

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) 029126

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.02.28

(21) Номер заявки
201690027

(22) Дата подачи заявки
2014.07.01

(51) Int. Cl. *C07C 275/42* (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07C 311/51 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ IDO

(31) 61/841,448

(32) 2013.07.01

(33) US

(43) 2016.06.30

(86) PCT/US2014/044992

(87) WO 2015/002918 2015.01.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

Маркуалдер Джэй А., Сейтц Стивен
П., Балог Джеймс Аарон, Хуан Аудрис
(US), Мандал Сунил Кумар (IN),
Уильямс Дэвид К., Харт Эми С.,
Ингри姆 Дженнифер (US)

(74) Представитель:

Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Дементьев
В.Н., Глухарёва А.О., Карпенко
О.Ю., Клюкин В.А., Строкова О.В.,
Христофоров А.А. (RU)

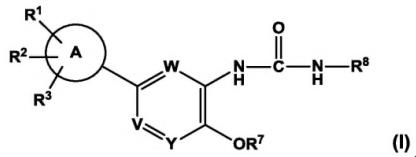
(56) Lancellotti S. et al.: "Biochemical Properties of Indoleamine 2,3-dioxygenase: From Structure to Optimized Design of Inhibitors", Current medicinal chemistry, bentham science publishers, NL, vol. 18, no. 15, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 2205-2214, XP002726706, ISSN: 0929-8673, the whole document

WO-A1-2008058178

US-A1-2007259910

Eduard Dolusic et al.: "Indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors: a patent review (2008-2012)", Expert opinion on therapeutic patents, vol. 23, no. 10, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 1367-1381, XP55118624, ISSN: 1354-3776, DOI:10.1517/13543776.2013.827662, the whole document

(57) В изобретении описаны соединения формулы



которые модулируют или ингибируют ферментативную активность индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и способы лечения пролиферативных заболеваний, таких как рак, вирусных инфекций и/или воспалительных заболеваний с применением соединений по изобретению.

B1

029126

029126 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 61/841448, поданной 01 июля 2013 г., содержание которой включено в данную заявку посредством отсылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится, в общем, к соединениям, которые модулируют или ингибируют ферментативную активность индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), к фармацевтическим композициям, которые содержат указанные соединения, и к способам лечения пролиферативных нарушений, таких как раковые заболевания, вирусные инфекции и/или аутоиммунные болезни, с использованием соединений по изобретению.

Уровень техники

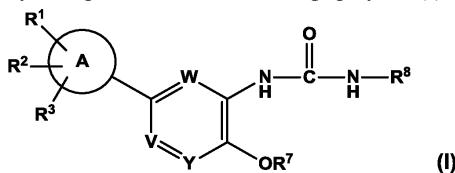
Триптофан представляет собой аминокислоту, которая является необходимой для пролиферации и выживаемости клеток. Триптофан требуется для биосинтеза нейротрансмиттера серотонина, синтеза кофактора никотинамидадениндинуклеотида (NAD) и является важным компонентом в реакции иммунной системы (в "ускользании от иммунного ответа") на наличие опухолей. Истощение запасов триптофана связано с неблагоприятным действием на пролиферацию и функцию лимфоцитов и со снижением работы иммунной системы.

Фермент индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO) "сверхэкспрессируется" в клетках многих опухолей у человека. IDO катализирует начальную, ограничивающую скорость стадию в процессе превращения триптофана в N-формилкинуренин. Более того, IDO вовлечен в развитие неврологических и психиатрических расстройств, включая расстройства настроения, а также другие хронические заболевания, характеризующиеся активацией IDO и разложением триптофана, такие как, например, вирусные инфекции, в том числе AIDS (СПИД), болезнь Альцгеймера, раковые заболевания, включая Т-клеточный лейкоз и рак ободочной кишки, аутоиммунные болезни, болезни глаза, такие как катаракта, бактериальные инфекции, такие как болезнь Лима, и стрептококковые инфекции.

Соответственно агент, который является безопасным и эффективным при ингибиции функции IDO, был бы важным дополнением при лечении пациентов с заболеваниями и патологическими состояниями, на которые негативно воздействует активность указанного фермента.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I)



где W обозначает CR⁴;

V обозначает CH₂;

Y обозначает CR⁶;

Ⓐ обозначает фенил, замещенный радикалами R¹, R², R³, или пиридин-3-ил, замещенный карбокси;

R¹ обозначает H, COOH, мезилкарбамоил, трифтормульфониламино;

R² обозначает H, хлор, фтор, трифторметил, C₁-C₂-аллокси, тетразол-5-ил;

R³ обозначает H, MeO;

R⁴ обозначает H, Me;

R⁶ обозначает H, бром, 1-фенилпроп-2-енил, пропил, бензил, бут-2-енил, 4,4,4-трифтормубут-1-енил, 4,4,4-трифтормубут-2-енил, 4,4-дифтормубута-1,3-диенил, 4,4,4-дифтормубутил, 3-фенилпроп-2-енил, 3-фенилпропил, циклопропил, циклопропилметил, пентил, пент-2-енил;

R⁷ обозначает фенил, возможно замещенный 1-2 радикалами, выбранными из хлора, фтора, C₁-C₄-алкила, метокси, трифторметила, циклопропила, пропаргила; C₃-C₇-алкила, бензила, нафтила, 1,2,3,4-тетрагидрофен-5-ила, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидрофен-5-ила, индан-4-ила, циклогексила, необязательно замещенного метилом или двумя атомами фтора, 2,2-диметил-2,3-дигидробензоуран-7-ила, циклопропилметила, 3,3,3-трифтормопропила, 1-фенил-4,4,4-трифтормубутила, необязательно замещенного в кольце атомом хлора, 1-(o-хлорфенил)бутила, 1-циклогексилпентила, 3-(морфолин-4-ил)-1-фенилпропила, 1-фенил C₃-C₅-алкила, тетрагидропиран-4-ила;

R⁸ обозначает фенил, возможно замещенный 1-2 радикалами, выбранными из брома, хлора, фтора, циано, C₁-C₄-алкила, трифторметила, трифторметокси, метокси, дифторметокси, диметиламино, циклопропила; C₂-C₄-алкила, пропаргила, циклогексила, индан-5-ила,

и/или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также предусматривает соединение формулы (I),

где W обозначает CR⁴;

V обозначает CH;

Y обозначает CR⁶;

R⁴ обозначает H;

R⁶ обозначает H, бром, пропил, бут-2-енил, 4,4,4-трифторбут-1-енил, 4,4,4-трифторбут-2-енил, 4,4-дифторбута-1,3-диенил, 4,4,4-дифторбутил, циклопропилметил, пентил, пент-2-енил, и/или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также предусматривает соединение формулы (I),

где \textcircled{A} обозначает фенил, замещенный R¹, R², R³,

и/или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также предусматривает соединение формулы (I),

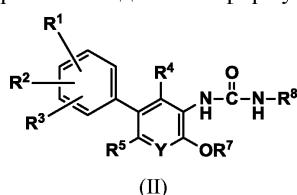
где R¹ обозначает COOH;

R² обозначает H, хлор, фтор, трифторметил, C₁-C₂-алкокси и

R³ обозначает H или MeO;

и/или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (II)



где Y обозначает CR⁶;

R¹ обозначает COOH, мезилкарбамоил, трифторсульфониламино;

R² обозначает H, трифторметил, C₁-C₂-алкокси;

R³ обозначает H, MeO;

R⁴ обозначает H;

R⁵ обозначает H;

