокси$)(C_{1-2}$алкил$)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) R^{4a} представляет собой метил, R^{4b} представляет собой метил; R^{4a} представляет собой водород, R^{4b} представляет собой гидроксиметил; или R^{4a} и R^{4b}, взятые вместе, образуют циклопропил; R^{5a} и R^{5b} все представляют собой водород; Ar^1 представляет собой пиразинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиридинил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}$алкил$)_2(O)P$, $(C_{1-2}$алкокси$)_2(O)P$, $(C_{1-2}$алкокси$)(C_{1-2}$алкил$)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) R^{4a} представляет собой метил, R^{4b} представляет собой метил; R^{4a} представляет собой водород, R^{4b} представляет собой гидроксиметил; или R^{4a} и R^{4b}, взятые вместе, образуют циклопропил; R^{5a} и R^{5b} все представляют собой водород; Ar^1 представляет собой пиразинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиримидинил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}$алкил$)_2(O)P$, C_{1-2}алкокси$)_2(O)P$, $(C_{1-2}$алкокси$)(C_{1-2}$алкил$)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В одном неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород; R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой метил или гидроксиметил; Ar^1 представляет собой фенил, пиридинил или пиразинил, каждый из которых замещен 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой фенил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых замещен 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}$алкил$)_2(O)P$, $(C_{1-2}$алкокси$)_2(O)P$, $(C_{1-2}$алкокси$)(C_{1-2}$алкил$)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород; R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой метил или гидроксиметил; Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиразолил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}$алкил$)_2(O)P$, $(C_{1-2}$алкокси$)_2(O)P$, $(C_{1-2}$алкокси$)(C_{1-2}$алкил$)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород; R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой метил или гидроксиметил; Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиримидинил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}$алкил$)_2(O)P$, $(C_{1-2}$алкокси$)_2(O)P$, $(C_{1-2}$алкокси$)(C_{1-2}$алкил$)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород; R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой метил или гидроксиметил; Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой фенил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых замещен 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}$алкил$)_2(O)P$, $(C_{1-2}$алкокси$)_2(O)P$, $(C_{1-2}$алкокси$)(C_{1-2}$алкил$)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород; R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой метил или гидроксиметил; Ar^1 представляет собой пиридинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или

C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород; R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой метил или гидроксиметил; Ar^1 представляет собой пиридинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиразолил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород; R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой метил или гидроксиметил; Ar^1 представляет собой пиридинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиридинил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород; R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой метил или гидроксиметил; Ar^1 представляет собой пиридинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиримидинил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород; R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой метил или гидроксиметил; Ar^1 представляет собой пиразинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород; R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой метил или гидроксиметил; Ar^1 представляет собой пиразинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиразолил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород; R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой метил или гидроксиметил; Ar^1 представляет собой пиразинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиридинил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В другом неограничивающем варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV), (VII) или (IX) все R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород; R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой метил или гидроксиметил; Ar^1 представляет собой пиразинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a}

представляет собой водород или галогено; R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-4 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси; Ar^3 представляет собой пиримидинил, замещенный 1-4 R^{3a}; R^{3a} представляет собой галогено, гидроксиалкил, алкоксиалкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

В одном предпочтительном варианте осуществления для соединения формулы (III), (IV) или (VII), или (IX) R^{4a} представляет собой метил; R^{4b} представляет собой метил; R^{4a} представляет собой водород; R^{4b} представляет собой гидроксиметил; или R^{4a} и R^{4b}, взятые вместе, образуют циклопропил; R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой метил или гидроксиметил; R^{5a} представляет собой водород; R^{5b} представляет собой водород; или R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} все представляют собой водород; Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; R^{1a} представляет собой водород или F; R^{1b} представляет собой F, Cl или CF_3; Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1-2 R^{2a}; R^{2a} представляет собой водород, F, Cl, изопропил, CF_3 CF_3, циклопропил; Ar^3 представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен 1-2 R^{3a}; R^{3a} представляет собой F, $(CH_3)_2(O)P$, $(CH_3CH_2)_2(O)P$, $(CH_3CH_2O)(CH_3)(O)P$, CH_3SO_2 или CH_3SO_2NH.

Если не указано иначе, эти термины употребляются в следующих значениях. "Алкил" означает прямую или разветвленную алкильную группу, состоящую из 1-6 атомов углерода. "Алкенил" означает прямую или разветвленную алкильную группу, состоящую из 2-6 атомов углерода, по меньшей мере, с одной двойной связью. "Алкинил" означает прямую или разветвленную алкильную группу, состоящую из 2-6 атомов углерода, по меньшей мере, с одной тройной связью. "Циклоалкил" означает моноциклическую кольцевую систему, состоящую из 3-7 атомов углерода. Термины с углеводородной группой (например, алкокси) включают прямые и разветвленные изомеры углеводородной части. "Галогено" включает фтор, хлор, бром и йод.

"Галогеналкил" и "галогеналкокси" включают все галогенированные изомеры от моногалогено до пергалогено. "Арил" означает моноциклические или бициклические ароматические углеводородные группы, содержащие 6-12 атомов углерода, или бициклическую конденсированную кольцевую систему, в которой одно или оба кольца являются ароматическими. Бициклические конденсированные кольцевые системы состоят из фенильной группы, конденсированной с четырех-семичленным ароматическим или неароматическим карбоциклическим кольцом. Типичные примеры арильных групп включают, но безограничения, фенил, инданил, инденил, нафтил и тетрагидронафтил. "Гетероарил" означает 5-7-членную моноциклическую или 8-11-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему с 1-5 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Если место присоединения связи не указано, связь может быть присоединена в любом подходящем месте, как это понимается практикующими специалистами в данной области. Комбинации заместителей и схем присоединения представляют собой только такие, которые в результате приводят к образованию стабильных соединений, как это понимается практикующими специалистами в данной области. Термины, заключенные в скобки и во множественные скобки, предназначены для четкого обозначения соотношения связей для специалистов в данной области техники. Например, термин, такой как ((R)алкил), означает алкильный заместитель, дополнительно замещенный заместителем R.

Изобретение включает все фармацевтически приемлемые солевые формы соединений. Фармацевтически приемлемыми солями являются соли, в которых противоионы не оказывают значительного влияния на физиологическую активность или токсичность соединений и как таковые действуют в качестве фармакологических эквивалентов. Эти соли могут быть получены согласно методикам, общеизвестным в органической химии, с использованием коммерчески доступных реагентов. Некоторые формы анионных солей включают ацетат, ацистрат, безилат, бромид, хлорид, цитрат, фумарат, глюкуронат, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, йодид, лактат, малеат, мезилат, нитрат, памоат, фосфат, сукцинат, сульфат, тартрат, тозилат и ксинофоат. Некоторые формы катионных солей включают аммоний, алюминий, бензатин, висмут, кальций, холин, диэтиламин, диэтаноламин, литий, магний, меглумин, 4-фенилциклогексиламин, пиперазин, калий, натрий, трометамин и цинк.

Некоторые из соединений по изобретению существуют в стереоизомерных формах, включая приведенную ниже структуру с указанным углеродом. Изобретение включает все стереоизомерные формы соединений, включая энантиомеры и диастереомеры. Способы получения и разделения стереоизомеров известны в данной области. Изобретение включает все таутомерные формы соединений. Изобретение включает атропоизомеры и вращающиеся изомеры.

Изобретение предназначено для включения всех изотопов атомов, встречающихся в соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C. Меченые изотопами соединения по изобретению, как правило, могут быть получены стандартными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными способам, описанным в настоящем документе, с использованием соответствующего меченого изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого в других случаях. Такие соединения могут иметь

множество потенциальных применений, например, в качестве стандартов и реагентов при определении биологической активности. В случае стабильных изотопов такие соединения могут благоприятно изменять биологические, фармакологические или фармакокинетические свойства.

Биологические способы.

N-формилпептидные рецепторы (FPR) представляют собой семейство рецепторов хемоаттрактантов, которые способствуют ответу лейкоцитов во время воспаления. FPR принадлежат к суперсемейству рецепторов, связанных с семью трансмембранными G-белками, и связаны с ингибирующими G-белками (Gi). Три члена семейства (FPR1, FPR2 и FPR3) были идентифицированы у людей и преимущественно обнаруживаются в миелоидных клетках с различным распределением, а также, согласно сообщениям, во многих органах и тканях. После связывания агониста FPR активируют множество физиологических путей, таких как внутриклеточная сигнальная трансдукция, мобилизация Ca^{2+} и транскрипция. Семейство взаимодействует с разнообразным набором лигандов, который включает белки, полипептиды и метаболиты жирных кислот, которые активируют как провоспалительные, так и способствующие разрешению последующие ответы. Для измерения активности соединений в этом патенте использовали анализы циклического аденозинмонофосфата (cAMP) FPR2 и FPR1.

Анализы циклического аденозинмонофосфата (cAMP) FPR2 и FPR1. Смесь форсколина (конечная концентрация 5 мкМ для FPR2 или конечная концентрация 10 мкМ для FPR1) и IBMX (конечная концентрация 200 мкМ) вносили в 384-луночные планшеты Proxiplates (Perkin-Elmer), в которые были предварительно внесены тестируемые соединения в DMSO (конечная концентрация 1%), в конечных концентрациях в диапазоне от 0,020 нМ до 100 мкМ. Клетки яичника китайского хомячка (CHO), сверхэкспрессирующие человеческие рецепторы FPR1 или FPR2, культивировали в среде F-12 (Ham), дополненной 10% Qualified FBS, 250 мкг/мл зеоцина и 300 мкг/мл гигромицина (Life Technologies). Реакции инициировали добавлением 2000 клеток FPR2 человека на лунку или 4000 клеток FPR1 человека на лунку в среде PBS Дульбекко (с кальцием и магнием) (Life Technologies), дополненной 0,1% BSA (Perkin-Elmer). Реакционные смеси инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Уровень внутриклеточного cAMP определяли с использованием набора реагентов для анализа HTRF HiRange cAMP assay reagent kit (Cisbio) в соответствии с инструкциями производителя. Растворы конъюгированных с криптатом анти-cAMP и cAMP, меченного флуорофором d2, готовили отдельно в поставляемом буфере для лизиса. После завершения реакции клетки лизировали равным объемом раствора d2-cAMP и раствора анти-cAMP. После инкубации в течение 1 ч при комнатной температуре интенсивность флуоресценции с временным разрешением измеряли с помощью Envision (Perkin-Elmer) при длине возбуждения 400 нм и двойной эмиссии при 590 нм и 665 нм. Калибровочную кривую строили с использованием внешнего стандарта cAMP в диапазоне концентраций от 1 мкМ до 0,1 пМ путем построения графика зависимости отношения интенсивности флуоресценции на длине волны испускания 665 нм к интенсивности на длине волны испускания 590 нм от концентраций cAMP. Затем определяли эффективность и активность соединения в отношении ингибирования продукции cAMP путем подгонки 4-параметрического логистического уравнения из графика зависимости уровня cAMP от концентраций соединения.

Соединения по приведенным ниже примерам тестировали в анализе FPR2 и FPR1 cAMP, описанном выше, и было обнаружено, что они обладают агонистической активностью в отношении FPR2 и/или FPR1. В табл. 1 ниже приведены значения EC_{50}, полученные в анализах FPR2 и FPR1 cAMP, измеренные для соединений по следующим примерам.

Таблица 1

Пример	hFPR2 cAMP2 EC_{50} (мкМ)	hFPR1 cAMP EC_{50} (мкМ)
1	0.00043	0.20
2	0.0042	0.36
3	0.0011	0.22
4	0.00093	1.7
5	0.00068	0.23
6	0.0010	0.19
7	0.0021	0.14
8	0.0020	0.061
9	0.0021	0.031
10	0.0022	0.13
11	0.0026	0.29
12	0.0025	0.45
13	0.0065	2.5
14	0.0072	0.60
15	0.010	1.5
16	0.012	0.12
17	0.016	4.1
18	0.020	2.1
19	0.022	0.078
20	0.024	>10
21	0.031	0.39
22	0.033	1.5
23	0.0082	0.70
24	0.022	1.4
25	0.00053	0.26
26	0.00055	0.047
27	0.00050	0.11
28	0.0098	0.55
29	0.0070	0.19
30	0.00022	0.083
31	0.0040	0.43
32	0.00091	0.25
33	0.0011	0.47
34	0.0041	0.026
35	0.0086	0.052
36	0.0047	0.069
37	0.00140	0.17
38	0.0035	0.042
39	0.00058	0.057
40	0.0046	0.050
41	0.0036	0.50
42	0.0010	0.22
43	0.0033	0.12
44	0.043	0.45
45	0.0030	0.14
46	0.0048	0.093
47	0.0028	0.064
48	0.0037	0.11
49	0.0056	3.4
50	0.014	0.64
51	0.0082	1.3
52	0.010	1.1
53	0.0078	2.7
54	0.0055	0.90

55	0.022	>10
56	0.0075	7.7
57	0.00095	1.0
58	0.0063	0.61
59	0.0017	0.14
60	0.0037	0.12
61	0.023	0.37
62	0.031	0.72
63	0.00567	4.4
64	0.0088	2.9
65	0.0012	2.6
66	0.0049	0.58
67	0.00248	1.3
68	0.00053	0.15
69	0.022	5.0
70	0.000077	0.020
71	0.0021	1.28
72	0.00061	0.054
73	0.00089	0.17
74	0.0022	0.14
75	0.0034	1.18
76	0.0041	2.1
77	0.0012	0.079
78	0.0012	0.045
79	0.039	>10
80	0.0014	0.086
81	0.00052	0.027
82	0.0025	0.78
83	0.00041	0.00099
84	0.0060	0.28
85	0.00062	0.0051
86	0.00085	0.021
87	0.0016	0.0012
88	0.0053	0.0049
89	0.0044	0.025
90	0.0051	1.4
91	0.0057	0.20
92	0.0083	0.22
93	0.012	0.78
94	0.0018	0.012
95	0.032	0.20
96	0.0029	0.075
97	0.0072	0.11
98	0.0029	0.27
99	0.00079	0.24
100	0.0020	0.092
101	0.00066	0.0011
102	0.0017	0.57
103	0.00057	0.35
104	0.0052	0.049

105	0.0069	0.071
106	0.0031	0.0035
107	0.011	0.0058
108	0.0014	0.053
109	0.00044	0.39
110	0.0011	0.64
111	0.030	0.54
112	0.00027	0.39
113	0.00039	0.59
114	0.00086	0.27
115	0.0012	0.055
116	0.00121	0.89
117	0.013	0.084
118	0.017	0.32
119	0.014	0.19
120	0.00078	0.16
121	0.00030	0.0050
122	0.00081	0.61
123	0.0015	0.24
124	0.00079	0.76
125	0.00099	0.18
126	0.012	>10
127	0.018	0.92
128	0.0010	0.024
129	0.0024	0.019
130	0.0057	3.0
131	0.0012	0.061
132	0.00048	0.028
133	0.15	>5
134	0.0025	1500
135	0.0029	720

Фармацевтические композиции и способы применения.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения различных состояний и нарушений, связанных с рецептором FPR2, таких как болезнь Бехчета, болезнь Свита, системная красная волчанка (SLE), гранулематоз Вегенера, вирусная инфекция, диабет, ампутации, рак, бактериальная инфекция, внешние физические повреждения, физические нарушения, включая облучение, сужение сосудов, анафилактические реакции, аллергические реакции, ринит, шоки (эндотоксический, геморрагический, травматический, висцеральная ишемия и циркуляторный шок), ревматоидный артрит, подагра, псориаз, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ишемия миокарда, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, травмы головного мозга, легочные заболевания, COPD, COAD, COLD, острое повреждение легкого, острый респираторный дистресс-синдром, хронический бронхит, эмфизема легкого, астма (аллергическая астма и неаллергическая астма), кистозный фиброз, фиброз почек, нефропатия, почечные гломерулярные заболевания, язвенный колит, IBD, болезнь Крона, пародонтит, боли, болезнь Альцгеймера, СПИД, увеальная глаукома, конъюнктивит, синдром Шегрена, ринит, атеросклероз, нейровоспалительные заболевания, включая рассеянный склероз, инсульт, сепсис и т.п.

Если не указано иное, следующие термины имеют указанные значения. Термин "субъект" относится к любому человеку или другим видам млекопитающих, для которых потенциально может быть полезно лечение агонистом FPR2 и/или FPR1, как это понимается практикующими специалистами в данной области. Некоторые субъекты включают человека любого возраста с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Общие факторы риска включают возраст, пол, массу тела, семейный анамнез, апноэ во сне, употребление алкоголя или табака, гиподинамию, артимию или признаки инсулинорезистентности, такие как черный акантоз, гипертензия, дислипидемия или синдром поликистозных яичников (PCOS). Термин "пациент" означает человека, подходящего для терапии, как определено практикующими врачами в данной области. "Проведение лечения" или "лечение" охватывает лечение пациента или субъекта, как этом понимается практикующими врачами в данной области. "Предупреждать" или "предупреждение" охватывает превентивное лечение (т.е. профилактику и/или снижение риска) субклинического болезненного состояния у пациента или субъекта, направленное на снижение вероятности возникновения клинического болезненного состояния, как это понимается практикующими врачами в данной области. Пациентов отбирают для превентивной терапии на основании факторов, которые, как известно, повышают риск возникновения клинического болезненного состояния по сравнению с населением в целом. "Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое является эффективным, как это понимается практикующими врачами в данной области.

Другой аспект изобретения представляет собой фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения формул (III)-(IX) в комбинации с фармацевтическим носителем.

Другой аспект изобретения представляет собой фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения формул (III)-(IX) в комбинации по меньшей мере с одним другим терапевтическим агентом и фармацевтическим носителем.

"Фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую соединение по изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к средам, общепринятым в данной области для доставки биологически активных агентов животным, в частности, млекопитающим, включая, например, адъювант, вспомогательное вещество или носитель, такие как разбавители, консерванты, наполнители, регулирующие поток агенты, дезинтегрирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подслащивающие агенты, ароматизирующие агенты, отдушки, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и диспергирующие агенты, в зависимости от способа введения и лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, хорошо известных специалистам в данной области. Они включают, но без ограничения: тип и природу составляемого активного агента; субъекта, которому должна быть введена композиция, содержащая агент; предполагаемый путь введения композиции; и целевое терапевтическое показание. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые дозированные лекарственные формы. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, при этом такие дополнительные ингредиенты включены в состав по разным причинам, например, для стабилизации активного агента, в качестве связующих и т.д., хорошо известных специалистам в данной области. Описание подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их выборе, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, Allen, L.V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012).

В частности, когда они представлены в виде единой единицы дозирования, существует возможность химического взаимодействия между комбинированными активными ингредиентами. По этой причине, когда соединение по настоящему изобретению и второй терапевтический агент объединены в единую единицу дозирования, их составляют таким образом, что хотя активные ингредиенты объединены в единую единицу дозирования, физический контакт между активными ингредиентами сведен к минимуму (т.е. уменьшен). Например, один активный ингредиент может иметь энтеросолюбильное покрытие. Путем энтеросолюбильного покрытия одного из активных ингредиентов можно не только свести к минимуму контакт между объединенными активными ингредиентами, но также можно контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте таким образом, чтобы один из этих компонентов не высвобождался в желудке, а высвобождался в кишечнике. Один из активных ингредиентов также может быть покрыт материалом, который влияет на замедленное высвобождение в желудочно-кишечном тракте, а также служит для сведения к минимуму физического контакта между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, компонент с замедленным высвобождением может быть дополнительно покрыт энтеросолюбильным покрытием, так что высвобождение этого компонента происходит только в кишечнике. Еще один подход может включать составление комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт полимером с замедленным высвобождением и/или высвобождением в кишечнике, а другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) низкой вязкости, или другими подходящими материалами, известными в данной области, для дополнительного разделения активных компонентов. Полимерное покрытие служит для образования дополнительного барьера для взаимодействия с другим компонентом.

Другой аспект изобретения представляет собой способ лечения сердечно-сосудистого заболевания, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (III).

Другой аспект изобретения представляет собой способ лечения сердечно-сосудистого заболевания, которое выбрано из группы, состоящей из стенокардии, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, острой коронарной болезни, острой сердечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности и сердечного ятрогенного повреждения.

Следует понимать, что лечение или профилактика сердечной недостаточности также может включать лечение или профилактику сердечно-сосудистого события. Лечение или профилактика, как упоминается в настоящем документе, может относиться к лечению или профилактике определенных негативных симптомов или состояний, связанных с сердечно-сосудистым событием или возникающих в результате этого. Например, лечение или профилактика могут включать уменьшение или предупреждение негативных изменений во фракции укорочения, массе сердца, массе легких, площади поперечного сечения миоцитов, сердечном фиброзе, вызванном перегрузкой давлением, индуцированного стрессом клеточном старении и/или свойствах сердечной гипертрофии, или любых их комбинаций, связанных с сердечно-сосудистым событием или возникших в результате него. Лечение может проводиться при подготовке к

сердечно-сосудистому событию или в ответ на него для смягчения негативных эффектов. Предупреждение может включать упреждающий или профилактический тип лечения для предупреждения сердечно-сосудистого события или уменьшения наступления негативных эффектов сердечно-сосудистого события.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединений формул (III)-(IX) или их фармацевтически приемлемой соли для изготовления фармацевтической композиции для лечения или профилактики сердечной недостаточности, например, сердечной недостаточности в результате гипертензии, ишемической болезни сердца, неишемической болезни сердца, воздействия кардиотоксического соединения, миокардита, болезни Кавасаки, диабета I и II типа, заболевания щитовидной железы, вирусной инфекции, гингивита, злоупотребления лекарствами, злоупотребления алкоголем, перикардита, атеросклероза, сосудистого заболевания, гипертрофической кардиомиопатии, дилатационной кардиомиопатии, инфаркта миокарда, фиброза предсердий, систолической дисфункции левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка, коронарного шунтирования, операции по имплантации кардиостимулятора, голодания, расстройства пищевого поведения, мышечных дистрофий и генетического дефекта. Предпочтительно сердечная недостаточность, подлежащая лечению, представляет собой диастолическую сердечную недостаточность, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HF_REF), сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HF_PEF), острую сердечную недостаточность и хроническую сердечную недостаточность ишемической и неишемической природы.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединений формул (III)-(IX) для лечения систолической и/или диастолической дисфункции, при этом соединение вводят в терапевтически эффективном количестве для повышения способности клеток сердечной мышцы сокращаться и расслабляться, тем самым увеличивая наполнение и опорожнение правого и левого желудочков, предпочтительно левого желудочка.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединений формул (III)-(IX) для лечения сердечной недостаточности, при этом соединение вводят в терапевтически эффективном количестве для увеличения фракции выброса в левом желудочке.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединений формул (III)-(IX) для лечения сердечной недостаточности, при этом соединение вводят в терапевтически эффективном количестве для уменьшения фиброза в сердечной ткани.

Другой аспект изобретения представляет собой способ лечения сердечного заболевания, при этом лечение проводят после инфаркта миокарда.

Другой аспект изобретения представляет собой способ лечения дерматологических заболеваний, включая, но без ограничения, розацеа, молниеносную розацеа, солнечный ожог, псориаз, связанные с менопаузой приливы, связанные с приливами жар и покраснения, связанную с приливами эритему, приливы, возникшие в результате орхиэктомиатопического дерматита, лечение покраснения и зуда от укусов насекомых, фотостарение, себорейный дерматит, акне, аллергический дерматит, телеангиэктазию (расширение ранее существовавших мелких кровеносных сосудов) лица, ангиоэктазию, ринофиму (гипертрофию носа с фолликулярной дилатацией), кожные высыпания, похожие на угревую сыпь (могут сочиться или покрываться коркой), ощущение жжения или покалывания, эритему кожи, кожную гиперактивность с расширением кровеносных сосудов кожи, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, местный зуд и дискомфорт, связанный с геморроем, геморрой, малую многоформную эритему, большую многоформную эритему, узловатую эритему, отечность глаз, крапивницу, зуд, геморрагическую сыпь, варикозное расширение вен, контактный дерматит, атопический дерматит, нуммулярный дерматит, генерализованный эксфолиативный дерматит, застойный дерматит, простой хронический лишай, периоральный дерматит, псевдофолликулит зоны роста бороды, кольцевидную гранулему, актинический кератоз, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, экзему, заживление кожных ран, гипертрофические рубцы, келоиды, ожоги, розацеа, атопический дерматит, угри, псориаз, себорейный дерматит, актинический кератоз, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, меланому, вирусные бородавки, фотостарение, фотоповреждение, меланодермию, поствоспалительную гиперпигментацию, другие нарушения пигментации и алопецию (рубцовые и нерубцовые формы). Ожидается, что приведенные ниже соединения будут иметь терапевтические эффекты во многих различных типах кожных заболеваний, но были показаны путем демонстрации активности в отношении ускоренного заживления ран.

Другой аспект изобретения представляет собой способ лечения сердечного заболевания, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (III) в сочетании с другими терапевтическими агентами.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить любыми подходящими способами, например, перорально в виде таблеток, капсул (каждая из которых включает составы с замедленным высвобождением или длительным высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии (включая наносуспензии, микросуспензии, высушенные распылением дисперсии), сиропы и эмульсии; сублингвально; буккально; парентерально, например, путем подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутригрудной инъекции, или с помощью методов инфузии (например, в виде стерильных вод-

ных или неводных растворов или суспензий для инъекций); назально, включая введение на носовые перегородки, например, с помощью ингаляционного спрея; местно, например, в форме крема или мази; или ректально, например, в форме суппозиториев. Их можно вводить по отдельности, но обычно их вводят с фармацевтическим носителем, выбранным исходя из выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Режим дозирования соединений по настоящему изобретению, конечно, будет варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента, а также способа и пути его введения; вида, возраста, пола, здоровья, медицинского показания и массы тела реципиента; характера и степени выраженности симптомов; вида сопутствующего лечения; частоты лечения; пути введения, функция почек и печени пациента, и желаемого эффекта.

В качестве общего руководства ежедневная пероральная доза каждого активного ингредиента, при использовании для достижения указанных эффектов, будет находиться в диапазоне примерно 0,01-5000 мг в день, предпочтительно примерно 0,1-1000 мг в день и наиболее предпочтительно примерно 0,01-250 мг в день. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне примерно 0,01-10 мг/кг/мин во время инфузии с постоянной скоростью. Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде однократной суточной дозы или общую суточную дозу можно вводить в виде разделенных доз два, три или четыре раза в день.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от около 1 миллиграмм до около 2000 миллиграмм активного ингредиента на единицу дозирования. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент обычно будет присутствовать в количестве около 0,1-95% по массе от общей массы композиции. Типичная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Смесь пропускают через сито 60 меш и упаковывают в желатиновую капсулу №1. Типичный препарат для инъекций получают путем асептического помещения по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению (250 мг) во флакон, асептической сушки вымораживанием и герметизации. Для применения содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического раствора, чтобы получить препарат для инъекций.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими подходящими терапевтическими средствами, полезными для лечения вышеупомянутых заболеваний или нарушений, включая: антиатеросклеротические агенты, антидислипидемические агенты, антидиабетические агенты, антигипергликемические агенты, антигиперинсулинемические агенты, антитромботические агенты, антиретинопатические агенты, антинейропатические агенты, антинефропатические агенты, противоишемические агенты, антигипертензивные агенты, агенты против ожирения, антигиперлипидемические агенты, антигипертриглицеридемические агенты, антигиперхолестеринемические агенты, антирестенотические агенты, антипанкреатические агенты, гиполипидемические агенты, аноректические агенты, улучшающие память агенты, агенты против деменции, способствующие познанию агенты, подавляющие аппетит агенты, агенты для лечения сердечной недостаточности, агенты для лечения заболеваний периферических артерий, агенты для лечения злокачественных опухолей и противовоспалительные агенты.

Соединения по настоящему изобретению можно применять по меньшей мере с одним из следующих агентов против сердечной недостаточности, выбранных из петлевых диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокаторов рецепторов ангиотензина II (ARB), ингибиторов рецептора ангиотензина-неприлизина (ARNI), бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, доноров нитроксила, агонистов RXFP1, агонистов APJ и кардиотонических агентов. Эти агенты включают, но безограничения, фуросемид, буметанид, торсемид, сакубитриал-валсартан, тиазидные диуретики, каптоприл, эналаприл, лизиноприл, карведилол, метопролол, бисопролол, серелаксин, спиронолактон, эплеренон, ивабрадин, кандесартан,эпросартан, ирбестараин, лосартан, олмесартан, телмисартан и валсартан.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации по меньшей мере с одним из следующих терапевтических агентов при лечении атеросклероза: антигиперлипидемические агенты, агенты, повышающие уровень HDL в плазме, антигиперхолестеринемические агенты, ингибиторы биосинтеза холестерина (такие как ингибиторы HMG-CoA-редуктазы), агонист LXR, пробукол, ралоксифен, никотиновая кислота, ниацинамид, ингибиторы абсорбции холестерина, секвестранты желчных кислот (например, анионообменные смолы или четвертичные амины (например, холестирамин или колестипол)), индукторы рецепторов липопротеинов низкой плотности, клофибрат, фенофибрат, бензофибрат, ципрофибрат, гемфибризол, витамин B_6, витамин B_{12}, витамины-антиоксиданты, β-блокаторы, противодиабетические агенты, антагонисты ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы агрегации тромбоцитов, антагонисты рецепторов фибриногена, аспирин и производные фиброевой кислоты.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации по меньшей мере с одним из следующих терапевтических агентов в лечении ингибитора биосинтеза холестерина, в частности, ингибитора HMG-CoA-редуктазы. Примеры подходящих ингибиторов HMG-CoA-редуктазы включают, но без ограничения, ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин и розувастатин.

Соединения по изобретению можно применять в комбинации по меньшей мере с одним из следующих антидиабетических агентов в зависимости от желаемой таргетной терапии. Исследования показывают, что модуляция диабета и гиперлипидемии может быть дополнительно улучшена путем добавления второго агента к терапевтическому режиму. Примеры антидиабетических агентов включают, но без ограничения, сульфонилмочевины (такие как хлорпропамид, толбутамид, ацетогексамид, толазамид, глибурид, гликлазид, глиназа, глимепирид и глипизид), бигуаниды (такие как метформин), тиазолидиндионы (такие как пиоглитазон, пиоглитазон, троглитазон и розиглитазон) и родственные сенсибилизаторы инсулина, такие как селективные и неселективные активаторы PPARα, PPARβ и PPARγ; дегидроэпиандростерон (также называемый как DHEA или его конъюгированный сульфатный эфир, DHEA-SO_4); антиглюкокортикоиды; ингибиторы TNFα; ингибитор дипептидилпептидазы IV (DPP4) (такой как ситаглиптин, саксаглиптин), агонисты или аналоги GLP-1 (такие как экзенатид), ингибиторы α-глюкозидазы (такие как акарбоза, миглитол и воглибоза), прамлинтид (синтетический аналог гормона амилина человека), другие стимуляторы секреции инсулина (такие как репаглинид, гликвидон и натеглинид), инсулин, а также терапевтические агенты, описанные выше для лечения атеросклероза.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации по меньшей мере с одним из следующих агентов против ожирения, выбранных из фенилпропаноламина, фентермина, диэтилпропиона, мазиндола, фенфлурамина, дексфенфлурамина, фентирамина, агонистов β3-адренорецепторов; сибутрамина, ингибиторов желудочно-кишечной липазы (таких как орлистат) и лептинов. Другие агенты, используемые для лечения ожирения или связанных с ожирением нарушений, включают нейропептид Y, энтеростатин, холецитокинин, бомбезин, амилин, H3-гистаминовые рецепторы, модуляторы дофаминовых рецепторов D2, меланоцит-стимулирующий гормон, фактор высвобождения кортикотропина, галанин и гамма-аминомасляную кислоту (GABA).

Соединения по настоящему изобретению также можно применять в качестве стандартных или эталонных соединений, например, в качестве стандарта качества или контроля, в тестах или анализах с участием FPR2. Такие соединения могут быть предоставлены в коммерческом наборе, например, для применения в фармацевтической исследовании, связанном с активностью FPR2. Например, соединение по настоящему изобретению можно применять в качестве эталона в анализе для сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это должно гарантировать экспериментатору правильность проведения анализа и предоставить основу для сравнения, особенно если тестируемое соединение является производным эталонного соединения. При разработке новых анализов или протоколов соединения по настоящему изобретению можно применять для тестирования их эффективности. Соединения по настоящему изобретению также можно применять в диагностических анализах с участием FPR2.

Настоящее изобретение также включает готовое изделие. Используемое в настоящем документе понятие "готовое изделие" включает, но без ограничения, наборы и упаковки. Готовое изделие по настоящему изобретению содержит: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, расположенную внутри первого контейнера, при этом композиция содержит первый терапевтический агент, представляющий собой соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) листок-вкладыш, в котором указано, что фармацевтическую композицию можно применять для лечения дислипидемий и их последствий. В другом варианте осуществления во вкладыше к упаковке указано, что фармацевтическую композицию можно применять в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим агентом для лечения дислипидемий и их последствий. Изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, при этом компоненты (a) и (b) расположены внутри второго контейнера, и компонент (c) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Расположение внутри первого и второго контейнеров означает, что соответствующий контейнер удерживает предмет в своих границах. Первый контейнер представляет собой емкость, используемую для хранения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть использован для изготовления, хранения, транспортировки и/или индивидуальной/оптовой продажи.

Первый контейнер предназначен для содержания бутылки, баночки, флакона, колбы, шприца, тюбика (например, для препарата в виде крема) или любого другого контейнера, используемого для изготовления, содержания, хранения или распространения фармацевтического продукта. Второй контейнер используется для размещения первого контейнера и необязательно вкладыша в упаковку. Примеры второго контейнера включают, но без ограничения, коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, картонные коробки, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), пакетики-саше и мешки. Вкладыш в упаковку может быть физически прикреплен к внешней стороне первого контейнера с помощью ленты, клея, скоб или другого метода прикрепления, либо он может находиться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств прикрепления к первому контейнеру. В качестве альтернативы вкладыш в упаковку находится снаружи второго контейнера. При размещении на внешней стороне второго контейнера предпочтительно, чтобы вкладыш в упаковку был физически прикреплен с помощью ленты, клея, скоб или другого метода прикрепления. В качестве альтернативы, он может находиться рядом со вторым контейнером или касаться его внешней стороны без физического прикрепления.

Вкладыш в упаковку представляет собой этикетку, бирку, маркер и т.д., на которой приводится информация, относящаяся к фармацевтической композиции, расположенной внутри первого контейнера. Приводимая информация обычно определяется регулирующим органом, контролирующим территорию, где будет продаваться готовое изделие (например, Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США). Предпочтительно на вкладыше в упаковку конкретно указаны показания, для которых одобрена фармацевтическая композиция. Вкладыш в упаковку может быть изготовлен из любого материала, на котором человек может прочитать информацию, содержащуюся в нем или на нем. Предпочтительно вкладыш в упаковку представляет собой пригодный для печати материал (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу с клейкой основой или пластик и т.д.), на котором сформирована желаемая информация (например, напечатана или нанесена).

Химические способы

Используемые в настоящем документе сокращения определены следующим образом: "1x" означает однократно, "2x" означает двукратно, "3x" означает трехкратно, "°C" означает градусы Цельсия, "водн" означает водный, "кол" означает колонка, "экв" означает эквивалент или эквиваленты, "г" означает грамм или граммы, "мг" означает миллиграмм или миллиграммы, "л" означает литр или литры, "мл" означает миллилитр или миллилитры, "мкл" означает микролитр или микролитры, "N" означает нормальный, "M" означает молярный, "нM" означает наномолярный, "моль" означает моль или моли, "ммоль" означает миллимоль или миллимоли, "мин" означает минута или минуты, "ч" означает час или часы, "rt" означает комнатная температура, "RT" означает время удерживания, "ON" означает в течение ночи, "атм" означает атмосферы, "psi" означает фунты на квадратный дюйм, "конц." означает концентрат, "aq" означает "водный", "sat" или "sat'd" означает насыщенный, "MW" означает молекулярную массу, "mw" или "μwave" означает микроволну, "mp" означает температуру плавления, "Wt" означает массу, "MS" или "Mass Spec" означает масс-спектрометрию, "ESI" означает масс-спектроскопию с ионизацией электрораспылением, "HR" означает высокое разрешение, "HRMS" означает масс-спектрометрию высокого разрешения, "LCMS" означает масс-спектрометрию с жидкостной хроматографией, "HPLC" означает жидкостную хроматографию высокого давления, "RP HPLC" означает HPLC с обращенной фазой, "TLC" или "tlc" означает тонкослойную хроматографию, "NMR" означает спектроскопию ядерного магнитного резонанса, "nOe" означает спектроскопию с ядерным эффектом Оверхаузера, "^{1}H" означает протон, "δ" означает дельта, "s" означает синглет, "d" означает дублет, "t" означает триплет, "q" означает квартет, "m" означает мультиплет, "br" означает широкий, "Hz" означает герцы, "α", "β", "R", "S", "E" и "Z" представляют стереохимические обозначения, знакомые для специалиста в данной области.

Ac	уксусный
AcOH	уксусная кислота
Acn (or MeCN)	ацетонитрил
BINAP	2,2′-бис(дифенилфосфино)-1,1′-бинафтил
BISPIN	бис(пинаколато)дибор
Bn	бензил
Boc	*трет*-бутил карбонил
Boc_2O	ди-*трет*-бутил дикарбонат
Bu	бутил
dba as in ($Pd_2(dba)_3$)	дибензилиденацетон
DCM	дихлорметан
DEAD	диэтил азодикарбоксилат
DIAD	диизопропил азодикарбоксилат
DIEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин

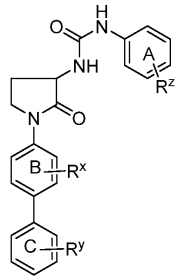
DME	диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
dppf	1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен
Et	этил
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
HATU	2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат
HBTU	2-(1*H*-Бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат
i-Bu	изобутил
i-Pr	изопропил
LAH	литийалюминийгидрид
Me	метил
MeOH	метанол
NBS	N-бромсукцинимид
NMM	*N*-метилморфолин
NMP	N-метилпирролидон
Pet	петролеум
Ph	фенил
Pr	пропил
rt	комнатная температура
t-Bu	*трет*-бутил
TBDMS-Cl	*t*-бутилдиметилхлорсилан
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
Ts	тозил
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Раскрытые соединения могут быть получены различными способами, известными в данной области, включая способы, указанные на следующих схемах и в разделе конкретных вариантов осуществления. Нумерация структур и нумерация переменных, показанные на схемах синтеза, отличаются от нумерации структур или переменных в формуле изобретения или остальной части описания, и их не следует с ней путать. Переменные на схемах предназначены только для иллюстрации того, как получить некоторые соединения по данному изобретению.

Раскрытие не ограничивается приведенными выше иллюстративными примерами, и эти примеры следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные и не ограничивающие, и поэтому предполагается, что все изменения, которые подпадают под смысл и диапазон эквивалентности формулы изобретения, должны быть включены в ее объеме.

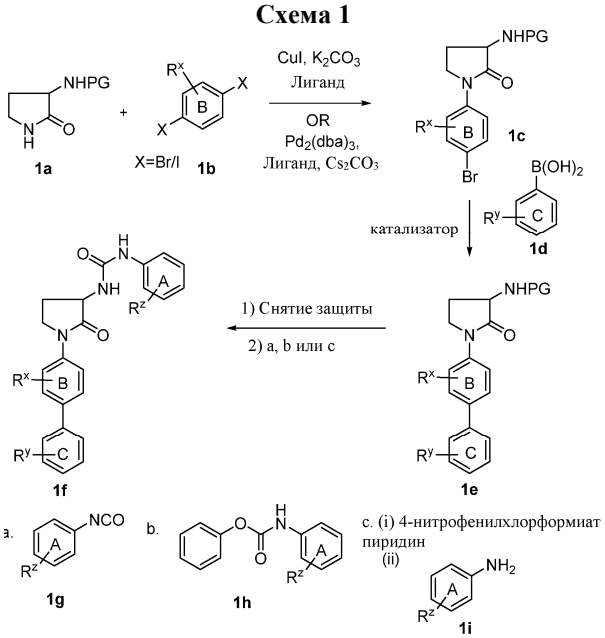
При планировании любого пути синтеза в этой области необходимо учитывать выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в этом изобретении. Авторитетным источником, в котором описано множество альтернатив для обученного практикующего специалиста, является Greene, T.W. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007)).

Соединения, имеющие общую формулу (III), где A, B, C, R^x, R^y и R^z определены выше как Ar^1, Ar^2 и Ar^3, $(R^{2a})_{1-4}$, $(R^{3a})_{1-4}$ и $(R^{1a})_{1-2}$, $(R^{1b})_{1-2}$, соответственно, могут быть получены по одной или более схемам синтеза.



Соединения 1-арилпирролидинона по настоящему изобретению, в которых кольца A, B и C представляют собой замещенные фенильные кольца, могут быть получены с помощью общего способа, показанного на схеме 1, начиная с надлежащим образом защищенного 3-аминопирролидин-2-она 1a, где PG представляет собой защитную группу, такую Boc или Cbz. 1a может быть получен способами, известными специалистам в данной области. Катализируемое медью или Pd сочетание 1a с замещенным йодбензолом или бромбензолом 1b, или другим подходящим галогенарильным или гетероарильным соединением в подходящем растворителе, таком как бутанол или диоксан, или толуол, в присутствии основания, такого как карбонат калия или карбонат цезия, и подходящего лиганда, такого как N,N'-диметилэтилендиамин или ксантофос (xanthphos), может обеспечить получение 1-фенилпирролидинонов 1c. Дополнительные способы этого превращения включают другие варианты катализируемого медью амидирования по Ульману, Голдбергу и Бухвальду, или катализируемого Pd амидирования по Бухвальду в зависимости от природы кольца B, с использованием способов, известных специалистам в данной области для этих типов сочетаний (см. например, Yin & Buchwald Organic Lett. 2000, 2, 1101; Klapers et al. JACS, 2001, 123, 7727; Klapars et al. JACS, 2002, 124, 7421; Yin & Buchwald JACS. 2002, 124, 6043; Kiyomor, Madoux & Buchwald, Tet. Lett., 1999, 40, 2657). Последующее катализируемое палладием сочетание 1c с надлежащим образом замещенной фенилбороновой кислотой 1d или аналогичным боронатным или трифторборатным реагентом может обеспечить получение биарильного соединения 1e. Удаление защитной группы Boc или Cbz с 1e с последующей конденсацией полученного свободного амина с подходящим образом замещенным фенилизоцианатом 1g или фенилкарбаматом 1h может обеспечить получение мочевин 1f. Подходящие изоцианаты или 4-нитрофенилкарбаматы являются либо коммерчески доступными, либо могут быть легко получены из соответствующего анилина с помощью способов, известных специалисту в данной области. Альтернативно, мочевины 1f могут быть получены путем обработки промежуточного 3-аминопирролидинона со снятой защитой 4-нитрофенилхлорформиатом с образованием карбамата с последующей конденсацией с соответствующим образом замещенным анилином 1j. Специалисту в данной области также будет понятно, что дополнительные соединения по настоящему изобретению, в которых кольца A, B или C представляют собой гетероарильные кольца, такие как пиридин, пиримидин, тиазол и т.д., также могут быть получены с использованием способов, описанных на схеме 1, путем замены 1b подходящим гетероарилйодидом или бромидом, 1d гетероарилбороновой кислотой или боронатом, и 1e гетероариламином, изоцианатом или п-нитрофенилкарбаматом. Рацемические соединения разделяли с использованием хиральной HPLC или SFC для получения отдельных энантиомеров.

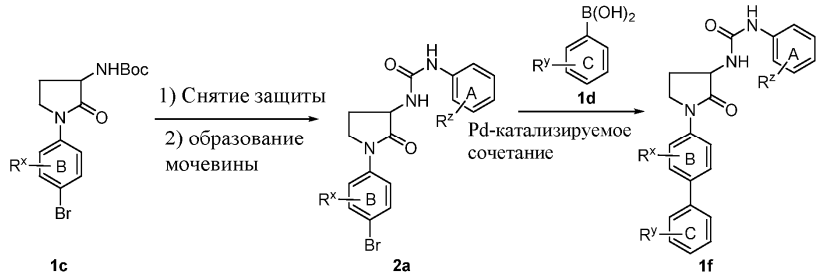
Схема 1



Альтернативно, как описано на схеме 2, соединения по данному изобретению могут быть получены из промежуточного соединения 1c, сначала путем снятия защиты с амина и образования связи мочевины

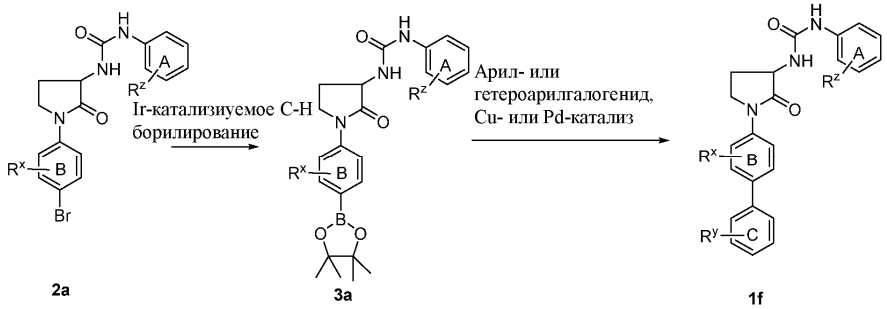
с кольцом A, используя условия, описанные выше для превращения 1e в 1f, с получением соединений 2a. Затем соединение 2a может быть подвергнуто реакции сочетания с подходящей бороновой кислотой или боронатом в условиях Pd-катализа, как показано на схеме 1 для превращения 1c в 1e. Рацемические соединения могут быть разделены с использованием хиральной HPLC или SFC с получением единичных энантиомеров.

Схема 2



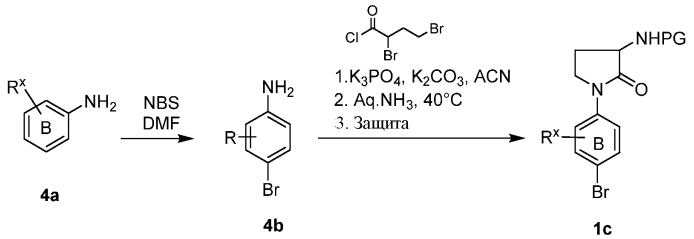
Кроме того, как показано на схеме 3, соединения по настоящему изобретению могут быть получены из промежуточного соединения 2a путем превращения в боронат 3a с использованием катализируемого иридием/Pd C-H борилирования в соответствии с методами Сузуки и Мияуры с последующим сочетанием полученных соединений пинаколатобора с арил- или гетероарилгалогенидами с использованием процессов, катализируемых палладием или медью, с получением соединений 1f. Рацемические соединения могут быть разделены с использованием хиральной HPLC или SFC с получением единичных энантиомеров.