R⁶ обозначает H, 1-фенилпроп-2-енил, пропил, бензил, бут-2-енил, 4,4,4-трифторбут-1-енил, 4,4,4-трифторбут-2-енил, 4,4-дифторбута-1,3-диенил, 4,4,4-дифторбутил, 3-фенилпроп-2-енил, 3-фенилпропил, циклопропил, циклопропилметил, пентил, пент-2-енил;

R⁷ выбран из фенила, возможно замещенного 1-2 радикалами, выбранными из хлора, фтора, C₁-C₄-алкила, метокси, трифторметила, циклопропила, пропаргила; C₃-C₇-алкила, бензила, нафтила, 1,2,3,4-тетрагидрофен-5-ила, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидрофен-5-ила, индан-4-ила, циклогексила, необязательно замещенного метилом или двумя атомами фтора, 2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-7-ила, циклопропилметила, 3,3,3-трифторпропила, 1-фенил-4,4,4-трифторбутила, необязательно замещенного в кольце атомом хлора, 1-(o-хлорфенил)бутила, 1-циклогексилпентила, 3-(морфолин-4-ил)-1-фенилпропила, 1-фенил C₃-C₅-алкила, тетрагидропиран-4-ила;

R⁸ обозначает фенил, возможно замещенный 1-2 радикалами, выбранными из брома, хлора, фтора, циано, C₁-C₄-алкила, трифторметила, трифторметокси, метокси, дифторметокси, диметиламино, циклопропила; C₂-C₄-алкила, пропаргила, циклогексила, индан-5-ила,

и/или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

Настоящее изобретение также предусматривает соединение формулы (II),

где R¹ обозначает COOH;

R² обозначает H или CH₃O;

R³ обозначает H или CH₃O,

и/или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений приведенных выше и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений приведенных выше для лечения онкологического заболевания (рака), вирусных инфекций, депрессии, отторжения трансплантата или аутоиммунного заболевания.

Онкологическое заболевание (рак) может быть выбрано из рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, рака яичника, рака шейки матки, рака почки, рака головы и шеи, лимфомы, лейкоза и меланомы.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения онкологического заболевания (рака), вирусных инфекций, депрессии, отторжения трансплантата или аутоиммунного заболевания у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения приведенного выше и/или его фармацевтической соли.

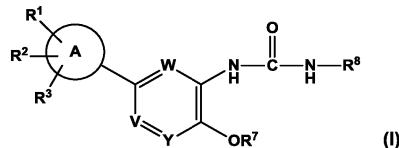
Настоящее изобретение предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества антивирусного агента, химиотерапевтического агента, иммунодепрессанта, проведение лучевой терапии, введение противоопухолевой вакцины, антивирусной вакцины, проведение терапии цитокинами и/или введение ингибитора тирозинкиназы до введения, одновременно с введением или после введения

соединения. Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования активности индоламин-2,3-диоксигеназы, включающему осуществление контакта указанной индоламин-2,3-диоксигеназы с вышеприведенным соединением или его фармацевтически приемлемой солью.

Подробное описание изобретения

I. Соединения по изобретению.

В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение предусматривает соединения общей формулы (I)



где W обозначает CR⁴ или N,

V обозначает CR⁵ или N;

Y обозначает CR⁶ или N;

(A) обозначает необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5-7-членный моноциклический гетероарил;

R¹ обозначает COOH, тетразол-5-ил, -NSO₂R²⁰, , -CONHSO₂R²¹, -CONHCOOR²² или -SO₂NHCOR²³,

R² и R³ независимо обозначают H, гидрокси, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, галоген, N(C₁-C₆-алкил)₂, необязательно замещенный C₁-C₆-алкокси;

R⁴, R⁵ и R⁶ независимо обозначают H, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный арил, C₁-C₆-алканоил, галоген, CN, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₂-C₆-алкенил, необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкил, C₂-C₆-алкендиенил, дигидроинденил, необязательно замещенный C₁-C₆-алкокси или OH,

при этом необязательные заместители, там, где они возможны, являются 1-3 группами, выбранными из галогена, C₃-C₈-циклоалкила, арила, необязательно замещенного C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, ди-C₁-C₆-алкиламино или цианогруппы;

R⁷ обозначает H, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный бициклический карбоциклик, необязательно замещенный 5-7-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный 5-7-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный C₁-C₆-алкокси, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный C₁-C₉-алкил, необязательно замещенный C₂-C₆-алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆-алкинил, необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкил или необязательно замещенный C₅-C₈-циклоалкенил,

при этом необязательные заместители, там, где они возможны, являются 1-3 группами, выбранными из H, C₁-C₆-алкила, арила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, C₃-C₈-циклоалкила, 5-7-членного моноциклического гетероцикла, C₂-C₆-алкинилокси(C₁-C₆-алкила)₀₋₁, галогенида, галогенидзамещенного арила, оксо, тригалогенид-C₁-C₆-алкила или OR¹⁹, где R¹⁹ обозначает H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкил или C₂-C₆-алкинил;

R⁸ обозначает необязательно замещенный арил, необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 5-7-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный 5-7-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный C₁-C₆-алкоксикарбонил, 5-7-членный моноциклический гетероарил, R²⁴CO-, необязательно замещенный C₂-C₆-алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆-алкинил или необязательно замещенный C₅-C₈-циклоалкенил,

при этом необязательные заместители, там, где они возможны, являются 1-2 группами, выбранными из H, необязательно замещенного C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, C₃-C₈-циклоалкила, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆-алкокси, цианогруппы, 5-7-членного моноциклического гетероарила, NH₂CO-, ди-C₁-C₆-алкиламино, аминосульфонила, 5-7-членного моноциклического гетероциклила, гидрокси, C₁-C₆-алкилсульфонила, азидо или арила;

R¹⁹ обозначает H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил или C₂-C₆-алкинил;

R²⁰ обозначает необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный фенил, CF₃, CF₂CF₃ или CH₂CF₃;

R²¹ обозначает необязательно замещенный C₁-C₆-алкил или необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкил;

R²² обозначает C₁-C₆-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₂-C₆-алкенил C₂-C₆-алкинил;

R²³ обозначает C₁-C₆-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₂-C₆-алкенил C₂-C₆-алкинил;

R²⁴ обозначает необязательно замещенный арил-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкиларил, арил-C₁-C₆-алкил (гидрокси) или необязательно замещенный C₁-C₆-алкил,

и/или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль такого соединения.

В соответствии со вторым аспектом настоящее изобретение предусматривает соединение общей формулы (I) в объеме первого аспекта,

где W обозначает CR^4 ;

V обозначает CR^5 ;

Y обозначает CR^6 или N;

R^4 обозначает H;

R^5 обозначает H;

R^6 обозначает H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 -алкенил, необязательно замещенный диенил- C_2 - C_6 -алкен, C_3 - C_8 -циклоалкил или C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_6 -алкил,

и/или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с третьим аспектом настоящее изобретение предусматривает соединение общей формулы (I) в объеме первого и второго аспектов изобретения,

где \textcircled{A} обозначает фенил,

и/или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или стереоизомер.