Схема 3



Альтернативно, как описано на схеме 4, соединения по данному изобретению могут быть получены путем бромирования амина 4a с получением промежуточного соединения 4b. Последующее сочетание амида с 2,4-дибром-бутирилхлоридом в основных условиях, таких как фосфат калия в ацетонитриле, с последующим замыканием кольца, опосредованным водным раствором аммиака, может обеспечить получение лактама 1c. Промежуточное соединение 1c может быть превращено в конечные продукты, используя реакции, показанные на схемах 1-3. Рацемические соединения могут быть разделены с помощью хиральной HPLC или SFC с получением единичных энантиомеров.

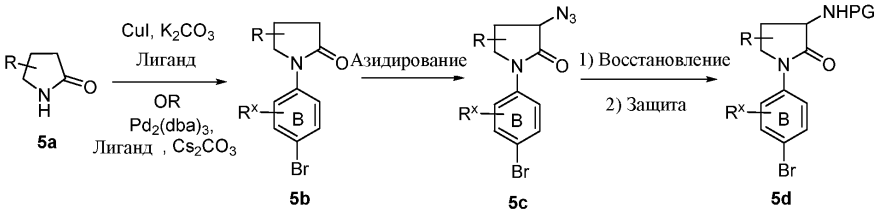
Схема 4



Как описано на схеме 5, соединения по данному изобретению с замещенными лактамами могут быть получены из промежуточного соединения 5a. Катализируемое медью или Pd сочетание 5a с замещенным йодбензолом или бромбензолом 1b, или другим подходящим галогенарильным или галогенгетероарильным соединением в подходящем растворителе, таком как бутанол, диоксан или толуол, в присутствии основания, такого как карбонат калия или карбонат цезия, и подходящего лиганда, такого как N,N'-диметилэтилендиамин или Xanthphos, может обеспечить получение 1-фенилпирролидинонов 5b. Дополнительные способы этого превращения включают другие варианты катализируемого медью амидирования по Ульману и Бухвальду, или катализируемого Pd амидирования по Бухвальду, в зависимости от природы кольца B, с использованием способов, известных специалистам в данной области для этих типов сочетаний. Последующее получение енолата лития лактама и обработка азидом, таким как тризилазид, может дать промежуточное соединение 5c (см., например, J. Org. Chem. 2003, 68, 7219-7233). Восстановление азида до амина с последующей защитой амина может дать промежуточное соединение 5d. Химия, описанная в предыдущих схемах, может быть использована для превращения этого промежуточ-

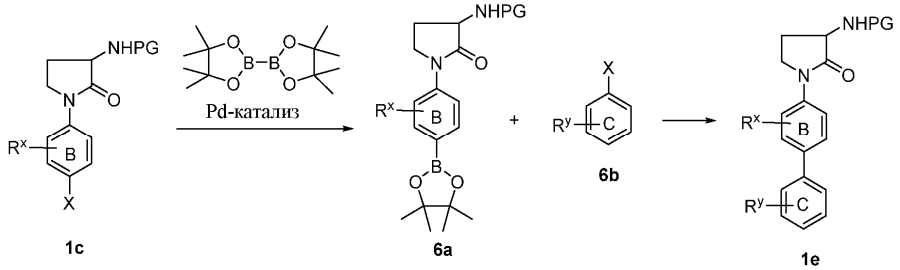
ного продукта в соединения, заявленные в этом патенте. Рацемические соединения могут быть разделены с помощью хиральной HPLC или SFC с получением единичных энантиомеров.

Схема 5



Соединения по настоящему изобретению также может быть синтезировано с использованием пути, показанного на схеме 6. Катализируемое палладием борилирование промежуточного соединения 1c дает промежуточное соединение 6a. Опосредованное палладием сочетание надлежащим образом замещенных арилгалогенидов, таких как 6b, может обеспечить получение биариллактама 1e. Химия, описанная в предыдущих схемах, может быть использована для превращения этого промежуточного продукта в соединения, заявленные в этом патенте. Рацемические соединения могут быть разделены с использованием хиральной HPLC или SFC с получением единичных энантиомеров.

Схема 6



Другие признаки изобретения станут очевидными в ходе следующего далее описания иллюстративных вариантов осуществления, которые представлены для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения.

В иллюстративных примерах использовали следующие методы, за исключением случаев, когда указано иное. Очистку промежуточных продуктов и конечных продуктов проводили с помощью хроматографии с нормальной или обращенной фазой. Нормально-фазовую хроматографию проводили с использованием предварительно упакованных SiO_2 картриджей, элюируя либо градиентами гексанов и этилацетата, либо DCM и MeOH, если не указано иное. Препаративную HPLC с обращенной фазой проводили с использованием колонок C18 с УФ детекцией при 220 нм или детекцией препаративной LCMS, элюируя градиентами Растворителя A (90% воды, 10% MeOH, 0,1% TFA) и Растворителя B (10% воды, 90% MeOH, 0,1% TFA) или градиентами Растворителя A (95% воды, 5% ACN, 0,1% TFA) и Растворителя B (5% воды, 95% ACN, 0,1% TFA), или градиентами Растворителя A (95% воды, 2% ACN, 0,1% HCOOH) и Растворителя B (98% ACN, 2% воды, 0,1% HCOOH) или градиентами Растворителя A (95% воды, 5% ACN, 10 мМ NH_4OAc) и Растворителя B (98% ACN, 2% воды, 10 мМ NH_4OAc), или градиентами Растворителя A (98% воды, 2% ACN, 0,1% NH_4OH) и растворителя B (98% ACN, 2% воды, 0,1% NH_4OH).

Методы LC/MS, используемые для характеристики соединений по примерам. Аналитическую HPLC/MS с обращенной фазой выполняли на системе Waters Acquity, соединенной с масс-спектрометром MICROMASS® ZQ.

Метод A: линейный градиент 0-100% B в течение 3 мин, время удерживания 0,75 мин при 100% B;

УФ-визуализация при 220 нм;

колонка: Waters BEH C18 2,1×50 мм;

скорость потока: 1,0 мл/мин;

Растворитель A: 0,1% TFA, 95% воды, 5% Acn;

Растворитель B: 0,1% TFA, 5% воды, 95% Acn.

Метод B: линейный градиент 0-100% B в течение 3 мин, время удерживания 0,75 мин при 100% B;

УФ-визуализация при 220 нм;

колонка: Waters BEH C18 2,1×50 мм;

скорость потока: 1,0 мл/мин;

Растворитель A: 10 мМ ацетат аммония, 95% воды, 5% Acn;

Растворитель B: 10 мМ ацетат аммония, 5% воды, 95% Acn.

Аналитическая HPLC: методы, используемые для характеристики соединений по примерам.

Метод C: Ascentis Express C18, 2,1×50 мм, частицы 2,7 мкм; Растворитель A: 95% воды, 5% Acn, 0,05% TFA; Растворитель B: 95% Acn, 5% воды, 0,1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% B в течение 3 мин, затем 1-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 1,1 мл/мин.

Метод D: Ascentis Express C18, 2,1×50 мм, частицы 2,7 мкм; Растворитель A: 95% воды, 5% Acn с 10 мМ ацетатом аммония; Растворитель B: 95% Acn, 5% воды с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% B в течение 3 мин, затем 1-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 1,1 мл/мин.

Метод E: Колонка-Kinetex C18, 75×3 мм, частицы 2,6 мкм; Растворитель A: 98% воды, 2% Acn с 10 мМ ацетатом аммония; Растворитель B: 98% Acn, 2% воды с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 25°C; градиент: 20-100% B в течение 4 мин, затем 0,6-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 1,0 мл/мин; затем градиент: 100-20% B в течение 0,4 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин, УФ 220 нм.

SFC и методы определения хиральной чистоты

Метод I: Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм, частицы 5,0 мкм; %CO_2: 60%, %сорастворителя: 40% {0,2% DEA IN IPA:Acn (1:1)}, общая скорость потока: 4,0 г/мин, противодавление: 100 бар, температура: 25°C, УФ: 218 нм.

Метод II: Chiralpak OD-H, 250×4,6 мм, частицы 5,0 мкм; %CO_2: 60%, %сорастворителя: 40% {0,2% DEA IN IPA:Acn (1:1)}, общая скорость потока: 4,0 г/мин, противодавление: 104 бар, температура: 24,9°C, УФ: 287 нм.

Метод III: Chiralpak OJ-H, 250×4,6 мм, частицы 5,0 мкм; %CO_2: 60%, % сорастворителя: 30% (0,3% DEA в метаноле), общая скорость потока: 4,0 г/мин, противодавление: 101 бар, температура: 23,6°C, УФ: 272 нм.

Метод IV: Chiralpak AS-H, 250×4,6 мм, частицы 5,0 мкм; %CO_2: 60%, % сорастворителя: 40% (0,3% DEA в метаноле), общая скорость потока: 4,0 г/мин, противодавление: 102 бара, температура: 25,4°C, УФ: 272 нм.

Метод V: Chiralcel OJ-H, 250×4,6 мм, частицы 5,0 мкм; %CO_2: 60%, % сорастворителя: 40% (0,2% DEA в метаноле), общая скорость потока: 4,0 г/мин, противодавление: 102 бара, температура: 24,6°C, УФ: 272 нм.

Метод VI: Luxcellulose-2, 250×4,6 мм, частицы 5,0 мкм; %CO_2: 60%, % сорастворителя: 35% (0,2% DEA в метаноле), общая скорость потока: 3,0 г/мин, противодавление: 101 бар, температура: 23,6°C, УФ: 260 нм.

Метод VII: Chiralcel AS-H, 250×4,6 мм, частицы 5,0 мкм; %CO_2: 60%, % сорастворителя: 40% (0,2% DEA в метаноле), общая скорость потока: 4,0 г/мин, противодавление: 101 бар, температура: 24,4°C, УФ: 270 нм.

Метод VIII: Chiralpak IC, 250×4,6 мм, частицы 5,0 мкм; %CO_2: 60%, % сорастворителя: 40% (0,2% DEA в метаноле), общая скорость потока: 4,0 г/мин, противодавление: 101 бар, температура: 24,4°C, УФ: 270 нм.

Метод IX: Колонка: chiralpak IF (250×4,6 мм), 5 микрон, подвижная фаза: 0,2% DEA в этаноле, скорость потока: 1,0 мл/мин.

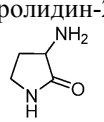
Метод X: Колонка: LUX AMYLOSE 2 (250×4,6 мм), 5 микрон, подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси н-гексан:этанол: 5:95, скорость потока: 1,0 мл/мин.

Метод XI: Колонка: CHIRALCEL OD-H (250×4,6 мм), 5 микрон, подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси н-гексан:этанол: 70:30, скорость потока: 1,0 мл/мин.

Метод XII: Колонка: CHIRAL PAK ID (250×4,6 мм), 5 микрон, подвижная фаза: 0,1% DEA в метаноле, скорость потока: 1,0 мл/мин.

ЯМР использовали для характеристики соединений по примерам. Спектры ^{1}H ЯМР получали с помощью спектрометров с преобразованием Фурье Bruker или JEOL®, работающих на следующих частотах: ^{1}H ЯМР: 400 МГц (Bruker или JEOL®) или 500 МГц (Bruker или JEOL®). ^{13}C ЯМР: 100 МГц (Bruker или JEOL®). Данные спектров представлены в формате: химический сдвиг (мультиплетность, константы взаимодействия и число атомов водорода). Химические сдвиги указаны в ч/млн (ppm) в области слабых полей относительно внутреннего стандарта, тетраметилсилана (единицы δ, тетраметилсилан = 0 ppm) и/или относительно пиков растворителя, которые в спектрах ^{1}H ЯМР появляются при 2,49 ppm для CD_2HSOCD_3, 3,30 ppm для CD_2HOD, 1,94 для CD_3CN, и 7,24 ppm для $CHCl_3$, и которые в спектрах ^{13}C ЯМР проявляются при 39,7 ppm для CD_3SOCD_3, 49,0 ppm для CD_3OD и 77,0 ppm для $CDCl_3$. Все спектры ^{13}C ЯМР были с разделенными протонами.

Промежуточное соединение 1: 3-аминопирролидин-2-он

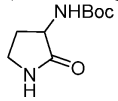


К перемешиваемому раствору гексаметилдисилазана (11 мл, 523 ммоль) в CH_3CN (100 мл) при комнатной температуре добавляли раствор дигидрохлорида DL-2,4-диаминомасляной кислоты (10 г, 52 ммоль) в Acn (100 мл). Полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 40 ч. Затем неочищенную реакционную смесь выливали в ледяной MeOH (400 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и выпаривали при пониженном давлении. Полученное твердое

вещество растворяли в CH_2Cl_2 (700 мл), и нерастворимый остаток удаляли фильтрованием под вакуумом. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-аминопирролидин-2-она (4,1 г, 41 ммоль, выход 78%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.59 (br. s., 2H), 3.23-3.10 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.23-2.22 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H).

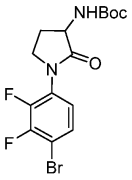
Промежуточное соединение 2: трет-бутил (2-оксопирролидин-3-ил)карбамат



К перемешиваемому раствору 3-аминопирролидин-2-она (4,0 г, 40 ммоль) в метанол-триэтиламине (130 мл, 9:1) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли Boc-ангидрид (9,6 мл, 41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи с последующим нагреванием с обратным холодильником в течение двух часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. К неочищенному остатку добавляли эфир (50 мл) и твердое вещество фильтровали на воронке Бюхнера с получением промежуточного соединения 2 (4,0 г, 20 ммоль, выход 50%) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.69 (br. s., 1H), 6.99 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

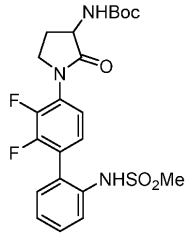
Промежуточное соединение 3: трет-бутил (1-(4-бром-2,3-дифторфенил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (1,0 г, 5,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 1,4-дибром-2,3-дифторбензол (1,6 г, 6,0 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,3 г, 10 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и загружали Xantphos (0,29 г, 0,50 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,23 г, 0,25 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир-EtOAc) с получением промежуточного соединения 3 (1,1 г, 2,8 ммоль, выход 47%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 391.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.61-7.59 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 4.39-4.28 (m, 1H), 3.82-3.64 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

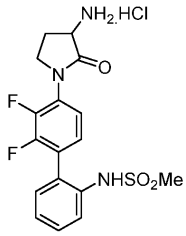
Промежуточное соединение 4: трет-бутил (1-(2,3-дифтор-2'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат



К раствору промежуточного соединения 3 (1,1 г, 2,1 ммоль) в смеси 1,4-диоксан-вода (11 мл, 10:1) при комнатной температуре добавляли (2-(метилсульфонамидо)-фенил)бороновую кислоту (0,45 г, 2,1 ммоль) и фосфат калия, трехосновный (0,74 г, 4,2 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и загружали $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,17 г, 0,21 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир-EtOAc) с получением промежуточного соединения 4 (0,44 г, 0,91 ммоль, выход 43%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 482.2 $[M+H]^+$;

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 4H), 7.24-7.17 (m, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.86-3.69 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

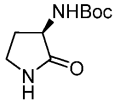
Промежуточное соединение 5: N-(4'-(3-амино-2-оксопирролидин-1-ил)-2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)метансульфонамида гидрохлорид



К охлажденному льдом раствору промежуточного соединения 4 (440 мг, 0,91 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 4N HCl в 1,4-диоксане (4,6 мл, 1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Смолистое твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром (20 мл × 2) и сушили с получением промежуточного соединения 5 (350 мг, 0,84 ммоль, выход 92%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 418.2 $[M+H]^+$;

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.71 (br. s., 3H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.45-7.24 (m, 4H), 4.33-4.25 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H).

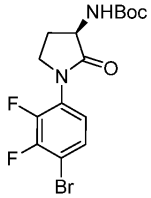
Промежуточное соединение 6: трет-бутил (R)-(2-оксопирролидин-3-ил)карбамат



Ангидрид 1-пропанафосфоновой кислоты (50% в EtOAc, 210 мл, 340 ммоль) добавляли к раствору Boc-D-2,4-диаминомасляной кислоты (50 г, 230 ммоль) и TEA (96 мл, 690 ммоль) в DCM (1500 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (MeOH/DCM). Продукт перекристаллизовывали из смеси EtOAc/петролейный эфир с получением промежуточного соединения 6 (32 г, 70 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 201.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 7.69 (s, 1H), 6.99 (br. d., J=9.0 Гц, 1H), 4.01 (q, J=9.0 Гц, 1H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

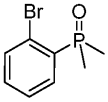
Промежуточное соединение 7: трет-бутил (R)-(1-(2,3-дифтор-4-бромфенил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат



Реакционную смесь промежуточного соединения 6 (20 г, 100 ммоль), 2,3-дифтор-1,4-дибромбензола (14 г, 110 ммоль), трехосновного фосфата калия (32 г, 150 ммоль) и йодида меди (7,6 г 40 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) продували азотом в течение 5 мин. Добавляли N,N'-диметилэтилендиамин (5,5 мл, 50 ммоль), и реакционную смесь нагревали в пробирке для работы под давлением при 65°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (35% EtOAc в петролейном эфире) и перекристаллизовывали (EtOAc/петролейный эфир) с получением промежуточного соединения 7 (18 г, 39 ммоль, выход 39%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 439.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.54 (ddd, J=8.5, 6.3, 2.3 Гц, 1H), 7.09 (ddd, J=8.5, 6.3, 2.3 Гц, 1H), 5.16 (br. s., 1H), 4.41-4.30 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.48 (m, 9H).

Промежуточное соединение 8: (2-бромфенил)диметилфосфина оксид



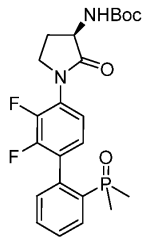
В пробирке для работы под давлением реакционную смесь 1-бром-2-иодбензола (2,3 мл, 18 ммоль), трехосновного фосфата калия (5,6 г, 27 ммоль) и Xantphos (0,61 г, 1,1 ммоль) в DMF (40 мл) дегазировали аргоном в течение 3 мин. Добавляли диметилфосфина оксид (1,7 г, 21 ммоль) и $PdOAc_2$ (0,20 г, 0,88 ммоль). Смесь дегазировали аргоном, герметично закрывали и нагревали в течение 16 ч при 110°C.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией ($CHCl_3$/MeOH) с получением промежуточного соединения 8 (2,1 г, 9,0 ммоль, выход 51%). MS (ESI) m/z:

233.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ = 7.97 (ddd, J=11.9, 7.8, 2.0 Гц, 1H), 7.76 (ddd, J=7.8, 3.9, 1.2 Гц, 1H), 7.65-7.44 (m, 2H), 1.83 (d, J=13.5 Гц, 6H).

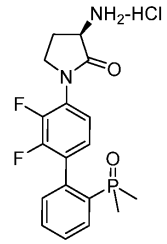
Промежуточное соединение 9: трет-бутил (R)-(1-(2'-(диметилфосфорил)-2,3-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат



Реакционную смесь промежуточного соединения 7 (15 г, 38 ммоль), промежуточного соединения 8 (11 г, 46 ммоль), биспина (24 г, 96 ммоль) и K_3PO_4 (24 г, 115 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) продували аргоном в течение 5 мин. Добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (3,1 г, 3,8 ммоль) и смесь снова продували аргоном, а затем перемешивали в пробирке для работы под давлением при 105°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в $CHCl_3$) с получением промежуточного соединения 9 (9,0 г, 19 ммоль, выход 51%). MS (ESI) m/z: 465.4 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 7.92 (ddd, J=12.8, 7.6, 1.3 Гц, 1H), 7.70-7.49 (m, 2H), 7.41-7.23 (m, 4H), 4.54-4.23 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.21-2.00 (m, 1H), 1.51 (br. d., J=13.1 Гц, 6H), 1.42 (s, 9H).

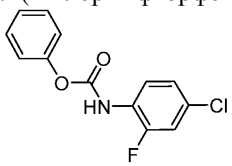
Промежуточное соединение 10: (R)-3-амино-1-(2'-(диметилфосфорил)-2,3-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)пирролидин-2-она гидрохлорид



HCl (4 M в 1,4-диоксане, 200 мл, 800 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 9 (34 г, 73 ммоль) в 1,4-диоксане (500 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 10 (28 г, 70 ммоль, выход 95%), которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки. MS (ESI) m/z: 365.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 8.62 (br. s., 3H), 7.95-7.81 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 4.33-4.19 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.53 (d, J=13.1 Гц, 6H).

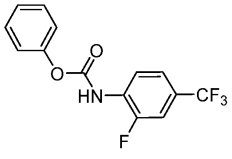
Промежуточное соединение 11: фенил (4-хлор-2-фторфенил)карбамат



Фенилхлорформиат (20 мл, 160 ммоль) медленно добавляли к раствору 4-хлор-2-фторанилина (19 мл, 170 ммоль) и пиридина (35 мл, 430 ммоль) в DCM (250 мл) при 0°C. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой. Смесь экстрагировали DCM (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали 0,5N HCl и 10% бикарбонатом натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Твердое вещество перемешивали в петролейном эфире (100 мл) в течение 15 мин, фильтровали и сушили с получением промежуточного соединения 11 (36 г, 40 ммоль, выход 78%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ = 10.22-9.99 (m, 1H), 7.73 (br. t, J=8.7 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=10.7, 2.1 Гц, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.34-7.18 (m, 4H).

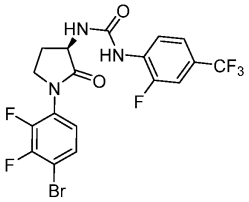
Промежуточное соединение 12: фенил (2-фтор-4-(трифторметил)фенил)карбамат



Фенилхлорформиат (4,5 мл, 36 ммоль) медленно добавляли к раствору 2-фтор-4-(трифторметил)анилина (8,0 г, 45 ммоль) и пиридина (9,0 мл, 110 ммоль) в DCM (80 мл) при 0°C. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и смесь экстрагировали DCM (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали 0,5N HCl и 10% бикарбонатом натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Твердое вещество перемешивали с петролейным эфиром (100 мл) в течение 15 мин, фильтровали и сушили с получением промежуточного соединения 11 (9,0 г, 30 ммоль, выход 67%). MS (ESI) m/z: 317.2 $(M+NH_4)^+$.

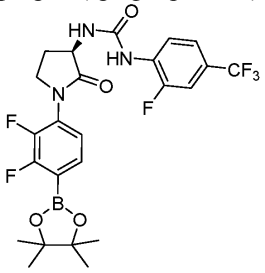
^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ = 10.43 (s, 1H), 8.04 (br. t., J=8.1 Гц, 1H), 7.75 (br. d., J=10.9 Гц, 1H), 7.60 (br. d., J=8.6 Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 2H), 7.36-7.21 (m, 3H).

Промежуточное соединение 13: (R)-1-(1-(4-бром-2,3-дифторфенил)-2-оксопирролидин-3-ил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)мочевина



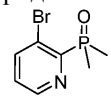
HCl (4 M в диоксане, 32 мл, 130 ммоль) по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения 7 (10 г, 26 ммоль) в DCE (300 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный промежуточный продукт растворяли в 1,4-диоксане (300 мл) и охлаждали до 0°C. DIEA (22 мл, 130 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 мин, добавляли промежуточное соединение 12 (6,9 г, 23 ммоль) и смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит, и осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (2% MeOH:DCM) с получением промежуточного соединения 13 (12 г, 24 ммоль, выход 95%). MS (ESI) m/z: 496.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 14: (R)-1-(1-(2,3-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-оксопирролидин-3-ил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)мочевина



Раствор промежуточного соединения 13 (12 г, 24 ммоль) и биспина (18 г, 73 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) дегазировали аргоном в течение 5 мин. Добавляли $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (4,0 г, 4,8 ммоль), и реакционную смесь медленно нагревали до 110°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит, и слой промывали EtOAc. Фильтрат сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 14 (13 г, 24 ммоль, выход 99%). MS (ESI) m/z: 544.2 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 15: (3-бромпиридин-2-ил)диметилфосфина оксид



К перемешиваемому раствору 3-бром-2-иодпиридина (5,0 г, 18 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли диметилфосфина оксид (1,7 г, 21 ммоль) и K_3PO_4 (4,1 г, 19 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и загружали Xantphos (1,0 г, 1,8 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (0,20 г, 0,88 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 100°C в течение 9 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (5% MeOH-$CHCl_3$) с получением промежуточного соединения 15 (2,7 г, 12 ммоль, выход 66%) в виде коричневой жидкости. MS (ESI) m/z: 234.1 $[M+H]^+$.