В соответствии с четвертым аспектом настоящее изобретение предусматривает соединение общей формулы (I) в объеме аспектов, упомянутых выше,

где R^1 обозначает COOH, тетразол-5-ил, $-NHSO_2R^{20}$ или $-CONHSO_2R^{21}$;

R^2 обозначает H, галоген, гидрокси, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси;

R^3 обозначает H или C_1 - C_6 -алкокси,

и/или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с пятым аспектом настоящее изобретение предусматривает соединение общей формулы (I) в объеме аспектов, упомянутых выше,

где R^7 обозначает арил, необязательно замещенный C_1 - C_9 -алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкиларил, C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкиларил, необязательно замещенный C_3 - C_8 -циклоалкил или необязательно замещенный арил- C_1 - C_6 -алкил,

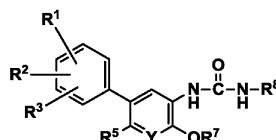
и/или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с шестым аспектом настоящее изобретение предусматривает соединение общей формулы (I) в объеме аспектов изобретения, упомянутых выше,

где R^8 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкиларил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный C_3 - C_8 -циклоалкиларил, необязательно замещенный C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 5-7-членный гетероциклик, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный арил- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксиарил, C_1 - C_6 -алкоксис(C_1 - C_6 -алкил)арил, C_3 - C_8 -циклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил- C_3 - C_8 -циклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алканоил, ди- C_1 - C_6 -алкиламинофенил или C_2 - C_6 -алкенил,

и/или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с седьмым аспектом настоящее изобретение предусматривает соединение общей формулы (II)



(II)

где Y обозначает CR^6 или N;

R^1 обозначает COOH, тетразол-5-ил, или $\text{---C(=O)---CH---SO}_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ или $\text{---C(=O)---NH---SO}_2\text{-триглайд-}\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{-алкил}$;

R^2 обозначает H, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, OH, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкокси или CF_3 ;

R^3 обозначает H, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкокси;

R^4 обозначает H;

R^5 обозначает H;

R^6 обозначает H, необязательно замещенный арил- C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный арил- C_2 - C_6 -алкенил, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 -алкендиенил;

R^7 выбран из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного C_1 - C_6 -алкиларила, необязательно замещенного C_3 - C_8 -циклоалкила, необязательно замещенного C_1 - C_8 -алкила, необязательно

замещенного арил- C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_8 -циклоалкиларила, 2,2- C_1 - C_6 -диалкилдигидробензоурила, необязательно замещенного C_1 - C_6 -алкил(арил)- C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкинилокси(C_1 - C_6 -алкил)арила, необязательно замещенного 5-7-членного моноциклического гетероциклила или необязательно замещенного



C₃-C₈-циклоалкил-C₁-C₆-алкила;

R^8 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкиларил, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил- C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкоксиарил, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкокси(C_1 - C_6 -алкил)арил, необязательно замещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, необязательно замещенный C_3 - C_8 -циклоалкиларил, необязательно замещенный C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 5-7-членный моноциклический гетероциклик, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил- C_3 - C_8 -циклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алконоарил, C_1 - C_6 -диалкиламиноарил, дигидроинденил, необязательно замещенный C_2 - C_6 -алкенил или необязательно замещенный C_2 - C_6 -алкинил,

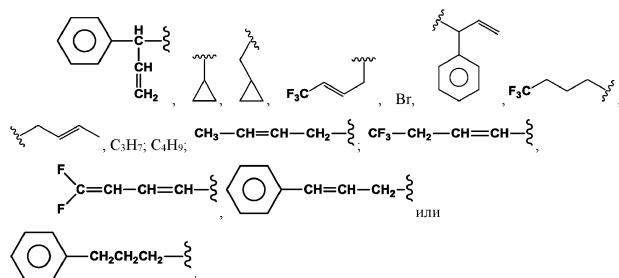
и/или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или стереоизомер.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение в объеме седьмого аспекта предусматривает соединение формулы (II),

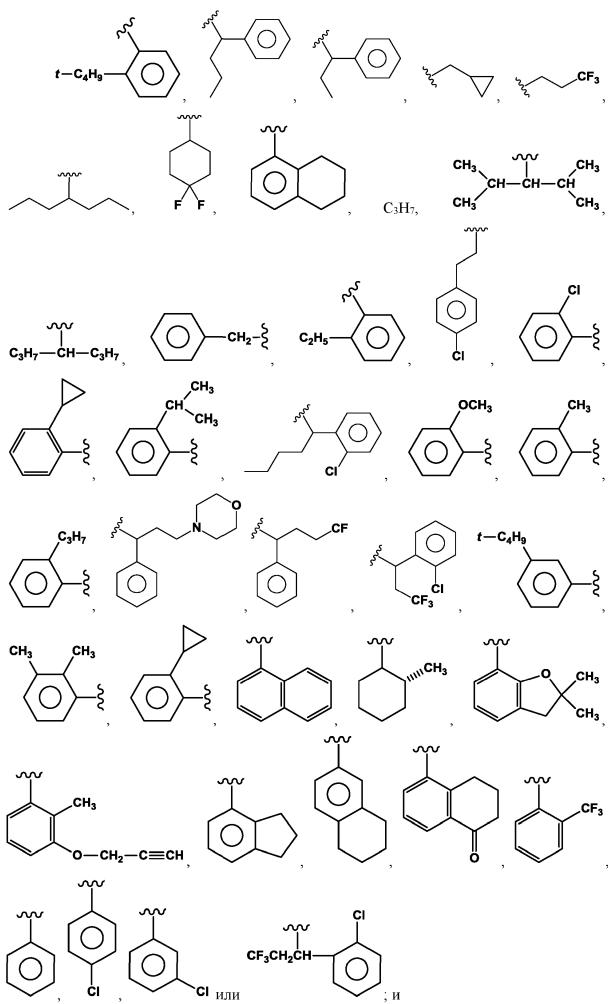
где R^4 обозначает H ;

R^5 обозначает Н;

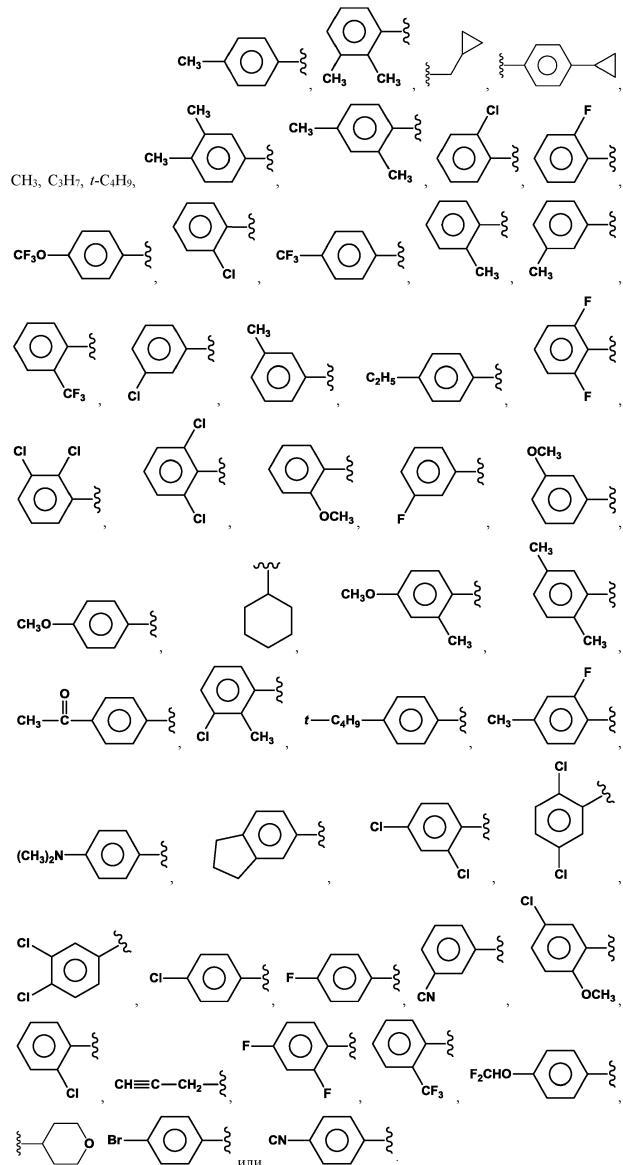
R^6 обозначает



R^7 обозначает



R^8 обозначает



и/или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или стереоизомер.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение в объеме седьмого аспекта предусматривает соединение формулы (II),

где R^1 обозначает COOH , тетразол-5-ил, $\text{CONHSO}_2\text{CH}_3$ или $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$;

R^2 обозначает H , Cl , F , OH или CH_3O ;

R^3 обозначает Н или CH_3O .