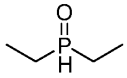
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 8.72 (d, J=4.8 Гц, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 1.66 (d, J=13.6 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 16: (2-бром-6-фторфенил)диметилфосфина оксид

К перемешиваемому раствору 1-бром-3-фтор-2-иодбензола (2,0 г, 6,7 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли диметилфосфина оксид (0,62 г, 8,0 ммоль) и K_3PO_4 (1,6 г, 7,3 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и загружали Xantphos (0,39 г, 0,67 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,30 г, 0,33 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 100°C в течение 9 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (0-100% EtOAc-гексан, затем 3% MeOH-$CHCl_3$) с получением промежуточного соединения 16 (0,33 г, 1,3 ммоль, выход 20%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) m/z: 250.9 $[M+H]^+$.

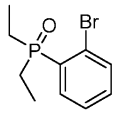
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 7.63 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.52 (td, J=8.0, 6.0 Гц, 1H), 7.43-7.28 (m, 1H), 1.87 (d, J=16.6 Гц, 3H), 1.86 (d, J=16.6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 17: диэтилфосфина оксид



К перемешиваемому раствору 2 М этилмагнийбромида (330 мл, 650 ммоль) в THF при комнатной температуре добавляли диэтилфосфонат (30 г, 220 ммоль), и смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Затем добавляли холодный раствор K_2CO_3 (90 г, 650 ммоль) в воде (120 мл) и реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (20 мл × 3). Неочищенный продукт разбавляли DCM (100 мл), фильтровали через ватный слой и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 17 (12 г, 110 ммоль, выход 52%) в виде желтоватой жидкости. MS (ESI) m/z: 107.2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 18: (2-бромфенил)диэтилфосфина оксид



К перемешиваемому раствору 1-бром-2-йодбензола (10 г, 35,3 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли диэтилфосфина оксид (4,5 г, 42 ммоль) и K_3PO_4 (15 г, 71 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и загружали Xantphos (1,0 г, 1,8 ммоль) и ацетатом палладия(II) (0,40 г, 1,8 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин, нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (MeOH-EtOAc) с получением промежуточного соединения 18 (3,2 г, 12 ммоль, выход 35%) в виде желтоватой жидкости. MS (ESI) m/z: 263.2 $[M+H]^+$.

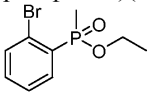
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 8.05-7.94 (m, 1H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.64-7.48 (m, 1H), 2.26-2.03 (m, 4H), 0.93 (td, J=17.4, 7.7 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 19: диметил (2-бромфенил)фосфонат

К перемешиваемому раствору 2-бромфенил трифторметансульфоната (2,0 г, 6,6 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли диметилфосфонат (1,1 г, 9,8 ммоль) и DIEA (1,7 мл, 9,8 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и загружали 1,3-бис(дифенилфосфино)пропаном (0,14 г, 0,33 ммоль) и ацетатом палладия(II) (0,04 г, 0,17 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали флэш-хроматографией (5-10% MeOH в хлороформе) с получением промежуточного соединения 19 (1,2 г, 3,6 ммоль, выход 55%) в виде бесцветной жидкости. MS (ESI) m/z: 267.1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.02-8.00 (m, 1H) 7.70-7.69 (m, 1H) 7.43-7.41 (m, 2H) 3.83-3.73 (m, 6H).

Промежуточное соединение 20: Этил(2-бромфенил)(метил)фосфинат

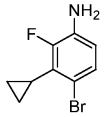


К перемешиваемому раствору 1-бром-2-иодбензола (1,0 г, 3,5 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли диэтилметилфосфонит (0,58 г, 4,2 ммоль) и K_3PO_4 (2,3 г, 11 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и загружали Xantphos (0,21 г, 0,35 ммоль) и ацетатом палладия(II) (0,040 г, 0,18 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (петролейный эфир-EtOAc) с получением промежуточного соединения 20 (0,35 г, 1,3 ммоль, выход 38%) в виде коричневой жидкости.

MS (ESI) m/z: 263.1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.18-8.13 (m, 1H) 7.67-7.65 (m, 1H) 7.64-7.38 (m, 2H) 4.07-4.03 (m, 1H) 3.85-3.80 (m, 1H) 1.86 (d, J=15.0 Гц, 3H), 1.32 (t, J=7.2 Гц, 3H).

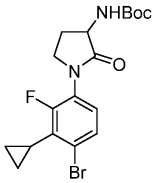
Промежуточное соединение 21: 4-бром-3-циклопропил-2-фторанилин



К охлажденному льдом раствору 3-циклопропил-2-фторанилина (0,85 г, 5,6 ммоль) в DMF (11 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли NBS (1,0 г, 5,6 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч и гасили водным раствором $Na_2S_2O_3$ (10 мл). Двухфазную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (15 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией (25% EtOAc-петролейный эфир) с получением промежуточного соединения 21 (1,2 г, 5,0 ммоль, выход 89%) в виде оранжевой жидкости.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.11 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.51 (t, J=8.8 Гц, 1H), 3.67 (br s, 2H), 1.80 (tt, J=8.6, 5.7 Гц, 1H), 1.07-0.82 (m, 4H).

Промежуточное соединение 22: трет-бутил (1-(4-бром-3-циклопропил-2-фторфенил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат

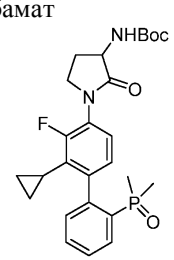


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 21 (1,1 г, 4,8 ммоль) в Acn (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли K_3PO_4 (1,0 г, 4,8 ммоль). Полученную смесь обрабатывали 2,4-дибромбутаноилхлоридом (0,60 мл, 4,5 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли K_2CO_3 (2,0 г, 14 ммоль), и смесь перемешивали в течение 16 ч. Твердое вещество фильтровали через подушку целита, и подушку промывали Acn (15 мл × 2). Фильтрат частично упаривали, добавляли аммиак (водный раствор, 10 мл, 460 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл × 3) и промывали рассолом (20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением неочищенного 3-амино-1-(4-бром-3-циклопропил-2-фторфенил)пирролидин-2-она (1,0 г, 3,2 ммоль, выход 67%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К перемешиваемому раствору 3-амино-1-(4-бром-3-циклопропил-2-фторфенил)-пирролидин-2-она в DCM (15 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли TEA (0,98 мл, 7,0 ммоль) и $(Boc)_2O$ (0,90 мл, 3,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией (20% EtOAc-петролейный эфир) с получением промежуточного соединения 22 (1,0 г, 2,4 ммоль, выход 69%). в виде желтоватого смолистого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 413.1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.38 (dd, J=8.5, 1.5 Гц, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.80 (tt, J=8.6, 5.7 Гц, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.14-1.01 (m, 2H), 0.91-0.84 (m, 2H).

Промежуточное соединение 23: трет-бутил(1-(2-циклопропил-2'-(диметилфосфорил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат

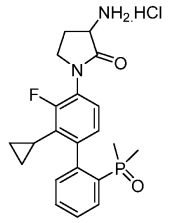


К раствору промежуточного соединения 22 (0,50 г, 1,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при комнатной температуре добавляли (2-бромфенил)диметилфосфина оксид (0,42 г, 1,8 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,92 г, 3,6 ммоль) и K_2CO_3 (0,42 г, 3,0 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и затем загружали $PdCl_2$(dppf).DCM (0,090 г, 0,12 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали при пониженном

давлении. Неочищенное промежуточное соединение очищали флэш-хроматографией (MeOH-$CHCl_3$) с получением промежуточного соединения 23 (0,30 г, 0,62 ммоль, выход 51%) в виде оранжевого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 487.1 $[M+H]^+$.

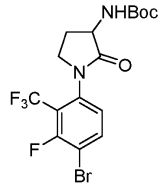
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.25-8.10 (m, 1H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.07-6.95 (m, 1H), 5.26-5.10 (m, 1H), 4.48-4.27 (m, 1H), 3.93-3.79 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 1H), 2.20-2.01 (m, 1H), 1.54-1.37 (m, 16H), 1.04-0.85 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H).

Промежуточное соединение 24: 3-амино-1-(2-циклопропил-2'-(диметилфосфорил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)пирролидин-2-она гидрохлорид



К охлажденному льдом раствору промежуточного соединения 23 (0,33 г, 0,68 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (3,0 мл, 12 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением смолистого твердого вещества. Неочищенный продукт растирали с петролейным эфиром (10 мл × 2) и сушили с получением промежуточного соединения 24 (0,26 мг, 0,67 ммоль, выход 99%) в виде коричневого смолистого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 387.1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 25: трет-бутил (1-(4-бром-3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат

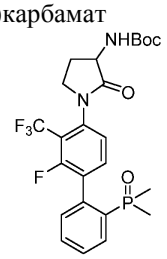


К перемешиваемому раствору 4-бром-2-фтор-3-(трифторметил)анилина (0,70 г, 2,7 ммоль) в Acn (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли K_3PO_4 (0,58 г, 2,7 ммоль). Полученную смесь обрабатывали 2,4-дибромбутаноилхлоридом (0,29 мл, 2,2 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли K_2CO_3 (1,1 г, 8,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь фильтровали через подушку целита, и подушку промывали Acn (15 мл × 2). Фильтрат частично упаривали и добавляли аммиак (водный) (10 мл, 462 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч, а затем экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением неочищенного 3-амино-1-(4-бром-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)пирролидин-2-она (0,88 г, 2,6 ммоль, выход 95%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К перемешиваемому раствору неочищенного 3-амино-1-(4-бром-3-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-2-она в DCM (15 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли TEA (3,7 мл, 26 ммоль) и $(Boc)_2O$ (3,4 мл, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (30% EtOAc-петролейный эфир) с получением промежуточного соединения 25 (4,8 г, 11 ммоль, выход 82%). в виде желтоватого смолистого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 442.8 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.82 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.02 (br. d., J=8.7 Гц, 1H), 5.23-5.05 (m, 1H), 4.43-4.23 (m, 1H), 3.80-3.53 (m, 2H), 2.89-2.68 (m, 1H), 2.21-2.03 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

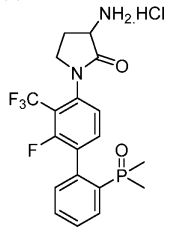
Промежуточное соединение 26: трет-бутил (1-(2'-(диметилфосфорил)-2-фтор-3-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат



К раствору промежуточного соединения 25 (0,60 г, 1,4 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при комнатной температуре добавляли (2-бромфенил)диметилфосфина оксид (0,41 мг, 1,8 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,52 г, 2,0 ммоль) и K_2CO_3 (0,56 мг, 4,1 ммоль). Реакционную

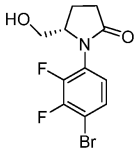
смесь продували азотом в течение 5 мин и затем загружали $PdCl_2$(dppf).DCM (56 мг, 0,070 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (EtOAc/петролейный эфир) с получением промежуточного соединения 26 (0,30 г, 0,58 ммоль, выход 43%) в виде оранжевого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 515.1

Промежуточное соединение 27: 3-амино-1-(2'-(диметилфосфорил)-2-фтор-3-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пирролидин-2-она гидрохлорид



К охлажденному льдом раствору промежуточного соединения 26 (0,30 г, 0,58 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Твердое вещество растирали с петролейным эфиром (10 мл × 2) и сушили с получением промежуточного соединения 27 (0,20 г, 0,48 ммоль, выход 83%) в виде коричневого смолистого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 415.1 $[M+H]^+$.

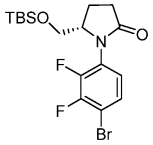
Промежуточное соединение 28: (S)-1-(4-бром-2,3-дифторфенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-он



К раствору (S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (1,0 г, 8,7 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при комнатной температуре добавляли 1,4-дибром-2,3-дифторбензол (2,4 г, 8,7 ммоль), K_3PO_4 (3,7 г, 17 ммоль) и N,N'-диметилэтилендиамин (0,15 г, 1,7 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и затем загружали йодидом меди(I) (0,17 г, 0,87 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 95°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (3% MeOH-$CHCl_3$) с получением промежуточного соединения 28 (0,80 г, 2,6 ммоль, выход 30%) в виде желтоватого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 305.9 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 7.59 (ddd, J=8.8, 7.0, 2.3 Гц, 1H), 7.24 (ddd, J=9.0, 7.0, 2.0 Гц, 1H), 4.80 (t, J=5.0 Гц, 1H), 4.20-4.04 (m, 1H), 3.37 (dd, J=5.0, 4.0 Гц, 2H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H).

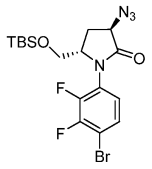
Промежуточное соединение 29: (S)-1-(4-бром-2,3-дифторфенил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-2-он



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 28 (0,80 г, 2,6 ммоль) в DCM (10 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли TEA (0,55 мл, 3,9 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (0,43 г, 2,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (15% EtOAc-петролейный эфир) с получением промежуточного соединения 29 (0,85 г, 2,0 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 420.2 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.35 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.41-2.26 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.05 (s, 3H).

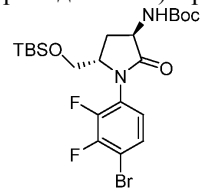
Промежуточное соединение 30: (3R,5S)-3-азидо-1-(4-бром-2,3-дифторфенил-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-2-он



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 29 (1,0 г, 2,4 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C добавляли диизопропиламид лития (1,8 мл, 3,6 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Затем в смесь канюлировали раствор 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилазида (1,0 г, 3,3 ммоль) в THF (5 мл) и смесь перемешивали в течение 4 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 мл) и постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл), промывали H_2O (10 мл × 2) и рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (15% EtOAc-петролейный эфир, колонка 40 г) с получением промежуточного соединения 30 (0,85 г, 1,8 ммоль, выход 77%) в виде оранжевого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 461.1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 7.65 (ddd, J=9.0, 7.0, 2.0 Гц, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 2H), 2.48-2.28 (m, 1H), 2.14 (dt, J=13.3, 8.7 Гц, 1H), 0.91-0.66 (m, 9H), -0.06 (s, 3H), -0.08 (s, 3H).

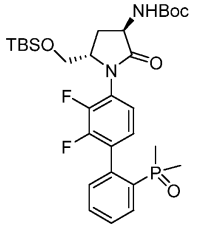
Промежуточное соединение 31: трет-бутил ((3R,5S)-1-(4-бром-2,3-дифторфенил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 30 (0,85 г, 1,8 ммоль) в THF (8 мл) добавляли трифенилфосфин (0,73 г, 2,8 ммоль) и H_2O (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и нагревали при 65°C в течение 6 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К перемешиваемому раствору неочищенного (5S)-3-амино-1-(4-бром-2,3-дифторфенил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-пирролидин-2-она в DCM (5 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли Boc-ангидрид (0,84 мл, 3,6 ммоль) и TEA (0,75 мл, 5,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (15 мл) и экстрагировали $CHCl_3$ (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (15 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (15% EtOAc-петролейный эфир) с получением промежуточного соединения 31 (0,80 г, 1,5 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 535.2 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.41-7.32 (m, 1H), 7.15-7.01 (m, 1H), 5.02-5.22 (m, 1H), 4.73-4.61 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), -0.06 (s, 3H), -0.08 (s, 3H).

Промежуточное соединение 32: трет-бутил ((3R,5S)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-(2'-(диметилфосфорил)-2,3-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат

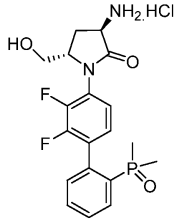


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 31 (0,80 г, 1,49 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли (2-бромфенил)диметилфосфина оксид (0,52 г, 2,2 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,1 г 4,5 ммоль) и K_2CO_3 (0,42 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин и загружали аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,13 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (MeOH/$CHCl_3$) с получением промежуточного соединения 32 (0,40 г, 0,66 ммоль, выход 44%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 609.3 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 8.01-7.97 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.80-7.64 (m, 2H), 7.59-7.27

(m, 3H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 3.76-3.55 (m, 2H), 2.46-2.28 (m, 2H), 1.54-1.39 (m, 15H), 0.84 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.08 (s, 3H).

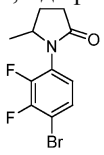
Промежуточное соединение 33: (3R,5S)-3-амино-1-(2'-(диметилфосфорил)-2,3-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она гидрохлорид



К охлажденному льдом раствору промежуточного соединения 32 (0,40 г, 0,66 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (2,5 мл, 10 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и смолистое твердое вещество дополнительно растирали с EtOAc (10 мл × 2) и сушили с получением промежуточного соединения 33 (0,22 г, 0,56 ммоль, выход 85%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 395.1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 7.97-7.88 (m, 1H), 7.82-7.72 (m, 1H), 7.69-7.47 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 2H), 4.35-4.29 (m, 2H), 4.11-3.86 (m, 4H), 3.55-3.34 (m, 2H), 2.48-2.27 (m, 2H), 1.52 (brd, J=13.1 Гц, 6H).

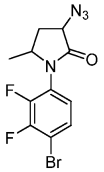
Промежуточное соединение 34: 1-(4-Бром-2,3-дифторфенил)-5-метилпирролидин-2-он



К раствору рацемического 5-метилпирролидин-2-она (1,0 г, 10 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при комнатной температуре добавляли 1,4-дибром-2,3-дифторбензол (3,3 г, 12 мл), K_3PO_4 (4,3 г, 20 ммоль) и N,N'-диметилэтилендиамин (0,18 г, 2,0 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и затем загружали йодидом меди(I) (0,19 г, 1,0 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир-EtOAc) с получением промежуточного соединения 34 (0,90 г, 3,1 ммоль, выход 31%) в виде коричневой жидкости. MS (ESI) m/z: 291.0 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.38-7.01 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.4 Гц, 3H).

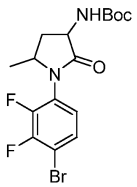
Промежуточное соединение 35: 3-азидо-1-(4-бром-2,3-дифторфенил)-5-метилпирролидин-2-он



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 34 (0,20 г, 0,69 ммоль) в THF (3 мл) при -78°C добавляли диизопропиламид лития (0,69 мл, 1,4 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 40 мин. Затем в смесь канюлировали раствор 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилазида (0,26 г, 0,83 ммоль) в THF (2 мл) и смесь перемешивали в течение 4 ч. Затем смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл), постепенно нагревали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (15 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (12% EtOAc-петролейный эфир) с получением промежуточного соединения 35 (0,10 г, 0,21 ммоль, выход 31%) в виде оранжевого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 331.1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.40-7.36 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.14-2.043 (m, 1H), 1.16 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 36: трет-бутил (1-(4-бром-2,3-дифторфенил)-5-метил-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат



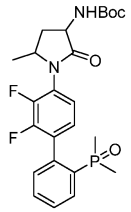
К перемешиваемому раствору 3-азидо-1-(4-бром-2,3-дифторфенил)-5-метилпирролидин-2-она (1,5

г, 4,5 ммоль) в THF (21 мл) добавляли трифенилфосфин (2,4 г, 9,1 ммоль) и воду (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и нагревали до 65°C в течение 6 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К перемешиваемому раствору неочищенного 3-амино-1-(4-бром-2,3-дифторфенил)-5-метилпирролидин-2-она в DCM (20 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли TEA (0,82 мл, 5,9 ммоль) и Boc-ангидрид (1,4 мл, 5,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (25 мл) и экстрагировали $CHCl_3$ (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (25 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (50% EtOAc-петролейный эфир) с получением промежуточного соединения 36 (1,3 г, 3,2 ммоль, выход 82%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 405.2 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.39-7.26 (m, 1H), 7.0-6.99 (m, 1H), 5.29-5.07 (m, 1H), 4.58-4.31 (m, 1H), 4.30-4.13 (m, 1H), 2.51-2.04 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.30-1.15 (m, 3H). (Смесь диастереомеров)

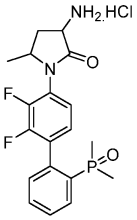
Промежуточное соединение 37: трет-бутил (1-(2'-(диметилфосфорил)-2,3-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-5-метил-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 36 (1,0 г, 2,5 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли (2-бромфенил)диметилфосфина оксид (0,58 г, 2,5 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,9 г, 7,4 ммоль) и K_2CO_3 (1,0 г, 7,4 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и загружали аддуктом $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,20 г, 0,25 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 110°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (MeOH/$CDCl_3$) с получением промежуточного соединения 37 (0,70 г, 1,5 ммоль, выход 59%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 479.2 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.78-7.73 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 3H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 5.31-5.11 (m, 1H), 4.59-4.24 (m, 2H), 2.58-2.32 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 3H), 1.65-1.49 (m, 13H), 1.30-1.23 (m, 3H). (Смесь диастереомеров).

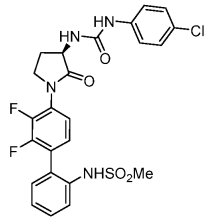
Промежуточное соединение 38: 3-амино-1-(2'-(диметилфосфорил)-2,3-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-5-метилпирролидин-2-она гидрохлорид



К охлажденному льдом раствору промежуточного соединения 37 (0,70 г, 1,5 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере аргона добавляли 4 M HCl (7,3 мл, 29 ммоль) в 1,4-диоксане и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 38 (0,50 г, 1,2 ммоль, выход 82%) в виде коричневой жидкости. MS (ESI) m/z: 379.2 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.78-7.73 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 3H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 5.38-4.98 (m, 3H), 4.59-4.42 (m, 2H), 2.58-2.29 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 3H), 1.55-1.49 (m, 4H), 1.30-1.23 (m, 3H).

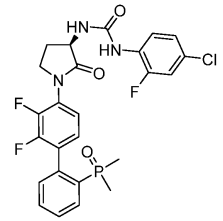
Пример 1: (R)-N-(4'-(3-(3-(4-Хлорфенил)уреидо)-2-оксопирролидин-1-ил)-2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)метансульфонамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 5 (50 мг, 0,12 ммоль) в DCE (2 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре последовательно добавляли DIPEA (0,084 мл, 0,48 ммоль) и 1-хлор-4-изоцианатобензол (22,0 мг, 0,144 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали ледяной водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с последующей хиральной HPLC по примеру 1 (16 мг, 0,028 ммоль, 24%). RT = 1,732 мин, 94,2% (метод C); MS (ESI) m/z: 535.1 $[M+H]^+$;

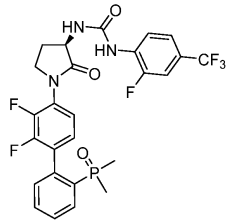
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58-7.29 (m, 10H), 4.64-4.48 (m, 1H), 3.96-3.82 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H).

Пример 25: (R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(1-(2'-(диметилфосфорил)-2,3-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)мочевина



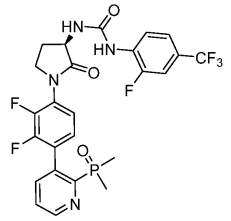
DIEA (61 мл, 350 ммоль) медленно добавляли к раствору промежуточного соединения 10 (28 г, 70 ммоль) в DCE (560 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 2 мин добавляли промежуточное соединение 11 (17 г, 63 ммоль), и реакционную смесь медленно нагревали до 50°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в DCM). Продукт очищали препаративной HPLC, промывали водой и сушили с получением соединения по примеру 25 (29 г, 54 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества.

Пример 57: (R)-1-(1-(2'-(диметилфосфорил)-2,3-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)мочевина



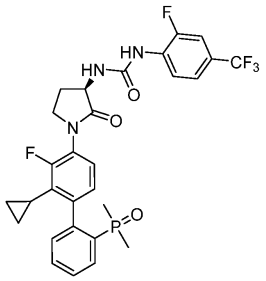
DIEA (5,5 мл, 6,2 ммоль) медленно добавляли к раствору промежуточного соединения 10 (2,5 г, 6,2 ммоль) в DCE (70 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 2 мин добавляли промежуточное соединение 12 (1,7 г, 5,6 ммоль), и реакционную смесь медленно нагревали до 50°C и перемешивали в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (6,5% MeOH в DCM). Продукт очищали препаративной HPLC, промывали водой и сушили с получением соединения по примеру 57 (2,2 г, 3,9 ммоль, выход 62%) в виде белого твердого вещества.

Пример 73: (R)-1-(1-(4-(2-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)-2,3-дифторфенил)-2-оксопирролидин-3-ил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)мочевина



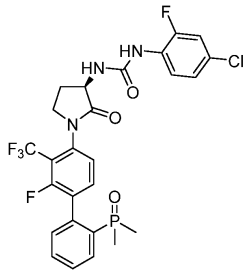
К раствору промежуточного соединения 14 (13 г, 24 ммоль) и промежуточного соединения 15 (5,6 г, 24 ммоль) в 1,4-диоксане (260 мл) и воде (26 мл) добавляли фосфат калия (10 г, 48 ммоль) и $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (2,0 г, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, медленно повышали температуру до 110°C и перемешивали в течение 12 ч. Смесь фильтровали через целит, и подушку промывали EtOAc. Фильтрат сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (2% MeOH в DCM) с получением соединения по примеру 73 (9,1 г, 16 ммоль, выход 66%).

Пример 89: (R)-1-(1-(2-Циклопропил-2'-(диметилфосфорил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)мочевина



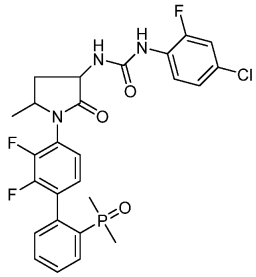
К охлажденной льдом суспензии промежуточного соединения 24 (0,13 г, 0,34 ммоль) в DMF (2 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли DIEA (0,18 мл, 1,0 ммоль) и промежуточное соединение 12 (0,12 г, 0,41 ммоль). Затем полученный раствор нагревали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с последующей хиральной HPLC с получением соединения по примеру 89 (0,07 г, 0,12 ммоль, выход 33%).

Пример 91: (R)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-(1-(2'-(диметилфосфорил)-2-фтор-3-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)мочевина



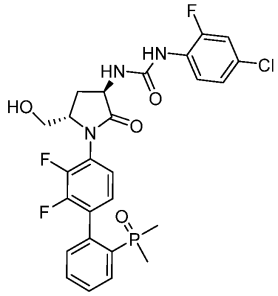
К охлажденной льдом суспензии промежуточного соединения 27 (0,080 г, 0,18 ммоль) в DCE (2 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли DIEA (0,06 мл, 0,36 ммоль) и промежуточное соединение 11 (0,060 г, 0,21 ммоль). Затем полученный раствор нагревали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с последующей хиральной HPLC с получением соединения по примеру 91 (0,060 г, 0,11 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества.

Пример 109: 1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(1-(2'-(диметилфосфорил)-2,3-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-5-метил-2-оксопирролидин-3-ил)мочевина



К охлажденной льдом суспензии промежуточного соединения 38 (0,20 г, 0,48 ммоль) в DCE (10 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли DIEA (0,34 мл, 1,9 ммоль) и промежуточное соединение 11 (73 мг, 0,25 ммоль). Затем полученный раствор нагревали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с последующей хиральной HPLC с получением соединения по примеру 109 (0,02 г, 0,04 ммоль, выход 8,3%) в виде белого твердого вещества.

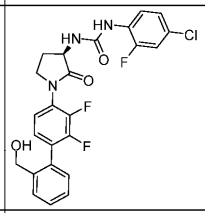
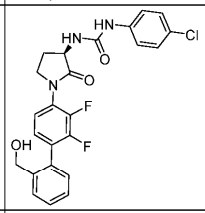
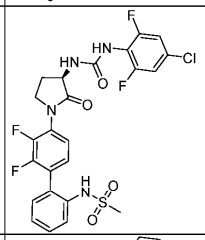
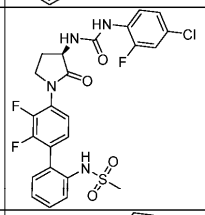
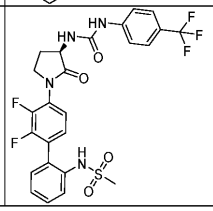
Пример 112: 1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-((3R,5S)-1-(2'-(диметилфосфорил)-2,3-дифтор-[1,1'-бифенил]-4)-ил)-5-(гидроксиметил)-2-оксопирролидин-3-ил)мочевина

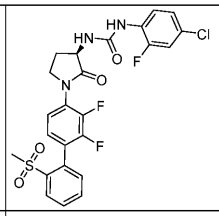
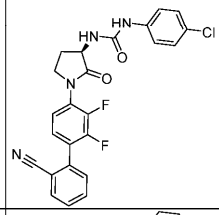
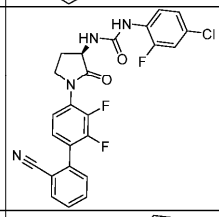
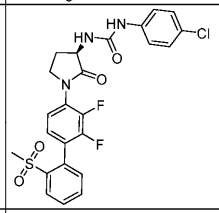
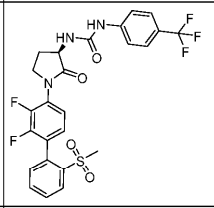
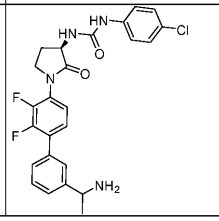


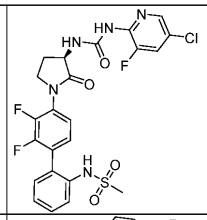
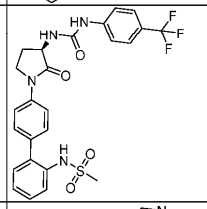
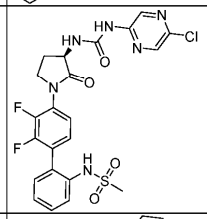
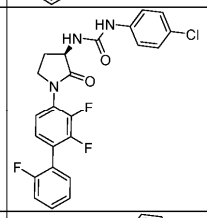
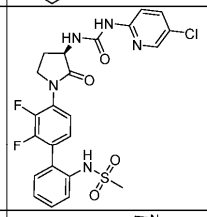
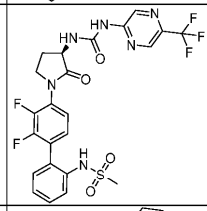
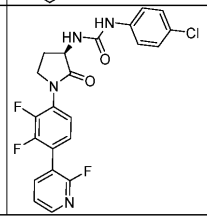
К охлажденной льдом суспензии промежуточного соединения 22 (0,11 г, 0,28 ммоль) в DMF (2 мл)

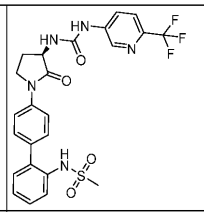
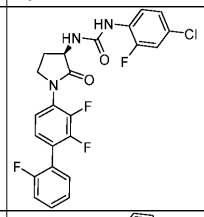
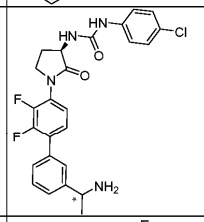
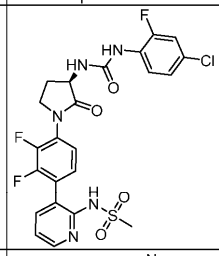
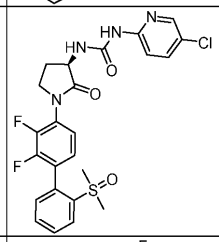
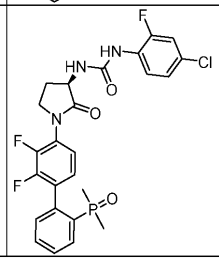
в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли DIEA (0,15 мл, 0,84 ммоль) и промежуточное соединение 11 (0,11 г, 0,42 ммоль). Затем полученный раствор нагревали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с последующей хиральной HPLC с получением соединения по примеру 112 (0,05 г, 0,08 ммоль, выход 29%).

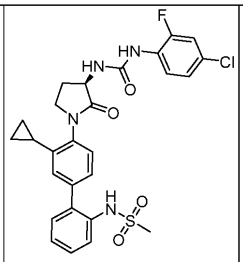
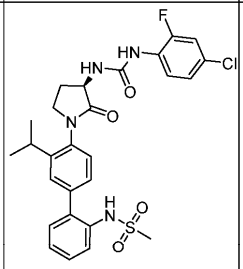
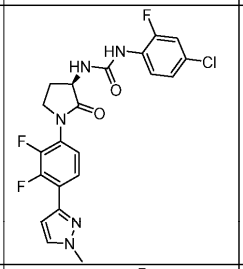
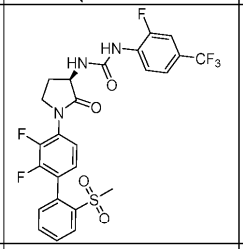
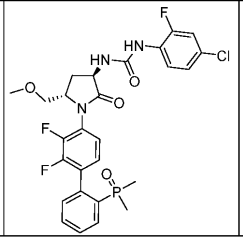
Соединения по следующим примерам в табл. 1 получали с использованием такой же методики, как показано выше в примерах 1, 25, 57, 73, 89, 91, 109 и 112.

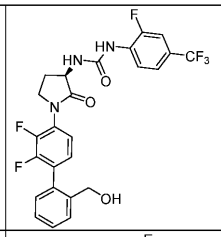
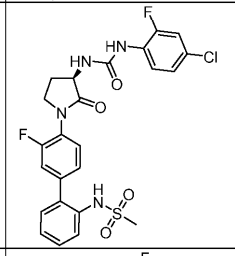
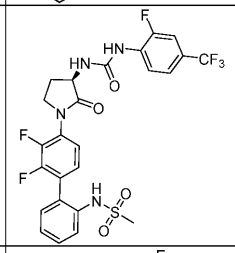
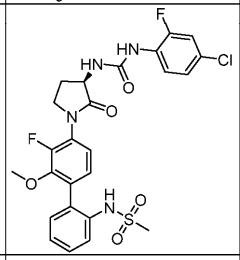
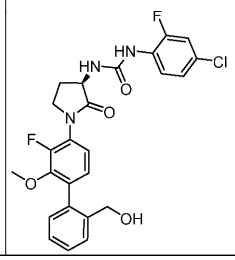
Пр.	Структура	LCMS (M+H)+	Метод HPLC, RT (мин) и чистота	^{1}H ЯМР
2		490.1	Метод D, RT = 1.75 мин, 99.3%	^{1}H NMR (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.64 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.16 (t, *J*=8.8 Гц, 1H), 7.63 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.54 - 7.32 (m, 4H), 7.31 - 7.08 (m, 4H), 5.16 (t, *J*=5.5 Гц, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 4.35 (d, *J*=5.4 Гц, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H).
3		472.1	Метод D, RT = 1.89 мин, 98.9%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.86 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.54 - 7.34 (m, 5H), 7.34 - 7.14 (m, 4H), 6.72 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 5.16 (t, *J*=5.4 Гц, 1H), 4.55 (dt, *J*=10.1, 8.1 Гц, 1H), 4.35 (d, *J*=5.4 Гц, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 1H).
4		588.2 $(M+NH_4)^+$	Метод D, RT = 1.66 мин, 95.2%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 9.18 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 1H).
5		553.1	Метод C, RT = 1.79 мин, 96.8%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 9.18 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.16 (t, *J*=8.9 Гц, 1H), 7.56 - 7.29 (m, 6H), 7.29 - 7.13 (m, 3H), 4.64 - 4.48 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H),3.78-3.74 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m,1H).
6		569.1	Метод C, RT = 1.86 мин, 97.2%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 9.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 4H), 7.55 -7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 6.86 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 2.74 (s, 3H),2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 1H).

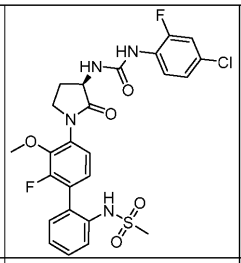
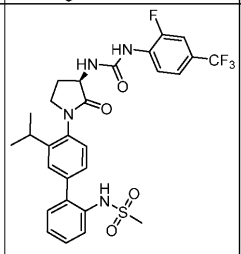
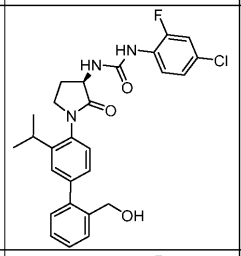
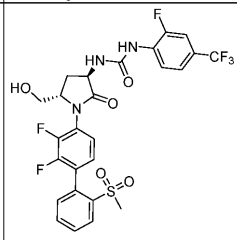
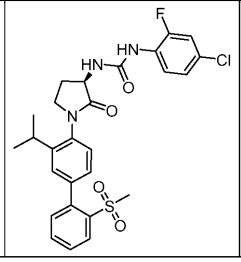
7		538.2	Метод D, RT = 1.75 мин, 95.9%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.65 (s, 1H), 8.23 - 8.05 (m, 2H), 7.91 - 7.68 (m, 2H), 7.51(d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 4.63 - 4.48(m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H).
8		467.2	Метод D, RT = 1.85 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.88 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=8.1 Гц, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.79 - 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 7.30 (d, *J*=8.8 Гц, 2H), 6.75 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 2.58 (br. s., 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H).
9		485.1	Метод D, RT = 1.91 мин, 96.8%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.65 (s, 1H), 8.15 (t, *J*=8.9 Гц, 1H), 8.04 (d, *J*=7.9 Гц, 1H),7.94 - 7.83 (m, 1H), 7.78 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.20 (d, *J*=7.6Гц, 2H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 1H).
10		520.1	Метод D, RT = 1.69 мин, 99.1%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.88 (s, 1H), 8.15 (dd, *J*=7.7, 1.3 Гц, 1H), 7.89 - 7.71 (m, 2H),7.52 (dd, *J*=7.3, 1.5 Гц, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 7.36 - 7.22 (m, 3H), 6.74 (d, *J*=7.6 Гц, 1H),4.62 - 4.49 (m, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 1H),2.19 - 2.07 (m, 1H).
11		554.2	Метод D, RT = 1.81 мин, 97.1%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 9.18 (s, 1H), 8.15 (dd, *J*=7.8, 1.5 Гц, 1H), 7.90 - 7.72 (m, 2H),7.70 - 7.55 (m, 4H), 7.52 (dd, *J*=7.5, 1.3 Гц, 1H), 7.42 (t, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 1H),6.86 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H).
12		485.2	Метод D, RT = 1.50 мин, 96.9%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.94 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 7H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.81 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.16 (q, *J*=6.8 Гц, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.60 - 3.20 (m, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.35 (d, *J*=6.6 Гц, 3H).

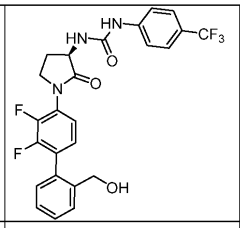
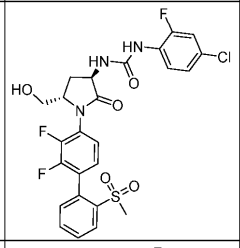
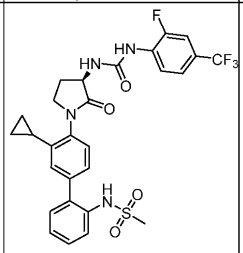
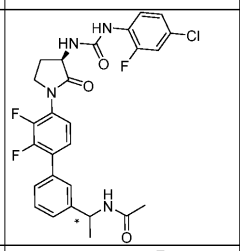
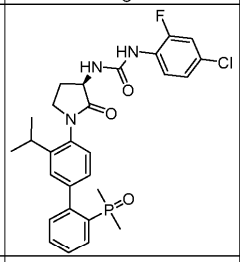
13		554.1	Метод D, RT = 1.67 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.40 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=7.1 Гц, 1H), 8.17 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 7.98 (dd, *J*=10.3, 2.2 Гц, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 3H), 7.20 (t, *J*=7.1 Гц, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 3.95-3.81 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m,1H).
14		533.2	Метод C, RT = 2.07 мин, 99.2%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.19 (s, 1H), 8.96 (br. s., 1H), 7.75 (d, *J*=8.8 Гц, 2H),7.65 - 7.56 (m, 4H), 7.45 (d, *J*=8.8 Гц, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 4H), 6.81 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 3.89-3.79(m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.51-2.50 (m,1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H).
15		537.2	Метод D, RT = 1.54 мин, 99.7%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.71 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.24 - 7.17 (m,1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.51-2.50 (m,1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H).
16		460.1	Метод D, RT = 2.00 мин, 92.1%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.88 (s, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 6.75 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 1H).
17		536.1	Метод D, RT = 1.66 мин, 99.7%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.43 (s, 1H), 9.15 (br. s., 1H), 8.23 (d, *J*=2.7 Гц, 1H), 8.05 (d, *J*=7.8 Гц, 1H),7.80 (dd, *J*=8.8, 2.7 Гц, 1H), 7.57 (d, *J*=8.8 Гц, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 3H),7.20 (t, *J*=7.1 Гц, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 3.95-3.81 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H).
18		571.2	Метод D, RT = 1.68 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 10.13 (s, 1H), 9.12 (br. s., 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=7.6 Гц,1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 3.95-3.81 (m, 2H),2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H).
19		461.1	Метод D, RT = 1.73 мин, 96.8%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.88 (s, 1H), 8.38 (d, *J*=4.6 Гц, 1H), 8.16 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.56 (t, *J*=6.2 Гц, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 4H), 7.30 (d, *J*=9.0 Гц, 2H), 6.74 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.21 - 2.01 (m, 1H).

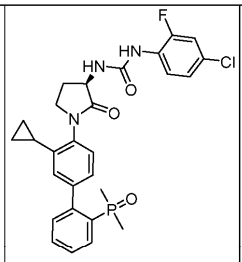
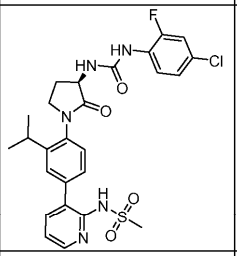
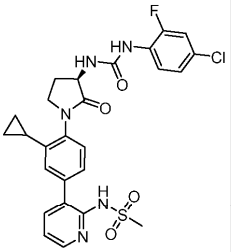
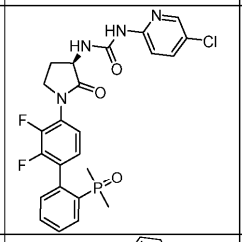
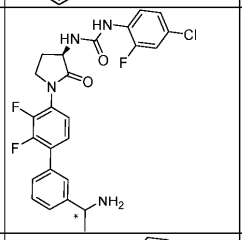
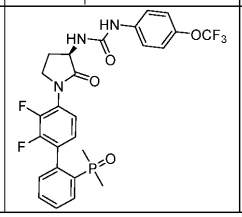
20		534.2	Метод D, RT = 1.63 мин, 98.8 %	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.43 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.19 (dd, *J*=8.7, 1.8 Гц, 1H), 7.88 - 7.71 (m, 3H), 7.52 (d, *J*=8.8 Гц, 2H), 7.47 - 7.28 (m, 4H), 6.99 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 3.99 - 3.78 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.50-2.46 (m, 1H) 2.15 - 2.02 (m, 1H).
21		478.1	Метод D, RT = 2.05 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.65 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.16 (t, *J*=8.9 Гц, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 5H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 1H).
22		485.2	Метод D, RT = 1.55 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 7H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 6.84 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.14 (q, *J*=6.8 Гц, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.34 (d, *J*=6.6 Гц, 3H).
23		554.2	Метод D, RT = 1.46 мин, 94.8%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.83 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.16 (t, *J* = 8.9 Гц, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.47 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.10 (m, 4H), 6.65 (br. s., 1H), 4.64 - 4.48 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.75 (t, *J* = 8.7 Гц, 1H), 2.95 (br. s., 3H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.21 - 1.96 (m, 1H).
24		521.1	Метод D, RT = 1.62 мин, 99.7%	1H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ 9.47 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=2.7 Гц, 1H), 8.15 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.72 (m, 3H), 7.65 (d, *J*=9.3 Гц, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.43 (t, *J*=7.2 Гц, 1H), 7.31 (t, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H).
25		536.2	Метод D, RT = 1.476 мин, 98.6%	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.64 (br. s., 1H), 8.16 (t, *J* = 9.0 Гц, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 11.0, 2.5 Гц, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 4.56 (dt, *J* = 9.9, 8.1 Гц, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.78 (br. t., *J* = 8.8 Гц, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 1H), 1.52 (br. d., *J* = 13.1 Гц, 6H).