и/или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или стереоизомер.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение предусматривает соединение, выбранное из соединений, описанных в примерах, в объеме первого аспекта, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или стереоизомер.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение предусматривает соединение, выбранное из перечня соединений в объеме любого из описанных выше аспектов.

В соответствии с другим вариантом соединения по изобретению обеспечивают величины IC_{50} человеческой ID₅₀ < 250 нМ.

В соответствии с другим вариантом соединения по изобретению обеспечивают величины IC_{50} человеческой $ICD50$ нМ.

В соответствии с другим вариантом соединения по изобретению обеспечивают величины IC₅₀ человеческой ID₅₀≤50 нМ.

В соответствии с другим вариантом соединения по изобретению обеспечивают величины IC₅₀ человеческой IDO≤20 нМ.

вежеской IDO \leq 10 nm.

II. Другие варианты данного изобретения.

Согласно другому варианту настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую одно или более соединений по изобретению и/или его (их) фармацевтически приемлемую (-ые) соль (-и), стереоизомер, таутомер или сольват.

Согласно другому варианту настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по изобретению и/или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер или сольват.

Согласно другому варианту настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по изобретению и/или его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера или сольваты.

Согласно другому варианту настоящее изобретение предусматривает способ получения соединения по данному изобретению и/или его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера или сольваты.

Согласно другому варианту настоящее изобретение предусматривает промежуточное соединение для получения соединения по изобретению и/или его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера или сольваты.

Согласно другому варианту настоящее изобретение предусматривает способ лечения и/или профилактики различных видов рака, вирусных инфекций и/или аутоиммунных болезней, включающий введение пациенту, который нуждается в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по изобретению и/или его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера или сольваты в отдельности или, необязательно, в комбинации с другим соединением по изобретению и/или по меньшей мере с одним другим терапевтическим агентом, таким как химиотерапевтический агент или ингибитор сигнальной трансдукции.

Согласно другому варианту настоящее изобретение предусматривает соединение по изобретению и/или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер для применения в терапии.

Согласно другому варианту настоящее изобретение предусматривает комбинированный лекарственный препарат, содержащий соединение по изобретению и/или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер и дополнительный (-ые) терапевтический (-ие) агент (-ы) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

Согласно другому варианту настоящее изобретение предусматривает комбинированный лекарственный препарат, содержащий соединение по изобретению и/или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер и дополнительный (-ые) терапевтический (-ие) агент (-ы) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии и/или в профилактике многих болезней или расстройств, ассоциируемых с ферментативной активностью IDO.

Согласно другому варианту настоящее изобретение предусматривает способ лечения пациента, страдающего от медицинского состояния, которое чувствительно к ферментативной активности IDO или восприимчиво к такому состоянию. Можно подвергать лечению целый ряд медицинских состояний. Способ заключается во введении пациенту терапевтического количества композиции, содержащей соединение, описанное в данной заявке, и/или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер. Например, соединения, описанные в данной заявке, могут быть использованы для лечения или профилактики вирусных инфекций, пролиферативных заболеваний (например, рака) и аутоиммунных болезней.

III. Применение в терапевтических целях.

Соединения и фармацевтические композиции согласно данному изобретению пригодны для лечения или профилактики любого заболевания или состояния, которые чувствительны к ферментативной активности IDO. Они включают вирусные и другие инфекции (например, кожные инфекции, GI (желудочно-кишечные) инфекции, инфекции мочевыводящих путей, инфекции мочеполового тракта, системные инфекции), пролиферативные заболевания (например, раковое заболевание) и аутоиммунные болезни (например, ревматоидный артрит, обыкновенную волчанку). Соединения и фармацевтические композиции могут вводиться животным, преимущественно млекопитающим (например, домашним животным, кошкам, собакам, мышам, крысам) и более преимущественно людям. Для доставки соединения или фармацевтической композиции пациенту может быть использован любой метод доставки. Согласно некоторым вариантам соединение или фармацевтическая композиция вводится перорально. Согласно другим вариантам соединение или фармацевтическая композиция вводится парентерально.

Соединения по изобретению могут модулировать активность фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). Термин "модулировать" относится к способности увеличивать или уменьшать активность фермента или рецептора. Соответственно соединения по изобретению могут быть использованы в способах модулирования IDO при контактировании фермента с любым одним или более соединениями, описанными в данной заявке. Согласно некоторым вариантам соединения по изобретению могут действовать как ингибиторы IDO. Согласно другим вариантам соединения по изобретению могут быть использованы для модулирования активности IDO в клетке или в организме субъекта, нуждающегося в

модулировании фермента путем введения модулирующего (например, ингибирующего) количества соединения по изобретению.

Соединения по изобретению могут ингибировать активность фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). Например, соединения по изобретению могут быть использованы для ингибирования IDO в клетке или в организме субъекта, нуждающегося в модулировании фермента путем введения ингибирующего количества соединения по изобретению.

Настоящее изобретение предусматривает также способы ингибирования разложения триптофана в системе, содержащей клетки, экспрессирующие IDO, в том числе в ткани, живом организме или клеточной культуре. Согласно некоторым вариантам данное изобретение предусматривает способы изменения (например, повышения) уровней внеклеточного триптофана в организме млекопитающего путем введения эффективного количества соединения или композиции, предусмотренных данным изобретением. Методы измерения уровня триптофана и степени разложения триптофана являются обычными методами, известными из предшествующего уровня техники.

Настоящее изобретение предусматривает также способы ингибирования подавления иммунитета (иммуносупрессии), такого как IDO-опосредованное подавление иммунитета у пациента путем введения пациенту эффективного количества соединения или композиции, предусмотренных данным изобретением. IDO-опосредованное подавление иммунитета ассоциируется, например, с раковыми заболеваниями, ростом опухолей, метастазами, вирусной инфекцией и репликацией вирусов.

Настоящее изобретение предусматривает также способы лечения заболеваний, ассоциируемых с активностью или экспрессией IDO, включая аномальную активность и/или сверхэкспрессию IDO в организме субъекта (например, пациента) путем введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или терапевтически эффективной дозы соединения по изобретению или фармацевтической композиции, которая его содержит. Примеры заболеваний могут включать любую болезнь, нарушение или состояние, которые прямо или косвенно связаны с экспрессией или активностью фермента IDO, например со сверхэкспрессией или аномальной активностью. Заболевание, ассоциируемое с IDO, может также включать любую болезнь, нарушение или состояние, которые могут быть предотвращены, ослаблены или вылечены путем модулирования активности фермента. Примеры заболеваний, ассоциируемых с IDO, включают рак, вирусную инфекцию, такую как ВИЧ-инфекция, инфекция, вызванная вирусом гепатита, депрессию, нейродегенеративные болезни, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Хантингтона, травмы, возрастные катаракты, трансплантацию органов (например, отторжение трансплантатов) и аутоиммунные болезни, включая астму, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, аллергическое воспаление, воспалительное заболевание кишечника, псориаз и системную эритематозную волчанку.

Используемый в данной заявке термин "клетка" относится к клетке *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. Согласно некоторым вариантам *ex vivo* клетка может быть частью образца ткани, удаленной из организма, например, млекопитающего. Согласно некоторым вариантам *in vitro* клетка может быть клеткой в клеточной культуре. Согласно некоторым вариантам *in vivo* клетка является клеткой в живом организме, например в организме млекопитающего.

Используемый в данной заявке термин "контактирование" относится к соединению вместе указанных компонентов в *in vitro* системе или *in vivo* системе. Например, "контактирование" фермента IDO с соединением по изобретению включает введение соединения по изобретению субъекту или пациенту, такому как человек, содержащему IDO, а также, например, введение соединения по изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий фермент IDO.

Термин "ингибитор IDO" относится к агенту, способному к ингибиции активности индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и тем самым к реверсии IDO-опосредованной иммуносупрессии. Ингибитор IDO может ингибировать IDO1 и/или IDO2 (INDOL1). Ингибитор IDO может быть обратимым или необратимым ингибитором IDO.

"Обратимый ингибитор IDO" представляет собой соединение, которое обратимо ингибирует активность фермента IDO или в катализитическом сайте, или в некатализитическом сайте и "необратимый ингибитор IDO" является соединением, которое необратимо подавляет активность фермента IDO за счет образования ковалентной связи с ферментом.

Виды раковых заболеваний, которые можно лечить при помощи соединений по данному изобретению, включают, но без ограничения, рак мозга, рак кожи, рак мочевого пузыря, рак яичника, рак молочной железы, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак простаты, колоректальный рак, рак крови, рак легкого и рак кости. Примеры таких видов рака включают нейробластому, карциному кишечника, например карциному заднего прохода, карциному толстой кишки, семейный аденоматозный полипоз и наследственный неполипозный колоректальный рак, рак пищевода, лабиальную карциному, карциному гортани, карциному гортаноглотки, рак языка, карциному слюнной железы, карциному желудка, аденокарциному, медуллярную карциному щитовидной железы, папиллярную карциному щитовидной железы, карциному почки, паренхимальную карциному почки, карциному яичника, рак шейки матки, рак тела матки, карциному эндометрия, хориональную карциному, карциному поджелудочной железы, карциному простаты, карциному яичка, карциному молочной железы, карциному почки, меланому, опухоли мозга,

такие как глиобластома, астроцитома, менингиома, медуллобластому и периферические нейроэктодермальные опухоли, лимфому Ходжкина, лимфому не-Ходжкина, лимфому Беркитта, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML), Т-клеточный лимфоцитарный лейкоз у взрослых, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), гепатоклеточную карциному, карциному желчного пузыря, бронхиальную карциному, мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточную карциному легкого, множественную миелому, базалиому, тератому, ретинобластому, хороидную меланому, семиному, рабдомиосаркому, крациофарингиому, остеосаркому, хондросаркому, миосаркому, липосаркому, фиброзаркому, саркому Эвинга и пластицитому.

Кроме того, согласно другому варианту настоящее изобретение предусматривает способ лечения аутоиммунной болезни путем введения пациенту, который нуждается в этом, соединения или композиции по изобретению. Примеры таких аутоиммунных болезней включают, но без ограничения, коллагеновые болезни, такие как ревматоидный артрит, системную эритематозную волчанку, синдром Шарпа, CREST (крест)-синдром (кальциноз, синдром Рейно, дискинезия пищевода, телеангиэкстазия), дерматомиозит, васкулит (болезнь Вегенера) и синдром Шенгрена, заболевания почек, такие как синдром Гуд-пасчера, быстропрогрессирующий гломерулонефрит и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит типа II, эндокринные болезни, такие как диабет типа I, аутоиммунная полиэндокринопатия-кандиноз-эктодермальная дистрофия (APEDC), аутоиммунный паратироидизм, пернициозную анемию, недостаточность половых желез, идиопатическую болезнь Аддисона, гипертиреоз, тиреоидит Хашимото и первичную миокедему, кожные болезни, такие как обыкновенная пузырчатка, буллезный пемфигоид (пузырчатка), гестационный герпес, буллезный эпидермолиз и большую многоформную эритему, заболевания печени, такие как первичный билиарный цирроз, аутоиммунный холангит, аутоиммунный гепатит типа 1, аутоиммунный гепатит типа 2, первичный склерозирующий холангит, нейрональные заболевания, такие как рассеянный склероз, миастения гравис, миастенический синдром Ламберта-Итона, приобретенную нейромиотонию, синдром Гийена-Барре (синдром Миллера-Фишера), синдром скованного человека, церебеллярную дегенерацию, атаксию, опсклонус (синдром пляшущих глаз), сенсорную нейропатию и ахалазию, заболевания крови, такие как аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпурну (болезнь Верльгофа), инфекционные болезни с ассоциированными аутоиммунными реакциями, такие как СПИД, малярия и болезнь Шагаса.

В комбинации с соединениями согласно данному изобретению для лечения заболеваний, расстройств и состояний, ассоциируемых сIDO, могут быть использованы один или более дополнительных фармацевтических агентов или способов лечения, такие как, например, противовирусные агенты, химиотерапевтические средства или другие противораковые агенты, энхансеры для активации иммунной системы, иммуносупрессанты, излучение, противоопухолевые и противораковые вакцины, терапия с помощью цитокинов (например, IL2 и GM-CSF) и/или ингибиторы тирозинкиназ. Такие агенты могут быть соединены с соединениями по изобретению в виде единичных стандартных лекарственных форм или же эти агенты могут вводиться одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, алкилирующие агенты (включающие, без ограничения, хлорметины, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урацилмустин, хлорметин, циклофосфамид (CYTOXAN®), ifosfамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипроброман, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфрамин, бусульфан, кармустин, стрептозозин, дакарбазин и темозоломид.

Агенты, подходящие для использования в комбинации с соединениями по изобретению для лечения меланомы, включают дакарбазин (DTIC), необязательно вместе с другими химиотерапевтическими лекарствами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; комбинацию "Дартмутский режим", которая состоит из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинацию цисплатина, винбластина и DTIC, темозоломид, YERVOY™ или ниволумаб. Соединения согласно данному изобретению могут быть соединены с иммунотерапевтическими лекарствами, включающими цитокины, такие как интерферон-альфа, интерлейкин 2 и фактор некроза опухоли (TNF).

При лечении меланомы соединения по изобретению могут быть также использованы в комбинации с вакцинацией. Вакцины от меланомы в некоторой степени похожи на противовирусные вакцины, которые используются для профилактики заболеваний, вызванных вирусами, такими как вирусы полиомиелита, кори и инфекционного паротита. Ослабленные клетки меланомы или части клеток меланомы, называемые антигенами, могут быть введены путем инъекции пациенту для стимуляции иммунной системы для разрушения клеток меланомы.

Меланомы, которые локализованы на руках или ногах, можно также лечить с помощью комбинации агентов, включающей одно или более соединений по изобретению, с использованием гипертермической изолированной перфузии конечностей. Этот протокол лечения временно отделяет циркуляцию задействованной конечности от остальных частей тела и позволяет инъекционировать большие дозы химиотерапевтического лекарства в артерию, питающую ногу, тем самым обеспечивая большие дозы в области опухоли и не подвергая внутренние органы действию этих доз, которые иначе могли бы вызвать серьезные

побочные эффекты. Обычно жидкость нагревается до 102 до 104°F. При осуществлении этого метода химиотерапии наиболее часто используется мелфалан. Это лекарство можно вводить вместе с другим агентом, который называется фактором некроза опухоли (TNF).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, антиметаболиты (включая, без ограничения, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденоzinдеаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптотурин, 6-тиогуанин, флударарабина фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, некоторые природные продукты и их производные (например, алкалоиды винка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндесин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идараубицин, ара-С, паклитаксел (Taxol), митрамицин, деоксиформицин, митомицин-С, L-аспарагиназу, интерфероны (особенно IFN- α), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические агенты включают навельбен, СРТ-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин и дролоксафин.