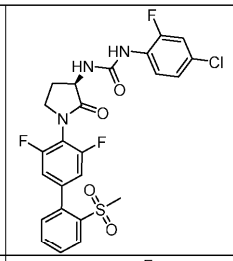
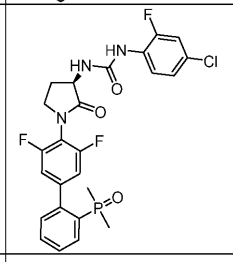
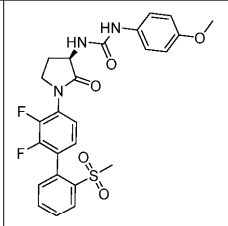
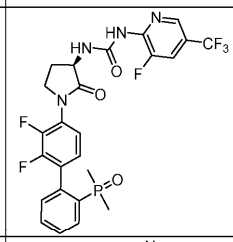
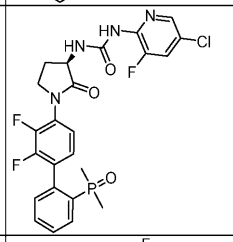
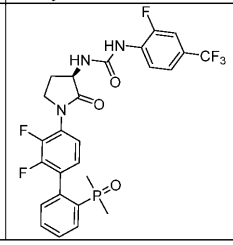
26		557.2	Метод D, RT = 1.89 мин, 99.7%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.95 (br. s., 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.17 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.52 - 7.24 (m, 7H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.63 - 4.47 (m, 1H), 3.82 (td, J = 9.5, 6.5 Гц, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.04 - 0.83 (m, 2H), 0.80 - 0.58 (m, 2H).
27		559.2	Метод D, RT = 1.868 мин, 99.6%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.01 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.17 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 6H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.56 (t, J = 9.3 Гц, 1H), 3.06 - 3.02 (m, 1H) 2.81 (s, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.31 - 1.13 (m, 6H).
28		464.1	Метод D, RT = 1.732 мин, 98.6%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.62 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.15 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 2.4Гц, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 1H), 7.49 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.06 (m, 2H), 6.73 - 6.61 (m, 1H), 4.63- 4.46 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 - 3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H).
29		572.2	Метод C, RT = 1.887 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.93 (s, 1H), 8.41 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 8.15 (dd, J = 7.9, 1.3 Гц, 1H), 7.90 - 7.72 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 11.5, 1.7 Гц, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 1.3 Гц, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 2H), 4.65 - 4.51 (m, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.81 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.20 - 2.02 (m, 1H).
30		580.1	Метод C, RT = 1.632 мин, 98.7%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.65 (s, 1H), 8.14 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.46 - 2.44 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 1.61 - 1.40 (m, 6H)

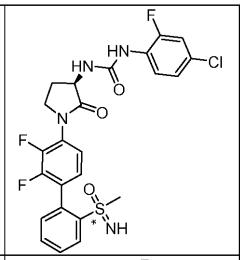
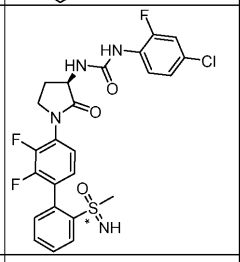
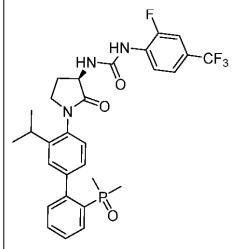
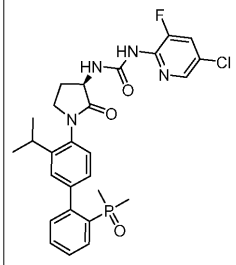
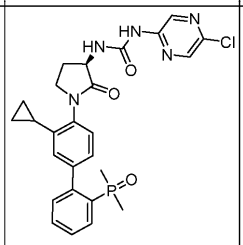
31		524.2	Метод D, RT = 1.719мин, 99.2%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.93 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.41 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.31 (m, 5H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 5.16 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.6 Гц, 2H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.80 (t, J = 8.7 Гц, 1H), 2.61 (dd, J = 19.4, 6.7 Гц, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H).
32		535.2	Метод C, RT = 1.550 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 9.11 (br. s., 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.16 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.56 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 7.50 - 7.28 (m, 7H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.74 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.60 (dd, J = 12.0, 8.1 Гц, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H).
33		587.2	Метод C, RT = 1.726 мин, 98.1%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 9.12 (br. s., 1H), 8.93 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 8.41 (t, J = 8.3 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 11.7 Гц, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.43 - 7.27 (m, 4H), 7.23 (t, J = 7.1 Гц, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 1H), 3.78 (t, J = 9.2 Гц, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H).
34		565.2	Метод C, RT = 1.606 мин, 96.7%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.78 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 8.16 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.15 (m, 5H), 7.11 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 3.74 - 3.72 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H).
35		502.1	Метод D, RT = 1.634 мин, 93.3%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 2H), 7.33 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 7.28 - 7.12 (m, 4H), 7.06 (dd, J = 8.1, 1.7 Гц, 1H), 5.06 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 2H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 3.75 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.59 (dd, J = 12.2, 7.3 Гц, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 1H).

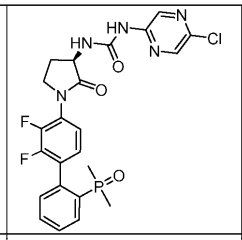
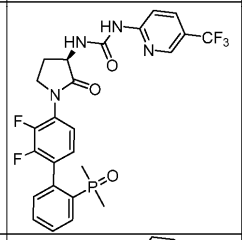
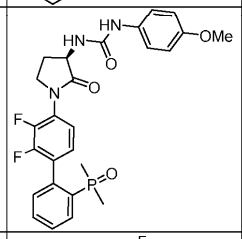
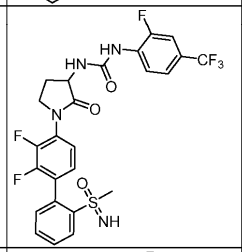
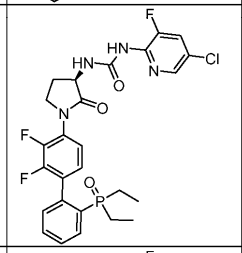
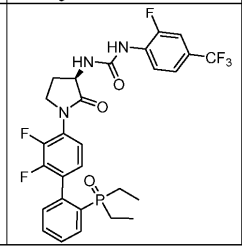
36		565.1	Метод D, RT = 1.669 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.56 - 7.37 (m, 3H), 7.35 - 7.15 (m, 5H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (dd, J = 9.7, 6.5 Гц, 1H), 3.69 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.59 (dd, J = 11.7, 7.3 Гц, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 1H).
37		593.2	Метод C, RT = 1.902мин, 97.5%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.97 (br. s., 1H), 8.49 - 8.30 (m, 2H), 7.65 (d, J = 11.7 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.48 - 7.22 (m, 7H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.57 - 3.55 (m, 1H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.31 - 1.13 (m, 6H).
38		496.2	Метод C, RT = 1.863 мин, 92.2%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.67 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.11 (m, 4H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.59 - 3.56 (m, 1H), 3.04 - 3.01 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.31 - 1.13 (m, 6H).
39		602.1	Метод C, RT = 1.731 мин, 92.6%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.92 (br. s., 1H), 8.41 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.91 - 7.76 (m, 2H), 7.66 (br. d., J = 12.0 Гц, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (br. d., J = 6.8 Гц, 1H), 5.13 (br. d., J = 1.7 Гц, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.57 - 2.24 (m, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 1H).
40		544.2	Метод D, RT = 1.851 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.63 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.17 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 8.12 (dd, J = 7.9, 1.1 Гц, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 3H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 4.57 - 4.52 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.59 (t, J = 9.0 Гц, 1H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.31 - 1.06 (m, 6H).

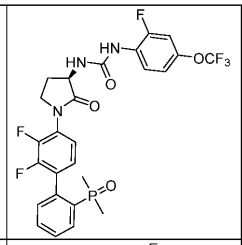
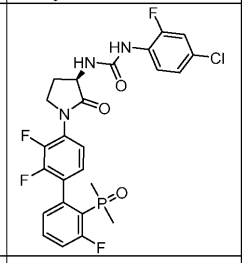
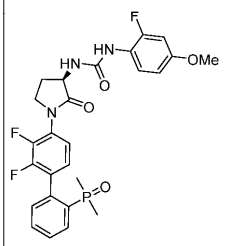
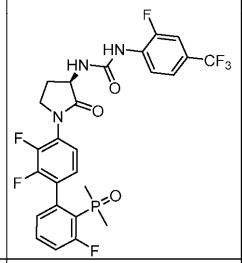
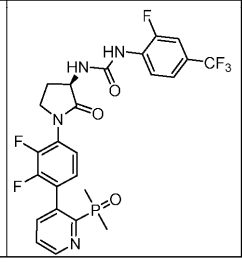
41		506.1	Метод D, RT = 1.825 мин, 97.2%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.15 (s, 1H), 7.78 - 7.50 (m, 5H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.16 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 5.16 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.4 Гц, 2H), 3.99 - 3.83 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 1H).
42		568.1	Метод C, RT = 1.598 мин, 98.9%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.61 (br. s., 1H), 8.22 - 8.07 (m, 2H), 7.88 - 7.73 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.45 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.57 - 2.55 (m, 1H), 2.26 -2.21 (m, 1H).
43		591.2	Метод C, RT = 2.008 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.08 - 8.82 (m, 2H), 8.42 (t, J = 8.3 Гц, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.20 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 3.83 (td, J = 9.2, 6.1 Гц, 1H), 3.66 (t, J = 9.2 Гц, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.04 - 0.83 (m, 2H), 0.79 - 0.62 (m, 2H).
44		545.2	Метод C, RT = 1.776 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.63 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.15 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 6H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 3.89 (td, J = 9.5, 6.6 Гц, 1H), 3.77 (t, J = 8.7 Гц, 1H), 2.58 (dd, J = 13.6, 5.7 Гц, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.38 (d, J = 7.1 Гц, 3H).
45		542.2	Метод C, RT = 1.778 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.63 (s, 1H), 8.17 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.98 (dd, J = 12.8, 7.7 Гц, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 4.60 - 4.49 (m, 1H), 3.80 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.28 - 1.99 (m, 1H), 1.33 (d, J = 13.4 Гц, 6H), 1.23 - 1.10 (m, 6H).
46		577.2	Метод C, RT = 1.716 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.64 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.16 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.93 (dd, J = 12.3, 8.2 Гц, 1H), 7.61 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 7.54 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 7.42 (dd, J = 11.2, 2.4 Гц, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.06 (m, 3H), 4.63 - 4.50 (m, 1H), 3.83 (td, J = 9.6, 6.7 Гц, 1H), 3.67 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.16 - 2.05

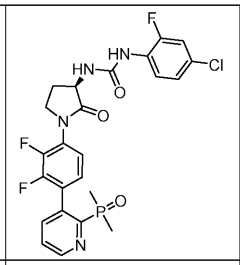
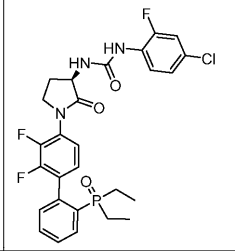
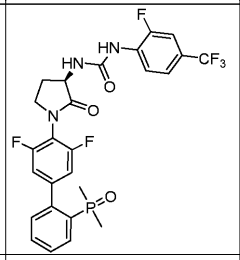
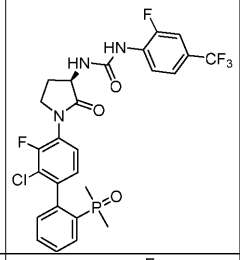
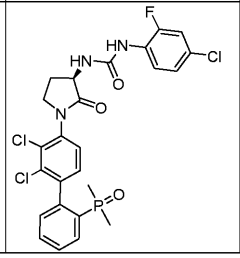
				(m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 13.2 Гц, 3H), 1.33 (d, *J* = 13.2 Гц, 3H), 0.98 - 0.84 (m, 2H), 0.82 - 0.65 (m, 2H).
47		560.2	Метод C, RT = 1.760 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.80 (br. s., 1H), 8.62 (s, 1H), 8.25 - 8.05 (m, 2H), 7.68 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.10 (m, 3H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 6.4 Гц, 1H), 3.56 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 1H), 1.39 - 1.15 (m, 6H).
48		558.2	Метод C, RT = 1.861 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 10.5 (br. s., 1H), 8.64 (d, *J* = 2.7 Гц, 1H), 8.31 - 8.04 (m, 2H), 7.71 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 7.10 (br. s., 1H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 3.81 (td, *J* = 9.6, 6.5 Гц, 1H), 3.65 (t, *J* = 9.0 Гц, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.03 - 0.83 (m, 2H), 0.78 - 0.55 (m, 2H).
49		519.1	Метод C, RT = 1.469 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.45 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.7 Гц, 1H), 8.00 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Гц, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 3H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 2.59-2.86 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 13.2 Гц, 6H).
50		503.2	Метод D, RT = 1.498 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.64 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 8.20 - 8.08 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 - 7.28 (m, 6H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 4.62 - 4.49 (m, 1H), 4.17 (q, *J* = 6.6 Гц, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.34 (br. s., 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.6 Гц, 3H).
51		568.2	Метод C, RT = 1.709 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.99 (s, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.14 (m, 3H), 6.81 (d, *J* = 7.3 Гц, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 13.2 Гц, 6H).

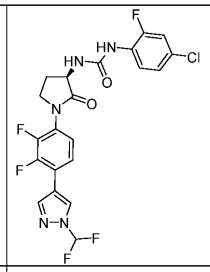
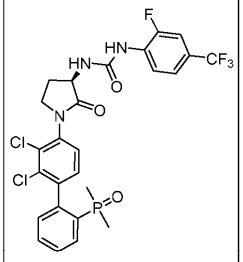
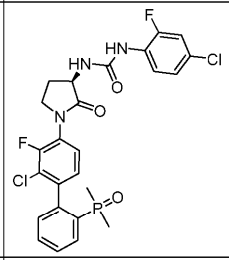
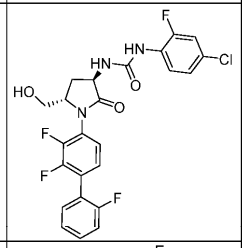
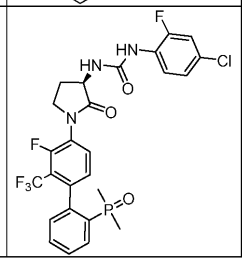
52		538.1	Метод D, RT = 1.774 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.61 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.23 - 8.04 (m, 2H), 7.87 - 7.63 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 7.5, 1.1 Гц, 1H), 7.42 (dd, J = 11.1, 2.3 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 4.63 - 4.50 (m, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H).
53		536.1	Метод C, RT = 1.594 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.65 - 8.57 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 4H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 1.52 (d, J = 13.2 Гц, 6H).
54		516.2	Метод C, RT = 1.485 мин, 98.5%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.49 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 7.8, 1.5 Гц, 1H), 7.91 - 7.71 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 7.8, 1.5 Гц, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 3H), 6.92 - 6.74 (m, 2H), 6.56 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 3.99 - 3.83 (m, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 1H).
55		571.2	Метод C, RT = 1.589 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.86 (s, 1H), 9.13 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 10.4, 1.8 Гц, 1H), 8.00 - 7.84 (m, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 1.52 (d, J = 13.2 Гц, 6H).
56		537.2	Метод C, RT = 1.475 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.44 (s, 1H), 8.68 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 10.0, 2.2 Гц, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.67-7.40 (m, 2H), 7.47 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 1.52 (d, J = 13.2 Гц, 6H).
57		570.2	Метод C, RT = 1.728мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.93 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.41 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 1H), 7.72 - 7.55 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.79-3.45 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.52 (d, J = 13.2 Гц, 6H).

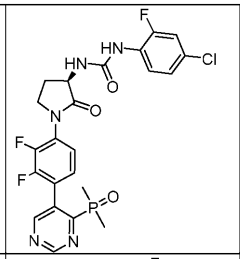
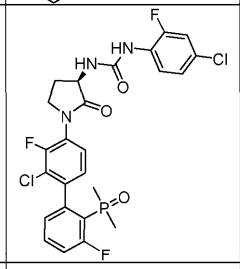
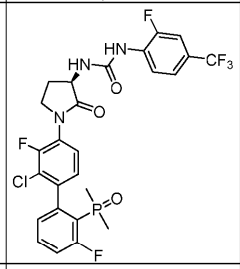
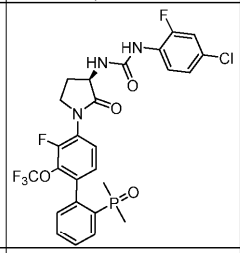
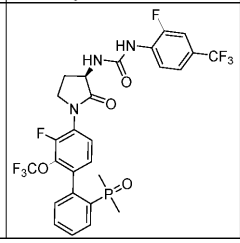
58		537.2	Метод C, RT = 1.671 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.75 (br. s., 1H), 8.19 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 8.14 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.46 - 7.23 (m, 5H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.27 (br. s., 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 2.93 - 2.89 (m, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H).
59		537.2	Метод C, RT = 1.672 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.76 (br. s., 1H), 8.26 - 8.06 (m, 2H), 7.81 - 7.64 (m, 2H), 7.51 - 7.29 (m, 5H), 7.20 (ddd, J = 9.0, 2.4, 1.3 Гц, 1H), 4.56 (dd, J = 17.9, 8.3 Гц, 1H), 4.28 (br. s., 1H), 3.92 - 3.90 (m, 1H), 3.79 (t, J = 8.3 Гц, 1H), 2.93 - 2.89 (m, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H).
60		576.3	Метод C, RT = 2.041 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.91 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 8.43 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 7.98 (dd, J = 12.7, 7.8 Гц, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 7.0, 3.5 Гц, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.58 (t, J = 8.7 Гц, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.34 (d, J = 13.2 Гц, 6H), 1.18 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Гц, 3H).
61		543.2	Метод C, RT = 1.774 мин, 99.7%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.44 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.9 Гц, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.04 (dd, J = 10.1, 2.2 Гц, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 6.4, 4.2 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 1.0 Гц, 2H), 4.60- 4.55 (m, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 1.34 (d, J = 13.2 Гц, 6H), 1.19 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Гц, 3H).
62		524.2	Метод C, RT = 1.607 мин, 99.6%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.74 (br. s., 1H), 8.90 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.41 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.67 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.20 (m, 3H), 7.13 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 3.83 (td, J = 9.5, 6.7 Гц, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.34 (d, J = 13.2 Гц, 6H), 1.02 - 0.82 (m, 2H), 0.80 - 0.65 (m, 2H).

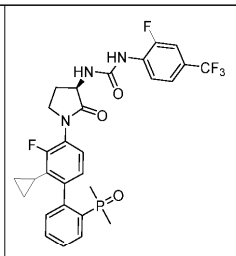
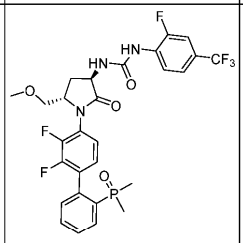
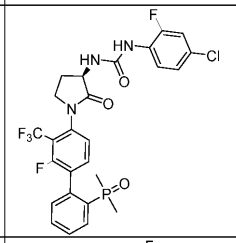
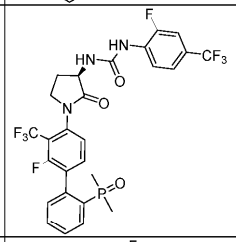
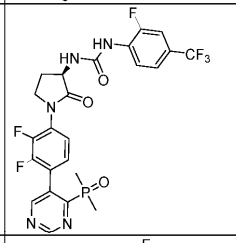
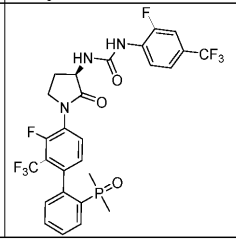
63		520.2	Метод C, RT = 1.517мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.83 (br. s., 1H), 8.90 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 1H), 7.73 - 7.53 (m, 3H), 7.51 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.28 - 2.00 (m, 1H), 1.52 (d, J = 13.2 Гц, 6H).
64		553.3	Метод C, RT = 1.742мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.79 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.8, 2.2 Гц, 2H), 7.96 -7.86 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.72 - 7.55 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.28 - 2.08 (m, 1H), 1.53 (d, J = 13.2 Гц, 6H).
65		514.3	Метод C, RT = 1.496 мин, 97.9%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.48 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.72 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.19 (m, 5H), 6.88 - 6.77 (m, 2H), 6.55 (d, J =7.3 Гц, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.23 - 1.99 (m, 1H), 1.52 (d, J = 13.2 Гц, 6H).
66		571.2	Метод C, RT = 1.815 мин, 96.2%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.41 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.67 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.06 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.80 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 2.93 - 2.89 (m, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H).
67		565.2	Метод C, RT = 1.804 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.45 (s, 1H), 8.69 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, J = 10.3 Гц, 1H), 7.89 (dd, J = 11.5, 7.3 Гц, 1H), 7.64 (quin, J = 7.8 Гц, 2H), 7.48 - 7.26 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 4H), 0.93 - 0.88 (m, 6H).
68		598.2	Метод C, RT = 2.038 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.91 (br. s., 1H), 8.41 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 1H), 7.75 - 7.56 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 3H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 4H), 0.93 - 0.88 (m, 6H).

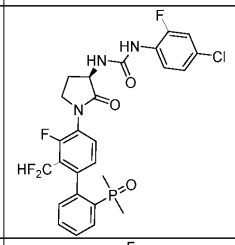
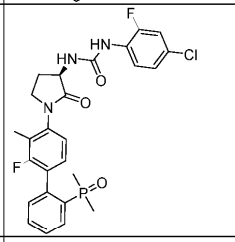
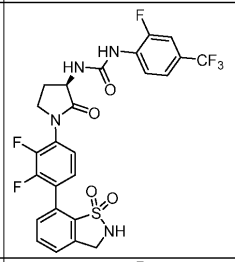
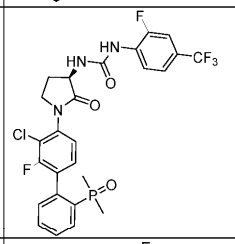
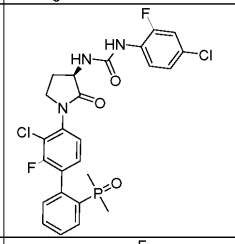
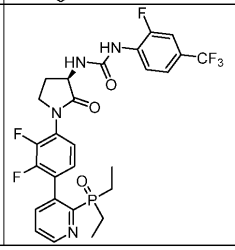
69		586.2	Метод C, RT = 1.903 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.70 (s, 1H), 8.22 (t, J = 9.2 Гц, 1H), 7.92 (dd, J = 12.5, 7.8 Гц, 1H), 7.73 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.30 (m, 3H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.52 (d, J = 13.2 Гц, 6H).
70		554.2	Метод C, RT = 1.663 мин, 99.2%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.63 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 8.16 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 4H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 12.7, 7.6 Гц, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.86 - 1.59 (m, 6H)
71		532.3	Метод D, RT = 1.383 мин, 98.9%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.24 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 12.2, 8.1 Гц, 1H), 7.84 (t, J = 9.3 Гц, 1H), 7.74 - 7.55 (m, 2H), 7.37 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 6.97 (d, J=7.1 Гц, 1H), 6.87 (dd, J = 12.2, 2.6 Гц, 1H), 6.72 (dd, J = 8.9, 1.8 Гц, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.82 - 3.59 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.52 (d, J = 13.2 Гц, 6H).
72		588.2	Метод C, RT = 1.794 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.95 (dd, J = 8.2, 2.5 Гц, 1H), 8.41 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 6H).
73		588.2 (M+NH$_4$)$^+$	Метод D, RT = 1.647 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.94 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 8.84 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 8.42 (t, J = 8.3 Гц, 1H), 7.87-7.86 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 3H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.62 (d, J = 13.2 Гц, 6H).

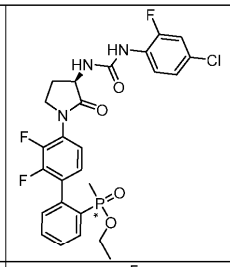
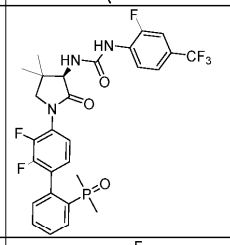
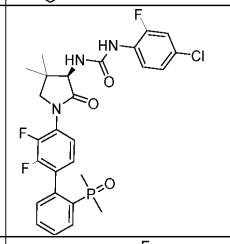
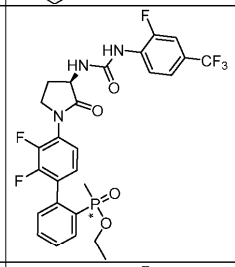
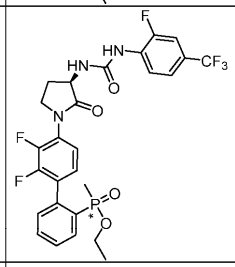
74		554.2 $(M+NH_4)^+$	Метод D, RT = 1.498 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.84 (br d, J = 4.2 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.86 (dd, J = 3.5, 7.5 Гц, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 2.4, 11.0 Гц, 1H), 7.37 (br d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.20 (br d, J = 7.6 Гц, 2H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.62 (d, J = 13.4 Гц, 6H).
75		564.2	Метод C, RT = 1.723 мин, 99.9%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.62 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.16 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.87 (ddd, J = 11.6, 7.5, 1.7 Гц, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 11.0, 2.4 Гц, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.5, 3.6, 1.6 Гц, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.19 - 2.01 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 0.93 – 0.88 (m, 6H).
76		570.2	Метод C, RT = 1.867 мин, 98.9%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.91 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.91 (ddd, J = 13.0, 7.6, 1.2 Гц, 1H), 7.73 - 7.56 (m, 3H), 7.52 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.49 (d, J = 13.5 Гц, 6H).
77		586.2	Метод C, RT = 1.781 мин, 99.8%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.95 (t, J = 3.2 Гц, 1H), 8.42 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 3H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.39 - 7.21 (m, 3H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.48 (d, J = 12.8 Гц, 3H), 1.46 (d, J = 12.8 Гц, 3H).
78		568.1	Метод C, RT = 1.691 мин, 99.8%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.65 (dd, J = 6.1, 2.4 Гц, 1H), 8.17 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.39 (m, 3H), 7.29 (td, J = 3.5, 7.1 Гц, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 4.63 - 4.49 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 6H).