Подходящими являются также такие цитотоксические агенты, как эпидофиллотоксин; противоопухолевый фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксанtron; координационные комплексы платины, такие как цисплатин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические агенты; лейковорин; тегафур и гематопоэтические факторы роста.

Другой (-ие) противораковый (-ие) агент (-ы) включает (-ют) лекарственные средства на основе антител, такие как трастузумаб (HERCEPTIN®), антитела к костимулирующим молекулам, такие как CTLA-4, 4-1BB и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10 или TGF- β).

Другие противораковые агенты включают также такие агенты, которые блокируют миграцию иммунных клеток, такие как антагонисты хемокиновых рецепторов, в том числе CCR2 и CCR4.

Другие противораковые агенты включают также такие агенты, которые укрепляют иммунную систему, такие как адьюванты или факторы адаптивной передачи Т-клеток.

Противораковые вакцины включают дендритные клетки, синтетические пептиды, ДНК-вакцины и рекомбинантные вирусы.

Фармацевтическая композиция по изобретению может необязательно включать по меньшей мере один ингибитор сигнальной трансдукции (STI). Термин "ингибитор сигнальной трансдукции" относится к агенту, который селективно ингибирует одну или более стадий сигнального пути, нормальной функции раковых клеток, тем самым приводя к апоптозу. Подходящие STIs включают, но без ограничения: (i) ингибиторы bcr/abl-киназы, такие как, например, STI 571 (GLEEVEC®); (ii) ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGF), такие как, например, ингибиторы киназ (IRESSA®, SSI-774) и антитела (Imclone: C225 [Goldstein et al., Clin. Cancer Res., 1:1311-1318 (1995)], и Abgenix: ABX-EGF); (iii) ингибиторы рецептора her-2/neu, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы (FTI), такие как, например, L-744,832 (Kohl et al., Nat. Med, 1(8):792-797 (1995)); (iv) ингибиторы киназ семейства Akt или метаболического пути Akt, такие как, например, рапамицин (см., например, Sekulic et al., Cancer Res., 60:3504-3513 (2000)); (v) ингибиторы клеточного цикла киназ, такие как, например, флавопиридол и UCN-O1 (см., например, Sausville, Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents, 3:47-56 (2003)); и (vi) ингибиторы фосфатидилино-зитолкиназы, такие как, например, LY294002 (см., например, Vlahos et al., J. Biol. Chem., 269:5241-5248 (1994)). Альтернативно, по меньшей мере один STI и по меньшей мере один ингибитор IDO могут содержаться в отдельных фармацевтических композициях. Согласно конкретному варианту данного изобретения по меньшей мере один ингибитор IDO и по меньшей мере один STI могут вводиться пациенту совместно или последовательно. Другими словами, по меньшей мере один ингибитор IDO может вводиться первым, по меньшей мере один химиотерапевтический агент может вводиться первым или по меньшей мере один ингибитор IDO и по меньшей мере один STI могут вводиться в одно и то же время. Дополнительно, когда используются более чем один ингибитор IDO и/или STI, соединения могут вводиться в любом порядке.

Данное изобретение предусматривает также фармацевтическую композицию для лечения хронической вирусной инфекции у пациента, содержащую по меньшей мере один ингибитор IDO, необязательно по меньшей мере одно химиотерапевтическое лекарство и необязательно по меньшей мере один противовирусный агент вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтические композиции могут включать по меньшей мере один ингибитор IDO по данному изобретению в дополнение по меньшей мере к одному установленному (известному) ингибитору IDO. Согласно конкретному варианту по меньшей мере один из ингибиторов IDO в фармацевтической композиции выбран из группы, состоящей из соединений формул (I) и (II).

Предусмотрен также способ лечения хронической вирусной инфекции у пациента путем введения эффективного количества указанной выше фармацевтической композиции.

Согласно конкретному варианту настоящего изобретения по меньшей мере один ингибитор IDO и по меньшей мере одно химиотерапевтическое лекарство могут быть введены пациенту совместно или

последовательно. Другими словами, по меньшей мере один ингибитор IDO может быть введен первым, по меньшей мере одно химиотерапевтическое лекарство может быть введено первым или по меньшей мере один ингибитор IDO и по меньшей мере один STI могут быть введены в одно и то же время. Дополнительно, когда используются более одного ингибитора IDO и/или химиотерапевтического агента, эти соединения могут быть введены в любом порядке. Подобным образом любой противовирусный агент или STI могут быть также введены в любой момент при сравнении с введением ингибитора IDO.

Хронические вирусные инфекции, которые можно лечить с помощью данного способа комбинированной терапии, включают, но без ограничения, заболевания, вызванные вирусом гепатита C (HCV), вирусом папилломы человека (HPV), цитомегаловирусом (CMV), вирусом простого герпеса (HSV), вирусом Эпштейна-Барр (EBV), вирусом ветряной оспы, вирусом Коксаки, вирусом ВИЧ (HIV). В частности, паразитарные инфекции (например, малярию) также можно лечить вышеуказанными способами, при этом соединения, известные для лечения паразитарных инфекций, необязательно добавляются вместо противовирусных агентов.

Согласно еще одному варианту фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере один ингибитор IDO по данному изобретению, может быть введена пациенту для профилактики артериального рестеноза, например, после баллонной эндоцапии или помещения стентов. Согласно конкретному варианту такая фармацевтическая композиция содержит также по меньшей мере один таксан (например, паклитаксел (Taxol); см., например, Scheller et al., *Circulation*, 110:810-814 (2004)).

Подходящие противовирусные агенты, вводимые в комбинации с соединениями по данному изобретению, могут включать нуклеозидный и нуклеотидный ингибиторы обратной транскриптазы (NRTIs), ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTIs), ингибиторы протеаз и другие противовирусные лекарства.

Примеры подходящих NRTIs включают зидовудин (AZT); диданозин (ddI); залцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовира дипивоксил [бис-(POM)-PMEA]; лобука-вир (BMS-180194); BCH-I0652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (называемый также бета-L-D4C и называемый также бета-L-2',3'-диклеокси-5-фторцитиденом); DAPD, ((-)-бета-L-2,6-диаминопурин-диоксолан); и лоденозин (FddA). Типичные подходящие NNRTIs включают невирапин (BI-RG-587); делавиридин (BNAF, U-90152); эфавиренц (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; МК-442 (1-(этоксиметил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1Н,3Н)-пиридиндиндион); и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие ингибиторы протеазы включают саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (МК-639); нелфлавир (AG-1343); ампренавир (141W94); ласинавир (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378 и AG-1549. Другие противовирусные агенты включают гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафусид и Yissum Project No. 11607.

Настоящее изобретение включает также фармацевтические наборы, пригодные, например, при лечении или профилактике IDO-ассоциируемых заболеваний или нарушений, ожирения, диабета и других заболеваний, указанных в данной заявке, которые включают один или более контейнеров, включающих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения по данному изобретению. Такие наборы включают также, если это желательно, один или более традиционных компонентов фармацевтического набора, например контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры, как это очевидно для специалистов в данной области. В состав набора могут быть также включены инструкции или в виде вкладышей, или в виде этикеток, указывающие количества вводимых компонентов, инструкции по применению и/или инструкции по смешению компонентов.

Комбинированная терапия охватывает введение указанных терапевтических агентов последовательно, то есть каждый терапевтический агент вводится в разные моменты времени, а также введение этих терапевтических агентов или по меньшей мере двух терапевтических агентов практически одновременно. Практически одновременное введение можно осуществить, например, при введении субъекту единичной стандартной лекарственной формы, содержащей фиксированное соотношение терапевтических агентов или при многократном введении единичных стандартных лекарственных форм каждого терапевтического агента. Последовательное или практически одновременное введение каждого терапевтического агента можно осуществить любым подходящим путем, включая, но без ограничения, пероральный путь, внутривенный путь, внутримышечный путь и прямую абсорбцию через ткани мукозной мембранны. Терапевтические агенты могут вводиться одним и тем же путем или разными путями. Например, первый терапевтический агент выбранной комбинации может быть введен путем внутривенной инъекции, в то время как другие терапевтические агенты указанной комбинации могут быть введены перорально. Альтернативно, например, все терапевтические агенты могут быть введены перорально или все терапевтические агенты могут быть введены путем внутривенной инъекции. Комбинированная терапия охватывает также введение терапевтических агентов, как описано выше, в виде комбинации с другими биологически активными ингредиентами и нелекарственной терапией (например, хирургией или облучением). Когда комбинированная терапия включает также нелекарственное лечение, это нелекарственное лечение может быть проведено в любой подходящий момент времени так долго, чтобы был достигнут благоприятный эффект от совместного действия комбинации терапевтических агентов и нетера-

певического лечения. Например, в соответствующих случаях благоприятный эффект уже достигается, когда нелекарственная терапия временно прекращается при введении терапевтических агентов, возможно в течение нескольких дней или даже недель.

Фармацевтические композиции и дозирование.

Настоящее изобретение предусматривает также фармацевтически приемлемые композиции, которые содержат терапевтически эффективное количество одного или более соединений общей формулы (I) вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (добавками) и/или разбавителями и необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, которые описаны выше.

Соединения согласно данному изобретению в случае любого применения из указанных выше способов можно вводить любым подходящим способом, например перорально, в том числе в виде таблеток, капсул (каждая из которых включает состав с замедленным высвобождением или состав с пролонгированным высвобождением), пилюль, порошков, гранул, эликсиров, настоек, супензий (включая наносусpenзии, микросусpenзии, дисперсии, высущенные при распылении), сиропов и эмульсий; подъязычно; трансбуккально; парентерально, например подкожно, внутривенно, внутримышечно или путем внутригрудинной инъекции или инфузии (например, в виде стерильных водных или неводных растворов или супензий для инъекций); введения в нос, включая введение через носовые мембранны, например, путем ингаляции с помощью спрея; топически, например, в виде крема или мази; или ректально, например, в виде суппозиториев. Они могут быть введены сами по себе, но обычно вводятся с фармацевтическим носителем, выбранным на основании выбранного способа введения и обычной фармацевтической практики.

Выражение "фармацевтически приемлемые" используется в данной заявке для определения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с точки зрения здравого медицинского суждения пригодны для контактирования с тканями людей и животных без повышенной токсичности, раздражения, появления аллергической реакции или других проблем или осложнений с разумным соотношением степень риска/выигрыш.

Выражение "фармацевтически приемлемый носитель", используемый в данной заявке, означает фармацевтически приемлемые материал, композицию или носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, вспомогательное средство (например, смазывающее вещество, тальк, стеарат магния, кальция или цинка или стеариновую кислоту) или материал для инкапсулирования растворителя, участвующего в доставке или передаче соединения по изобретению из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле его совместимости с другими ингредиентами композиции и не должен причинять вреда пациенту.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, содержащей соединение по изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к среде, обычно используемой в уровне техники для доставки биологически активных агентов животным, в частности млекопитающим, включая, например, адьювант, эксципиент или носитель, в том числе разбавители, консерванты, наполнители, агенты, регулирующие текучесть, дезинтегранты, смачивающие вещества, эмульгаторы, супспендирующие вещества, подсластители, вкусовые вещества, отдушки, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие вещества и дозирующие агенты, выбираемые в зависимости от вида способа введения и вида лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые носители подбираются в зависимости от ряда факторов в соответствии с компетенцией среднего специалиста в данной области. Эти факторы включают, но без ограничения, вид и природу активного агента, вводимого в композицию, вид субъекта, которому должна вводиться композиция, содержащая такой агент; намеченный путь введения композиции и целевое терапевтическое назначение. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкости, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, при этом такие дополнительные ингредиенты включаются в состав композиции по ряду причин, например для стабилизации активного агента, в качестве связующих и т.д., хорошо известных среднему специалисту в данной области. Описание подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, принимаемых во внимание при 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 (2012), Pharmaceutical Press.

Схема приема соединений согласно данному изобретению будет, конечно, сильно зависеть от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента и способ его введения, вид, возраст, пол, состояние здоровья и вес реципиента; природа и степень серьезности симптомов; вид сопутствующего лечения, частота курсов лечения; способ введения, работа почек и печени пациента и желаемый эффект.

В порядке общего руководства можно указать, что дневная оральная доза каждого активного агента при использовании его для достижения указанного эффекта колеблется от примерно 0.001 до примерно

5000 мг в день, предпочтительно от примерно 0.01 до примерно 1000 мг в день и наиболее предпочтительно от примерно 1 до примерно 250 мг в день. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы колеблются от примерно 0.01 до примерно 10 мг/кг/мин при постоянной скорости инфузии. Соединения по изобретению могут быть введены в виде единичной дневной дозы или же дневная доза может вводиться в виде разделенных доз два, три или четыре раза ежедневно.

Соединения по изобретению обычно вводятся в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, эксципиянтами или носителями (которые в данной заявке все называются фармацевтическими носителями), выбранными в соответствии с намеченным способом введения, например в виде оральных таблеток, капсул, эликсиров и сиропов, с учетом общепринятой фармацевтической практики.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от примерно 1 до примерно 2000 мг активного ингредиента на дозу. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент обычно содержится в количестве примерно 0.1-95 вес.% в расчете на вес всей композиции.

Типичная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений по данному изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Смесь этих компонентов пропускают через сито 60 меш и помещают в желатиновую капсулу № 1.

Типичный препарат для инъекций получают путем помещения в асептических условиях по меньшей мере одного соединения по изобретению (250 мг) в ампулу, сушки при замораживании в асептических условиях и герметизации ампулы. При использовании содержимое ампулы смешивают с 2 мл физиологического раствора для получения препарата для инъекций.

Настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по изобретению в отдельности или в комбинации с фармацевтическим носителем. Соединения по данному изобретению могут использоваться самостоятельно, в комбинации с другими соединениями по изобретению или в комбинации с одним или более другим (-и) терапевтическим (-ми) агентом (-ами), противораковым агентом или другим фармацевтически активным материалом.

Независимо от выбранного пути введения соединения по изобретению, которые могут быть использованы в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции по изобретению вводятся в фармацевтически приемлемые лекарственные формы способами, общезвестными специалистам в данной области.

Фактические величины доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях по изобретению могут меняться таким образом, чтобы получать количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения желаемого терапевтического эффекта у конкретного пациента, и зависят от состава композиции и способа введения и не должны быть обладать токсическим действием для пациента.

Выбранные величины доз зависят от различных факторов, включая активность конкретного соединения по изобретению или его соли, или сложного эфира, или амида, способ введения, момент введения, скорость экскреции или метаболизма конкретного используемого соединения, скорость и степень абсорбции, продолжительность лечения, вид других лекарств, соединений и/или материалов, используемых в комбинации с конкретным применяемым соединением, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предыдущая медицинская история пациента, подвергающегося лечению, и другие факторы, хорошо известные в медицине.

Врач или ветеринар, являющиеся средними специалистами в данной области, могут легко определить и прописать эффективное количество нужной фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар могут прописать введение начальных доз соединений по изобретению, применяемых в фармацевтической композиции, на уровне, который ниже, чем уровень, необходимый для того, чтобы достичь желаемого терапевтического эффекта и затем повышать дозы, пока не будет достигнут желаемый результат.