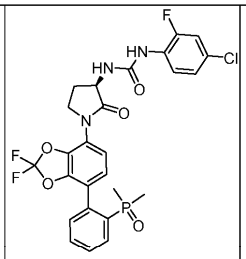
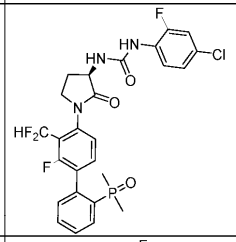
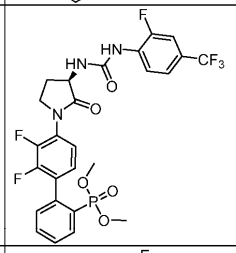
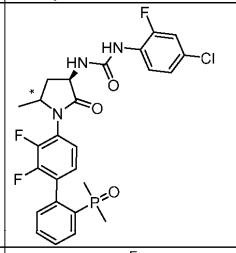
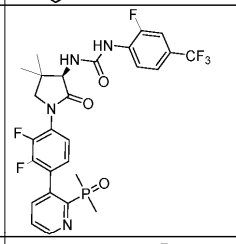
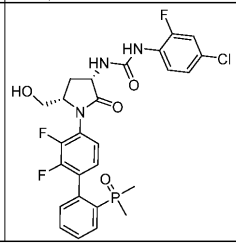
79		500.1	Метод C, RT = 1.763 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.73 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 2H), 7.29 - 7.11 (m, 2H), 4.55 (dd, J = 18.1, 8.6 Гц, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H).
80		602.1	Метод C, RT = 1.821 мин, 99.5%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.94 (dd, J = 5.9, 2.9 Гц, 1H), 8.42 (m, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 1H), 7.72 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 7.1, 2.9 Гц, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 2.63 (dt, J = 6.4, 5.1 Гц, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.50 - 1.45 (m, 6H).
81		552.2	Метод D, RT = 2.358 мин, 99.7%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.64 (br. s., 1H), 8.15 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 7.94 (dd, J = 12.5, 1.5 Гц, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 11.3, 2.3 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.48 (d, J = 12.8 Гц, 3H), 1.46 (d, J = 12.8 Гц, 3H).
82		508.1	Метод C, RT = 1.834 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.63 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 8.15 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.29 (m, 5H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 5.10 (t, J = 4.9 Гц, 1H), 4.81 - 4.62 (m, 1H), 4.29 - 4.12 (m, 1H), 3.49 - 3.47 (m, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H).
83		586.2	Метод C, RT = 2.031 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.66 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.15 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.75 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 11.3, 2.3 Гц, 1H), 7.31 - 7.13 (m, 4H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.54 (d, J = 13.6 Гц, 3H), 1.52 (d, J = 13.6 Гц, 3H).

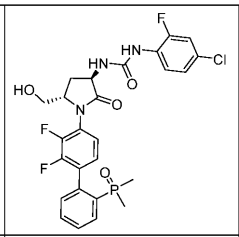
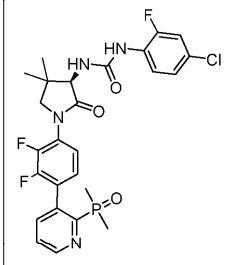
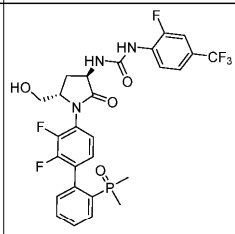
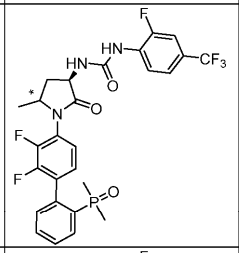
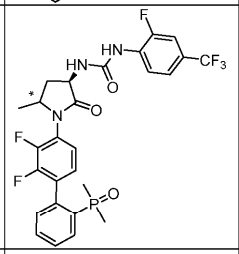
84		555.2 $(M+NH_4)^+$	Метод C, RT = 1.369 мин, 92.6%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 9.47 (s, 1H), 8.97 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.15 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.78 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.69 (d, J = 13.7 Гц, 6H).
85		570.2	Метод C, RT = 1.722 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.68 - 8.58 (m, 1H), 8.15 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 3H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 6H).
86		604.1	Метод C, RT = 1.834 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.98 - 8.91 (m, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 2H), 7.52 (br. d., J = 9.3 Гц, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.11 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 6H).
87		602.2	Метод C, RT = 1.795 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.65 (dd, J = 1.7, 8.8 Гц, 1H), 8.15 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.88 (dd, J = 7.3, 12.7 Гц, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 3H), 7.43 (dd, J = 2.4, 11.0 Гц, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.64 - 1.48 (m, 6H).
88		636.2	Метод C, RT = 1.919 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.94 (dd, J = 2.9, 8.6 Гц, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 4H), 7.51 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 6H).

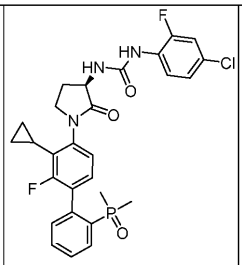
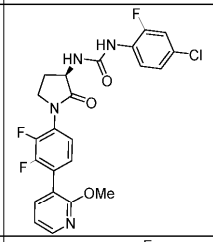
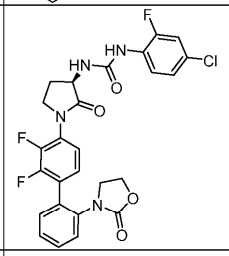
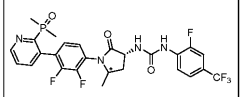
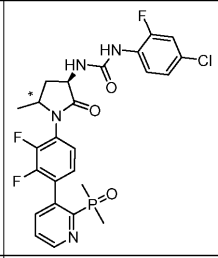
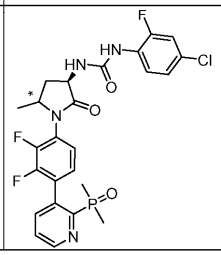
89		592.2	Метод C, RT = 1.872 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.96 - 8.89 (m, 1H), 8.41 (t, J = 8.3 Гц, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.71 - 7.49 (m, 4H), 7.39 - 7.26 (m, 3H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.45 (d, J = 13.4 Гц, 3H), 1.42 (d, J = 13.4 Гц, 3H), 0.79 - 0.72 (m, 1H), 0.71 - 0.61 (m, 3H).
90		614.2	Метод C, RT = 1.768 мин, 99.7%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.94 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.40 (t, J = 8.3 Гц, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 3H), 4.71 - 4.58 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.48 (dd, J = 10.5, 3.9 Гц, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 1.62 - 1.36 (m, 6H).
91		586.2	Метод C, RT = 1.778 мин, 99.8%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.71 - 8.59 (m, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 3H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 4.62 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.67 - 1.33 (m, 6H).
92		620.2	Метод C, RT = 1.911 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.00 - 8.89 (m, 1H), 8.47 - 8.37 (m, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 3H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 4.75 - 4.43 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 6H).
93		589.2 (M+NH$_4$)$^+$	Метод C, RT = 1.532 мин, 94.1%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.47 (s, 1H), 9.03 - 8.85 (m, 2H), 8.42 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 7.67 (br. d., J = 11.5 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 3H), 4.60 (td, J = 10.2, 8.0 Гц, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.79 (br. t., J = 8.8 Гц, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.69 (d, J = 13.7 Гц, 6H).
94		620.2	Метод C, RT = 1.932 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.95 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 8.41 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.76 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 1.8, 11.6 Гц, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.52 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.16 - 2.06

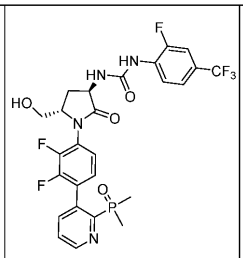
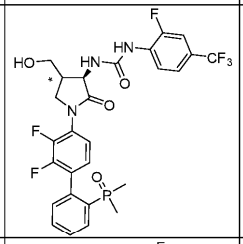
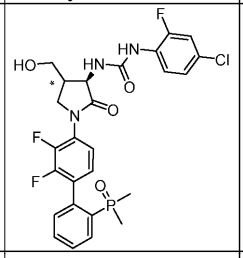
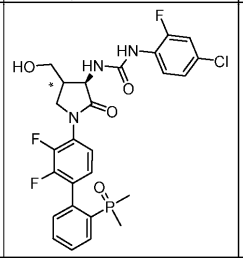
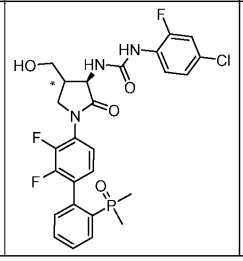
				(m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 6H).
95		568.2	Метод C, RT = 1.608 мин, 99%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.65 (br. s., 1H), 8.16 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 1H), 7.74 - 7.57 (m, 3H), 7.43 (dd, J = 11.2, 2.4 Гц, 1H), 7.32 - 7.10 (m, 4H), 6.59 (t, J = 52.4 Гц, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.50 (d, J = 13.2 Гц, 3H), 1.44 (d, J = 13.2 Гц, 3H).
96		532.2	Метод C, RT = 1.813 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.64 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 11.1, 2.3 Гц, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 4.59 - 4.45 (m, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.12 (m, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.45 (br. d., J = 13.4 Гц, 3H), 1.36 (br. d., J =13.4 Гц, 3H).
97		585.2	Метод C, RT = 1.809 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.95 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 8.42 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 8.02 - 7.84 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.42 (dd, J = 7.2, 1.7 Гц, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H).
98		586.2	Метод C, RT = 1.764 мин, 99.9%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.93 (br. s., 1H), 8.42 (m, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 3H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 6H).
99		552.2	Метод C, RT = 1.595 мин, 99.7%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.64 (br. s., 1H), 8.17 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.30 (m, 4H), 7.25 - 7.09 (m, 2H), 4.65 - 4.49 (m, 1H), 3.82 (dt, J = 9.4, 6.4 Гц, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 6H).
100		599.2	Метод C, RT = 1.857 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.93 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 8.85 (dd, J = 4.6, 1.2 Гц, 1H), 8.42 (m, 1H), 7.86 - 8.82 (m, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.16 - 1.81 (m, 5H), 1.02 - 0.85 (m, 6H).

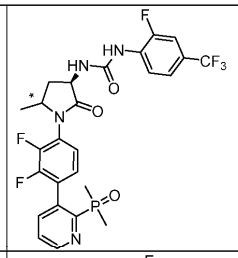
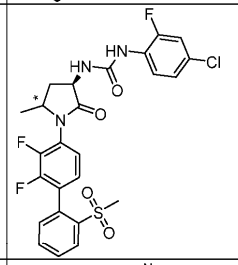
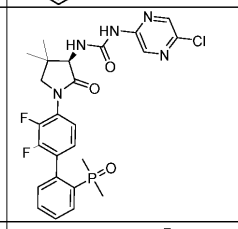
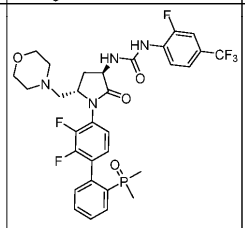
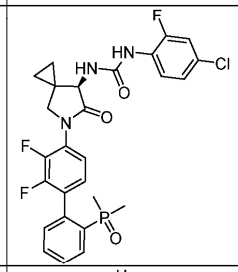
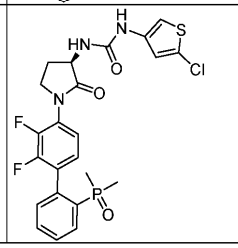
101		583.1 (M+NH$_4$)$^+$	Метод C, RT = 1.746 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.69 - 8.56 (m, 1H), 8.15 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 8.04 - 7.91 (m, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 3H), 7.29 - 7.10 (m, 3H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 3.97 - 3.61 (m, 4H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.44 (d, J = 14.4 Гц, 3H), 1.12 (t, J = 7.1 Гц, 3H).
102		598.2	Метод C, RT = 1.965 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.96 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 8.46 (t, J = 8.3 Гц, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 4.65 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 3.88 (br. d., J = 9.3 Гц, 1H), 3.45 (br. d., J = 9.3 Гц, 1H), 1.53 (d, J = 13.2 Гц, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).
103		581.2 (M+NH$_4$)$^+$	Метод C, RT = 1.965 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.68 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.22 (t, J = 9.0 Гц, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 11.2, 2.4 Гц, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 4.62 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 3.86 (br. d., J = 9.3 Гц, 1H), 3.45 (br. d., J = 9.3 Гц, 1H), 1.54 (d, J = 13.2 Гц, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).
104		600.2	Метод C, RT = 1.871 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.98 - 8.86 (m, 1H), 8.41 (t, J = 8.68 Гц, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.77 - 7.60 (m, 3H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 4.65 - 4.51 (m, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.44 (d, J = 14.67 Гц, 3H), 1.12 (t, J = 7.1 Гц, 3H).
105		600.2	Метод C, RT = 1.871 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.02 - 8.90 (m, 1H), 8.41 (t, J = 8.3 Гц, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.76 - 7.60 (m, 3H), 7.51 (dd, J = 8.7, 1.1 Гц, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 3.97 - 3.74 (m, 3H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.45 (d, J = 14.43 Гц, 3H), 1.12 (t, J = 7.1 Гц, 3H).
106		580.1	Метод C, RT = 1.763 мин, 94.7%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.65 (d, J = 2.5 Гц, 1 H) 8.15 (t, J = 8.9 Гц, 1 H), 7.96 - 7.88 (m, 1 H), 7.67 - 7.64 (m, 2 H), 7.51 (d, J = 8.6 Гц, 1 H), 7.37 - 7.47 (m, 2 H), 7.27 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 2 H), 4.47 - 4.64 (m, 1 H), 3.90 - 4.01 (m, 1H), 3.82 - 3.90 (m, 1 H), 2.54 - 2.62 (m, 1 H), 2.01 - 2.15 (m, 1 H), 1.53

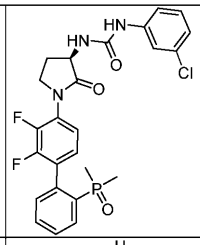
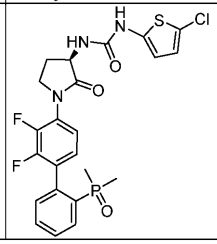
				(d, *J* = 13.2 Гц, 6 H).
107		568.1	Метод C, RT = 1.662 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.74 (d, *J* = 1.71 Гц, 1 H), 8.11 (t, *J* = 8.93 Гц, 1 H), 7.89 - 8.01 (m, 1 H), 7.57 - 7.71 (m, 3 H), 7.40 - 7.40 (m, 1 H), 7.34 - 7.48 (m, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8.31 Гц, 1 H), 7.25 - 7.14 (m, 2 H), 7.04 (t, *J* = 52.4 Гц, 1H) 4.41 - 4.55 (m, 1 H), 3.89 - 4.01 (m, 1 H), 3.64 - 3.71 (m, 1 H), 2.56 - 2.52 (m, 1 H), 2.18 - 2.31 (m, 1 H), 1.30 - 1.63 (m, 6 H).
108		602.1	Метод C, RT = 1.892 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.93 (d, *J* = 2.5 Гц, 1 H), 8.41 (t, *J* = 8.4 Гц, 1 H), 8.0 – 7.87 (m, 1 H), 7.77 - 7.71 (m, 1 H), 7.69 - 7.59 (m, 2 H), 7.55 - 7.49 (m, 1 H), 7.48 - 7.42 (m, 1 H), 7.41 - 7.27 (m, 2 H), 7.23 - 7.13 (m, 1 H), 4.65 - 4.54 (m, 1 H), 3.97 - 3.86 (m, 1 H), 3.82 - 3.71 (m, 1 H), 3.51 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1 H), 2.18 - 2.02 (m, 1 H).
109		550.2	Метод C, RT = 1.650 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.63 (d, *J* = 2.0 Гц, 1 H), 8.14 (t, *J* = 8.9 Гц, 1 H), 7.99 - 7.84 (m, 1 H), 7.72 - 7.55 (m, 2 H), 7.37 - 7.50 (m, 2 H), 7.35 - 7.25 (m, 2 H), 7.23 - 7.17 (m, 1 H), 7.14 (d, *J* = 7.1 Гц, 1 H), 4.70 - 4.58 (m, 1 H), 4.36 - 4.23 (m, 1 H), 2.36 - 2.25 (m, 2 H), 1.46 (d, *J* = 12.4 Гц, 6H), 1.19 (d, *J* = 6.4 Гц, 3 H).
110		599.2	Метод C, RT = 1.851 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.96 (d, *J* = 3.18 Гц, 1 H), 8.84 (m, 1 H), 8.46 (t, *J* = 8.2 Гц, 1 H), 7.87 (m, 1H), 7.63 - 7.72 (m, 2 H), 7.52 (d, *J* = 9.5 Гц, 1 H), 7.19 - 7.39 (m, 3 H), 4.65 (d, *J* = 9.1 Гц, 1 H), 3.88 (d, *J* = 9.2 Гц, 1 H), 3.45 (d, *J* = 9.2 Гц, 1 H), 1.63 (d, *J* = 13.2 Гц, 6H), 1.23 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H).
111		566.2	Метод C, RT = 1.404 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.63 (s, 1H), 8.17 (t, *J* = 8.8 Гц, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.13 (m, 4H), 4.93 (t, *J* = 5.0 Гц, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 3.44 (br. t., *J* = 4.0 Гц, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.64 - 1.42 (m, 6H).

112		566.2	Метод C, RT = 1.425 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.61 (s, 1H), 8.14 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 3.47 (br. d., J = 3.9 Гц, 2H), 2.53 (br. s., 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 1.60 - 1.41 (m, 6H).
113		565.2	Метод C, RT = 1.719 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.84 (d, J = 4.9 Гц, 1 H), 8.68 (d, J = 2.5 Гц, 1 H), 8.22 (t, J=8.9 Гц, 1 H), 7.87 (ddd, J = 7.8, 4.4, 1.5 Гц, 1 H), 7.67 (ddd, J = 7.8, 4.9, 2.5 Гц, 1 H), 7.44 (dd, J = 11.3, 2.5 Гц, 1 H), 7.26 - 7.38 (m, 2 H), 7.21 (ddd, J = 8.9, 2.5, 1.1 Гц, 1 H), 7.00 - 7.16 (m, 1 H), 4.62 (d, J = 9.1 Гц, 1 H), 3.86 (d, J = 9.1 Гц, 1 H), 3.44 (d, J = 9.1 Гц, 1 H), 1.63 (d, J = 13.7 Гц, 6 H), 1.19 - 1.28 (m, 3 H), 1.05 (s, 3 H).
114		600.2	Метод D, RT = 1.577 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.06 - 8.51 (br. s., 1H), 8.45 - 8.36 (m, 1 H), 8.00 - 7.87 (m, 1 H), 7.71 - 7.57 (m, 3 H), 7.51 (dd, J = 9.17, 1.10 Гц, 1 H), 7.44 - 7.11 (m, 4 H), 4.78 - 4.61 (m, 1 H), 4.26 - 4.21 (m, 1 H), 3.50- 3.40 (m, 3 H), 2.61 - 2.53 (m, 1 H), 2.33 - 2.22 (m, 1 H), 1.44 - 1.55 (m, 6 H).
115		584.2	Метод D, RT = 1.805 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.97 - 8.85 (m, 1 H), 8.46 - 8.34 (m, 1 H), 7.99 - 7.89 (m, 1 H), 7.70 - 7.57 (m, 3 H), 7.52 (br. d., J = 8.6 Гц, 1 H), 7.46 - 7.17 (m, 4 H), 4.71 - 4.57 (m, 1 H), 4.34 - 4.15 (m, 1 H), 2.37 - 2.30 (m, 1 H), 1.75 - 1.62 (m, 1 H), 1.59 - 1.39 (m, 6 H), 1.19 (d, J = 6.4 Гц, 3 H).
116		584.2	Метод D, RT = 1.802 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.92 (d, J = 2.7 Гц, 1 H), 8.40 (t, J = 8.3 Гц, 1 H), 7.97 - 7.89 (m, 1 H), 7.71 - 7.58 (m, 3 H), 7.51 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.36 - 7.25 (m, 3 H), 4.66 (td, J = 9.2, 7.3 Гц, 1 H), 4.35 - 4.24 (m, 1 H), 2.38 - 2.24 (m, 2 H), 1.63 - 1.41 (m, 6 H), 1.20 (d, J = 6.4 Гц, 3 H).
117		558.2	Метод C, RT = 1.711 мин, 99.4%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.65 (br. s., 1 H), 8.18 (t, J = 8.9 Гц, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 7.69 - 7.53 (m, 2 H), 7.43 (dd, J = 12.5, 2.5 Гц, 1 H), 7.37 - 7.26 (m, 2 H), 7.25 - 7.10 (m, 3 H), 4.57 (dt, J = 10.3, 8.1 Гц, 1 H), 3.95 - 3.65 (m, 2 H), 2.66 - 2.55 (m, 1 H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1 H), 1.51 - 1.30 (m, 6 H),

				0.98 - 0.83 (m, 2 H), 0.67 - 0.43 (m, 2 H).
118		491	Метод C, RT = 1.921 мин, 99.3%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.63 (d, J = 2.1 Гц, 1 H), 8.29 (dd, J = 5.0, 2.1 Гц, 1 H), 8.15 (t, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.78 (dd, J = 7.3, 2.1 Гц, 1 H), 7.47 - 7.36 (m, 2 H), 7.35 - 7.28 (m, 1 H), 7.25 - 7.05 (m, 3 H), 4.62 - 4.48 (m, 1 H), 3.95 - 3.84 (m, 1 H), 3.89 (s, 3H), 3.83 - 3.71 (m, 1 H), 2.63 - 2.52 (m, 1 H), 2.14 - 2.03 (m, 1H).
119		545.1	Метод C, RT = 1.737 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.64 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 4.55 (td, J = 10.5, 8.0 Гц, 1H), 4.30 (t, J = 7.9 Гц, 2H), 3.96 - 3.81 (m, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H).
120		585.0	Метод E, RT = 2.500 мин, 99.9%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.93 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 8.85 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 8.40 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.46 - 2.23 (m, 2H), 1.62 (d, J = 13.2 Гц, 6H), 1.19 (d, J = 5.2 Гц, 3H).
121		551.2	Метод C, RT = 1.596 мин, 90.1%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.85 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 8.69 - 8.60 (m, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 6.7, 4.9 Гц, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 11.0, 2.5 Гц, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 4.69 - 4.50 (m, 1H), 4.34 - 4.10 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 1.65 - 1.62 (m, 1H), 1.63 (d, J = 13.4 Гц, 3H), 1.62 (d, J = 13.4 Гц, 3H), 1.12 (d, J = 6.1 Гц, 3H).
122		551.2	Метод C, RT = 1.592 мин, 92.5%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.85 (d, J = 4.2 Гц, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.15 (t, J = 8.9 Гц, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.42 (dd, J = 11.1, 2.3 Гц, 1 H), 7.36 - 7.31 (m, 2 H), 7.22 - 7.14 (m, 2 H), 4.70 - 4.59 (m, 1 H), 4.34 - 4.26 (m, 1 H), 2.37 - 2.27 (m, 2 H), 1.62 (d, J = 13.5 Гц, 6 H), 1.12 (d, J = 6.1 Гц, 3H).

123		618.2 $(M+NH_4)^+$	Метод C, RT = 1.502 мин,100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.91 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 8.85 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 8.41 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 7.89 (dd, J = 7.5, 4.0 Гц, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.51 (br. d., J = 8.6 Гц, 1H), 7.34 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 7.25 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 5.12 (t, J = 4.9 Гц, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.19 (br. d., J = 8.3 Гц, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 1.63 (d, J = 13.4 Гц, 3H), 1.62 (d, J = 13.4 Гц, 3H).
124		600.2	Метод C, RT = 1.577 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 9.19 (br. s., 1H), 8.45 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 4.87 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 1H), 3.71 (br. d., J = 8.8 Гц, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.4 - 3.2 (m, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 1.52 (br. d., J = 13.2 Гц, 6H).
125		583.2 $(M+NH_4)^+$	Метод D, RT = 1.442 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.70 - 8.63 (m, 1H), 8.13 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 4.37 (dd, J = 10.0, 8.3 Гц, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 11.0, 6.6 Гц, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 1.53 (br. d., J = 13.2 Гц, 6H).
126		583.2 $(M+NH_4)^+$	Метод D, RT = 1.482 мин, 94.5%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.90 (s, 1H), 8.19 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 11.2, 2.4 Гц, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 4.85 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.71 (br. d., J = 9.5 Гц, 1H), 3.60 (br. dd., J = 9.5, 3.2 Гц, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 1.52 (br. d., J = 13.2 Гц, 6H).
127		583.2 $(M+NH_4)^+$	Метод D, RT = 1.490 мин, 96.5%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ = 8.91 (s, 1H), 8.20 (t, J = 9.1 Гц, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 11.0, 2.5 Гц, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.86 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.72 (br. d., J = 9.3 Гц, 1H), 3.60 (br. dd., J = 9.3, 3.2 Гц, 2H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 1.53 (br. d., J = 13.2 Гц, 6H).

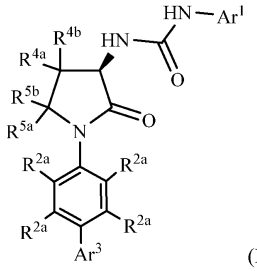
128		585.0	Метод E, RT = 2,517 мин, 99.7%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.93 (br. s., 1H), 8.84 (d, J = 3.9 Гц, 1H), 8.41 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.51 (br. d., J = 8.3 Гц, 1H), 7.44 - 7.21 (m, 3H), 4.70 - 4.52 (m, 1H), 4.22 (br. d., J = 9.5 Гц, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 1.63 (d, J = 13.4 Гц, 3H), 1.61 (d, J = 13.4 Гц, 3H), 1.13 (d, J = 6.4 Гц, 3H).
129		552.1	Метод D, RT = 1.831 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.71 - 8.55 (m, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 2H), 7.91 - 7.73 (m, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 11.2, 2.0 Гц, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 4.70 - 4.52 (m, 1H), 4.39 - 4.13 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.1 Гц, 3H).
130		548.2	Метод C, RT = 1.578 мин, 99.6%	^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d$_6$) δ = 9.73 - 9.50 (m, 1H), 8.95 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.67 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.47 (br. d., J = 9.5 Гц, 1H), 1.53 (d, J = 13.2 Гц, 6H), 1.23 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).
131		669.4	Метод D, RT = 1.764 мин, 100%	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.93 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.40 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 7.94 (dd, J = 12.6, 7.5 Гц, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 3H), 7.50 (br. d., J = 8.6 Гц, 1H), 7.41 - 7.17 (m, 4H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 3.29 - 3.07 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.46 - 2.17 (m, 6H), 1.51 (br. d., J = 13.2 Гц, 6H).
132		579.2 (M+NH$_4$)$^+$	Метод D, RT = 1.736 мин, 100%	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ = 8.61 - 8.54 (m, 1H), 8.14 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 11.1, 2.6 Гц, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 1.52 (br. d., J = 13.2 Гц, 6H), 0.90 - 0.71 (m, 4H).
133		524.1	Метод E, RT = 1.518 мин, 98.9%	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 8.99 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.52 - 7.72 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.21 - 7.29 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.73 (d, J= 7.5 Гц, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.83 - 3.95 (m, 1H), 3.71 - 3.81 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.04 - 2.19 (m, 1H), 1.52 (br. d., J=13.2 Гц, 6H).

134		518.1	Метод D, RT = 1.511 мин, 99.1%	
135		524.1	Метод D, RT = 1.496 мин, 95.0%	

Для специалиста в данной области техники будет понятно, что настоящее изобретение не ограничивается приведенными выше иллюстративными примерами и что настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отступления от его существенных признаков. Поэтому желательно, чтобы эти примеры рассматривались во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие, при этом объем изобретения определяется прилагаемой формулой, а не вышеизложенными примерами, и поэтому все изменения в пределах значения и степени эквивалентности формулы должны входить в ее объем.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (III)



(III)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1-2 R^{1a} и 1-2 R^{1b}, или 6-членный гетероарил с 1-3 атомами азота и замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b};

Ar^3 представляет собой фенил, замещенный 1-3 R^{3a}, или 5-6-членный гетероарил с 1-3 атомами азота и замещенный 1-3 R^{3a};

R^{1a} представляет собой водород или галогено;

R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси;

R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси;

R^{3a} представляет собой циано, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, $(R^1R^2N)C_{1-4}$алкил, R^1R^2N, C_{1-4}алкил-$C(O)(R^2)NC_{1-4}$-алкил, $(C_{1-4}$алкил$)_2(O)P$, $(C_{1-4}$алкокси$)_2(O)P$, $(C_{1-4}$алкокси$)(C_{1-4}$алкил$)(O)P$, C_{1-4}алкил-SO_2 или C_{1-4}алкил-SO_2NH;

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

R^2 представляет собой водород или C_{1-4}алкил; или R^1R^2N, взятые вместе, представляют собой оксазолил или пирролидинил и замещены 0-3 заместителями, выбранными из галогено, C_{1-4}алкила и оксо;

R^{4a} или R^{4b} независимо представляет собой водород, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкокси или C_{1-4}гидроксилалкил; альтернативно, R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом углерода, которые они оба присоединены, образуют C_{3-6}циклоалкил; и

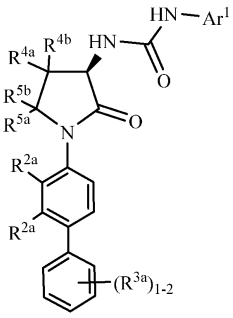
R^{5a} или R^{5b} независимо представляет собой водород, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}гидроксилалкил, C_{1-4}галогеналкокси или C_{1-4}алкокси C_{1-4}алкил.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1-2 R^{1a} и 1-2 R^{1b}, пиридинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}, или пиразинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}; и

Ar^3 представляет собой фенил, замещенный 1-3 R^{3a}, пиразолил, замещенный 1-3 R^{3a}, пиридинил, замещенный 1-3 R^{3a}, или пиримидинил, замещенный 1-3 R^{3a}.

3. Соединение по п.1 или 2, имеющее формулу (IV)



(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1-2 R^{1a} и 1-2 R^{1b}, пиридинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b}, или пиразинил, замещенный 1 R^{1a} и 1-2 R^{1b};

R^{1a} представляет собой водород или галогено;

R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси;

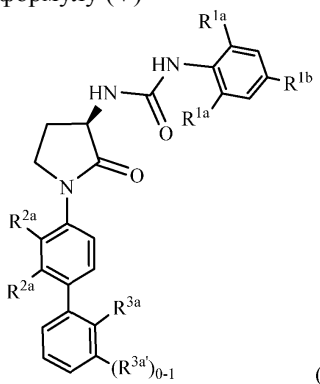
R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси;

R^{3a} представляет собой циано, галогено, C_{1-3}алкил, C_{1-3}гидроксиалкил, C_{1-3}алкокси-C_{1-4}алкил, C_{1-3}галогеналкил, R^1R^2N, $(C_{1-3}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-3}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-3}алкокси)(C_{1-3}алкил)(O)P$, C_{1-3}алкил-SO_2 или C_{1-3}алкил-SO_2NH;

R^{4a} или R^{4b} независимо представляет собой водород, C_{1-3}алкил или C_{1-3}гидроксилалкил; альтернативно, R^{4a} и R^{4b}, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-6}циклоалкил; и

R^{5a} или R^{5b} независимо представляет собой водород, C_{1-3}алкил, C_{1-3}гидроксилалкил или C_{1-3}алкоксиалкил.

4. Соединение по п.3, имеющее формулу (V)



(V)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{1a} представляет собой водород или F;

R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси;

R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-3}алкил, C_{1-3}галогеналкил или C_{3-6}циклоалкил;

R^{3a} представляет собой галогено, C_{1-3}гидроксиалкил, C_{1-3}алкокси-C_{1-3}алкил, $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH; и

$R^{3a'}$ представляет собой галогено.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{1a} представляет собой водород или F;

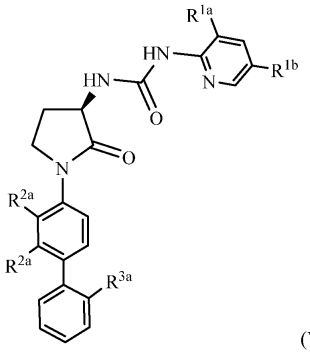
R^{1b} представляет собой F, Cl или CF_3,

R^{2a} представляет собой водород, F, Cl, изопропил, CF_3 или циклопропил;

R^{3a} представляет собой $(CH_3)_2(O)P$, $(CH_3CH_2)_2(O)P$, $(CH_3CH_2O)(CH_3)(O)P$, CH_3SO_2 или CH_3SO_2NH; и

$R^{3a'}$ представляет собой F.

6. Соединение по п.3, имеющее формулу (VI)



(VI)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{1a} представляет собой водород или галогено;

R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси;

R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-3}алкил или C_{3-6}циклоалкил;

R^{3a} представляет собой $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH.

7. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{4a} представляет собой водород;

R^{4b} представляет собой водород;

R^{5a} представляет собой C_{1-2}алкил, C_{1-2}гидроксиалкил или C_{1-2}алкокси-C_{1-2}алкил; и

R^{5b} представляет собой водород.

8. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где

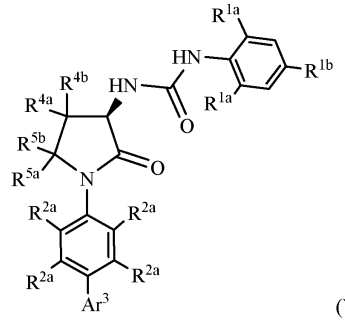
R^{4a} представляет собой C_{1-2}алкил;

R^{4b} представляет собой C_{1-2}алкил;

R^{5a} представляет собой водород; и

R^{5b} представляет собой водород.

9. Соединение по п.1 или 2, имеющее формулу (VII)



(VII)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

Ar^3 представляет собой пиразолил, замещенный 1-3 R^{3a}, пиридинил, замещенный 1-3 R^{3a}, или пиримидинил, замещенный 1-3 R^{3a};

R^{1a} представляет собой водород или галогено;

R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси;

R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}галогеналкокси;

R^{3a} представляет собой циано, галогено, C_{1-4}алкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкил, $(R^1R^2N)C_{1-4}$алкил, R^1R^2N-, $(C_{1-4}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-4}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-4}алкокси)(C_{1-4}алкил)(O)P$, C_{1-4}алкил-SO_2 или C_{1-4}алкил-SO_2NH;

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

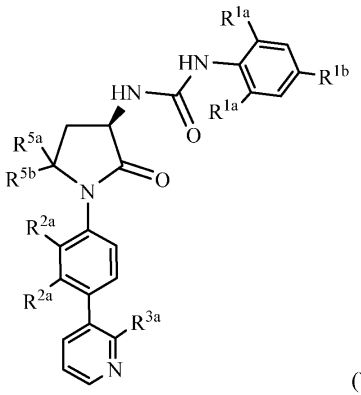
R^2 представляет собой водород или C_{1-4}алкил; или R^1R^2N, взятые вместе, представляют собой оксазолил или пирролидинил и замещены 0-3 заместителями, выбранными из галогено, C_{1-4}алкила или оксо;

R^{4a} или R^{4b} независимо представляет собой водород, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкоксиалкил или C_{1-4}галогеналкокси;

R^{4a} и R^{4b}, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-6}циклоалкил; и

R^{5a} или R^{5b} независимо представляет собой водород, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкоксиалкил или C_{1-4}галогеналкокси.

10. Соединение по п.9, имеющее формулу (VIII)



(VIII)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{1a} представляет собой водород или галогено;

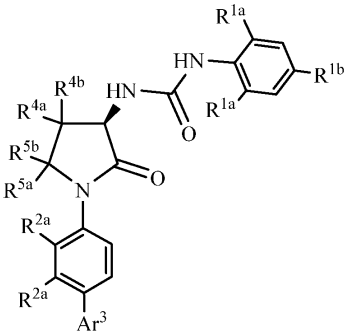
R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси;

R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-3}алкил или C_{3-6}циклоалкил;

R^{3a} представляет собой $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$, C_{1-2}алкил-SO_2 или C_{1-2}алкил-SO_2NH; и

R^{5a} или R^{5b} независимо представляет собой водород или C_{1-2}алкил.

11. Соединение по п.1, имеющее формулу (IX)



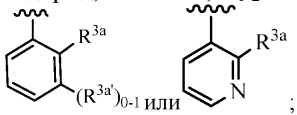
(IX)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{1a} представляет собой водород или галогено;

R^{1b} представляет собой галогено, C_{1-2}галогеналкил или C_{1-2}алкокси;

R^{2a} представляет собой водород, галогено, C_{1-2}галогеналкил, C_{1-3}алкил или C_{3-6}циклоалкил;

Ar^3 представляет собой  ;

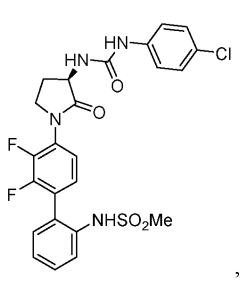
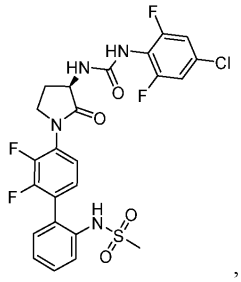
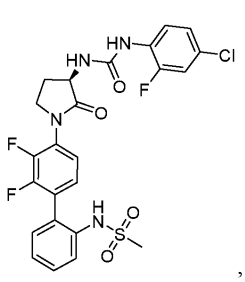
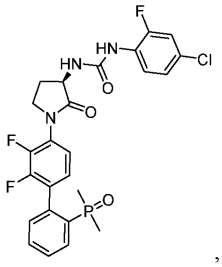
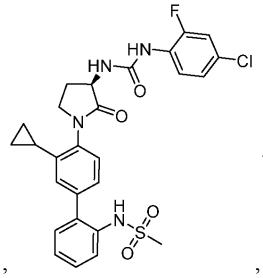
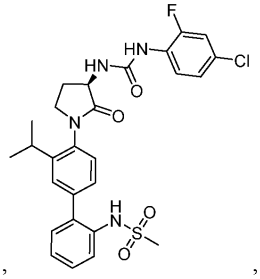
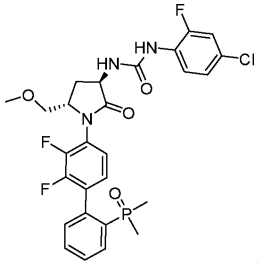
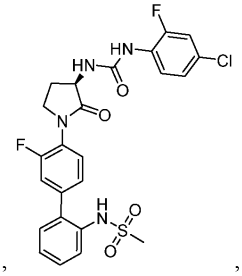
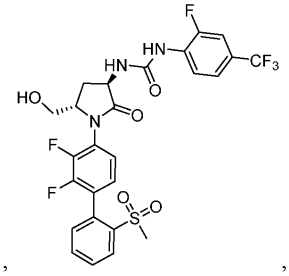
R^{3a} представляет собой $(C_{1-2}алкил)_2(O)P$, $(C_{1-2}алкокси)(C_{1-2}алкил)(O)P$ или C_{1-2}алкил-SO_2NH;

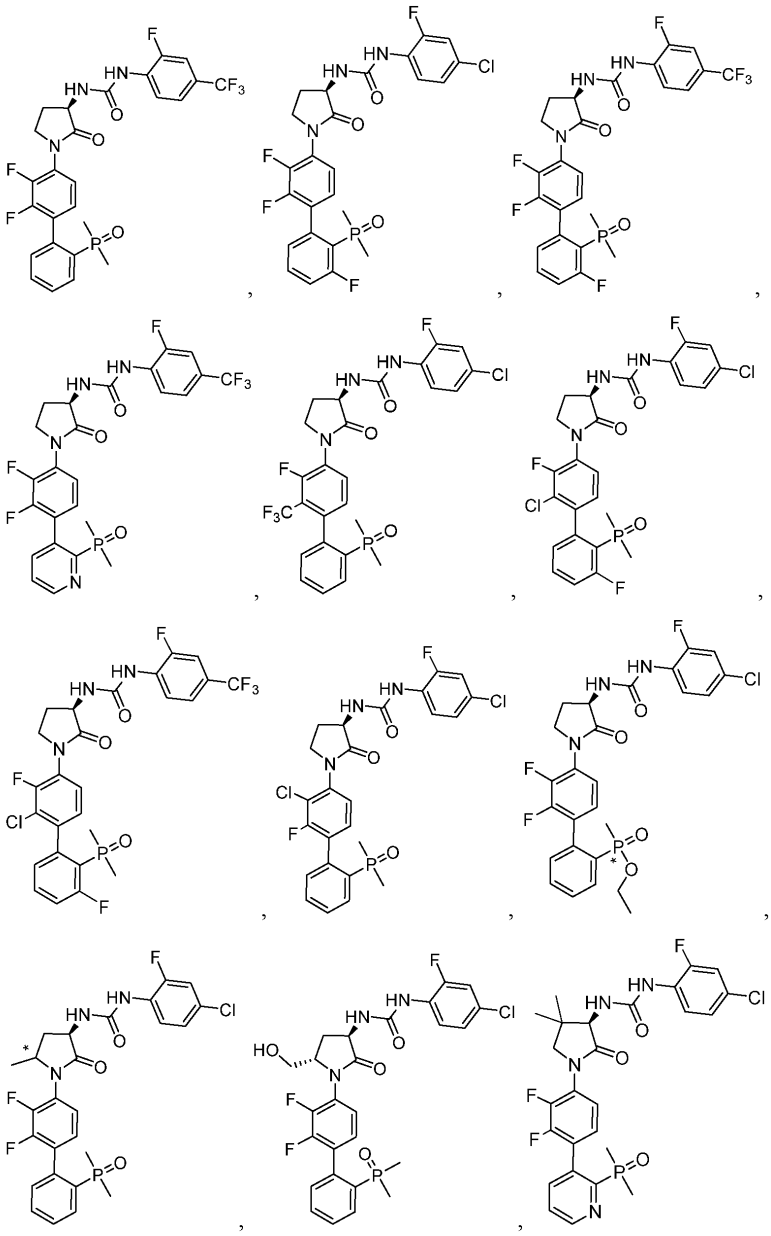
$R^{3a'}$ представляет собой галогено;

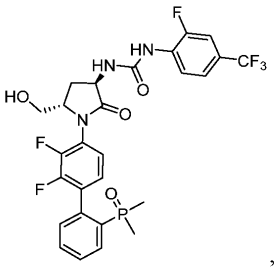
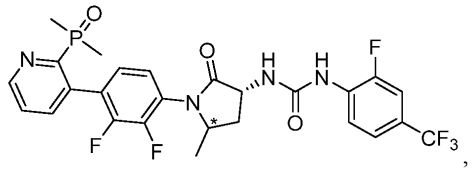
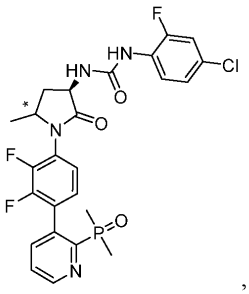
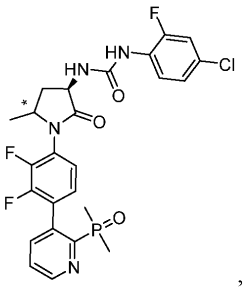
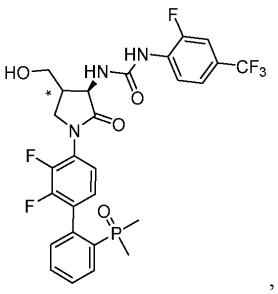
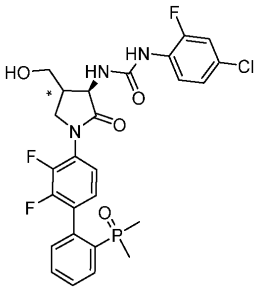
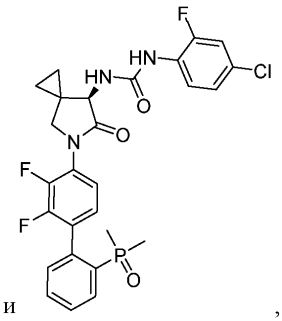
R^{4a} или R^{4b} независимо представляет собой водород, C_{1-2}алкил или C_{1-2}гидроксиалкил; или R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-6}циклоалкил; и

R^{5a} или R^{5b} независимо представляет собой водород, C_{1-2}алкил или C_{1-2}гидроксиалкил или C_{1-2}алкокси-C_{1-2}алкил.

12. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

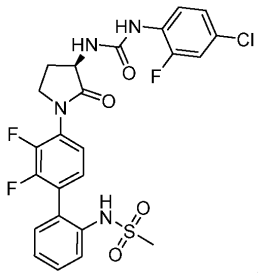

,

,

,

,

,

,

,

,





,

,

,

,

,

и

,

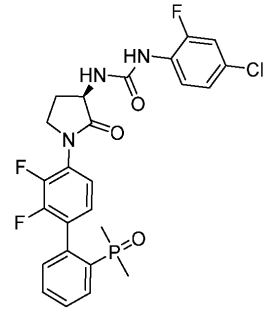
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение, которое представляет собой


,

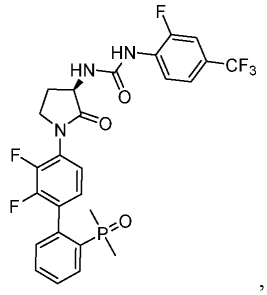
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение, которое представляет собой


,

или его фармацевтически приемлемая соль.

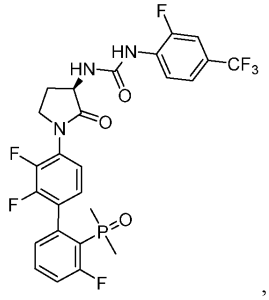
15. Соединение, которое представляет собой



,

или его фармацевтически приемлемая соль.

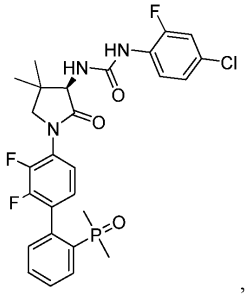
16. Соединение, которое представляет собой



,

или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение, которое представляет собой



,

или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемую соль, а также фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

19. Способ лечения сердечной недостаточности, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-17 пациенту, нуждающемуся в этом.

20. Способ по п.19, в котором сердечная недостаточность выбрана из группы, состоящей из застойной сердечной недостаточности, систолической сердечной недостаточности, диастолической сердечной недостаточности, сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HF_REF), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HF_PEF), острой сердечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности ишемической и неишемической природы.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2