В общем, подходящая дневная доза соединения по изобретению представляет собой то количество соединения, которое является минимальной дозой, являющейся эффективной для достижения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше. В общем, оральные, внутривенные, интрацеребровентрикулярные и подкожные дозы соединений по изобретению для пациента находятся в интервале от примерно 0.01 до примерно 50 мг на 1 кг веса в день.

Если желательно, эффективная дневная доза активного соединения может вводиться в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более частей дозы, вводимых раздельно с соответствующими интервалами в течение дня, необязательно в виде стандартных лекарственных форм. Согласно некоторым аспектам изобретения нужные дозы вводятся один раз в день.

Когда соединение по изобретению можно вводить само по себе, предпочтительно вводить это соединение в виде фармацевтического состава (композиции).

Определения.

Если иное особо не оговаривается, любые термины в единственном числе могут также включать и множественное число. Термин в единственном числе может относиться или к одному элементу или к одному и более элементам.

Если иное не указано, любой гетероатом с ненасыщенной валентностью содержит атомы водорода, достаточные для насыщения валентности.

По всему тексту описания и формулы изобретения указанные химическая формула или название охватывают все стереоизомеры и оптические изомеры и их рацематы, если такие изомеры существуют. Если иное не указано, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем настоящего изобретения. Многие геометрические изомеры в случае наличия двойных связей C=C, двойных связей C=N, кольцевых систем и т.п. также могут быть представлены, и все такие стабильные изомеры заявлены в данном изобретении. Цис- и транс- (или Е- и Z-) геометрические изомеры соединений по данному изобретению также описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Заявленные соединения могут быть выделены в виде оптически активных или рацемических форм. Оптически активные формы могут быть получены путем разделения рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных веществ. Все способы, используемые для получения соединений по данному изобретению и интермедиатов для них, рассматриваются как часть данного изобретения. Когда получают энантиомерные или диастереомерные продукты, они могут быть выделены обычными способами, например при помощи хроматографии или фракционной кристаллизации. В зависимости от условий процесса конечные продукты по данному изобретению получают или в свободной (нейтральной) форме или в виде солей. И свободная форма, и соли этих конечных продуктов входят в объем данного изобретения. Если это желательно, одна форма соединения может быть превращена в другую форму. Свободная форма или кислая форма могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободную форму соединения или в другую соль; смесь изомерных соединений по изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, их свободные формы и соли могут существовать в виде многочисленных таутомерных форм, в которых атомы водорода перенесены в другие фрагменты молекул и химические связи между атомами в молекуле соответственно перегруппированы. Следует иметь в виду, что все таутомерные формы, если они существуют, включены в объем настоящего изобретения.

Когда указано, что заместитель является "необязательно замещенным", заместители выбираются, например, из таких заместителей, как алкил, циклоалкил, арил, гетероциклик, галоген, гидрокси, алкокси, оксогруппа, алканоил, арилокси, алканоилокси, аминогруппа, алкиламино, ариламино, арилалкиламино, дизамещенные аминогруппы, в которых два заместителя в аминогруппе выбраны из алкила, арила или арилалкила; алканоиламиногруппы, ароиламиногруппы, аралканоиламиногруппы, замещенная алканоиламиногруппа, замещенная ариламиногруппа, замещенная аралканоиламиногруппа, тиольная группа, алкилтио, арилтио, арилалкилтио, алкилтионогруппа, арилтионогруппа, арилалкилтионогруппа, алкилсульфонил, арилсульфонил, арилалкилсульфонил, сульфонамидогруппа, например $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, замещенная сульфонамидогруппа, нитрогруппа, цианогруппа, карбоксильная группа, карбамильная группа, например $-\text{CONH}_2$, замещенная карбамильная группа, например $-\text{CONH}$ -алкил, $-\text{CONH}$ -арил, $-\text{CONH}$ -арилалкил, или в случаях, когда имеются два заместителя у атома азота, эти заместители выбираются из алкила, арила или арилалкила; аллоксикарбонила, арила, замещенного арила, гуанидиновой группы, гетероциклила, например индолила, имидазолила, фурила, тиенила, тиазолила, пирролидила, пиридила, пирамидила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, гомопиперазинила и т.п., и замещенного гетероциклила, если не оговорено иное.

Для целей ясности и в соответствии со стандартными правилами в данной области символ $\text{---}^{\text{---}}$ используется в формуле изобретения и в таблицах для того, чтобы показать связь, которая является местом присоединения фрагмента или заместителя к сердцевине/ядру структуры.

Кроме того, для цели ясности, когда у заместителя есть черточка (-), которая не соединяет две буквы или два символа, этот знак применяется для указания места присоединения заместителя. Например, группа $-\text{CONH}_2$ присоединена через атом углерода.

Кроме того, для цели ясности, когда в конце сплошной линии не показан заместитель, это указывает на то, что имеется метильная (CH_3) группа, присоединенная при помощи связи.

Используемый в данной заявке термин "алкил" или "алкилен" включает как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие определенное количество атомов углерода. Например, " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил" обозначает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил).

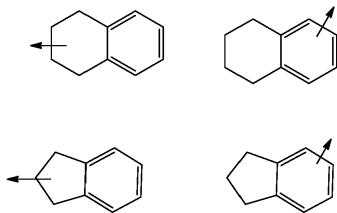
Термин "алкенил" обозначает линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий одну или две двойные связи и обычно от 2 до 20 атомов углерода в цепи. Например, " $\text{C}_2\text{-C}_8$ -алкенил" содержит от двух до восьми атомов углерода. Алкенильные группы включают, например, но без ограничения

ния, этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, гептенил, октенил и т.п.

Термин "алкинил" обозначает линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий одну или более тройных связей и обычно от 2 до 20 атомов углерода. Например, термин "C₂-C₈-алкинил" содержит от двух до восьми атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но без ограничения, этинил, 1-пропинил, 1-бутинил, гептинил, октинил и т.п.

Термин "аллокси" или "алкилокси" относится к группе -O-алкил. "C₁₋₆-Аллокси" (или алкилоксии), включает группы C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅- и C₆-аллокси. Примеры аллоксильных групп включают, но без ограничения, метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Точно так же термин "алкилтио" или "тиоаллокси" относится к алкильной группе, определение которой дано выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, к метил-S- и этил -S-.

Термин "арил", сам по себе или как часть фрагмента большего размера, такой как "аралкил", "араллокси" или "арилоксиалкил", относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, содержащим всего от 5 до 15 членов, при этом по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и каждое кольцо в этой системе содержит от трех до семи членов. Согласно некоторым вариантам настоящего изобретения термин "арил" относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но без ограничения, фенил, дифенил, инданил, 1-нафтил, 2-нафтил и тетрагидронафтил. Термин "аралкил" или "арилалкил" относится к алкильному остатку, присоединенному к арильному кольцу. Неограничивающие примеры включают бензил, фенетил и т.п. Конденсированные арилы могут быть соединены с другой группой или в соответствующем положении в циклоалкильном кольце, или в ароматическом кольце; например



Стрелки, выходящие из кольцевой системы, показывают, что связь может быть присоединена к любому из подходящих атомов в кольце.

Термин "циклоалкил" относится к циклическим алкильным группам. C₃₋₆-Циклоалкил включает C₃, C₄-, C₅- и C₆-циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, также охвачены термином "циклоалкил". Термин "циклоалкенил" относится к циклическим алкенильным группам. C₄₋₆-Циклоалкенил охватывает C₄, C₅ и C₆ циклоалкенилы. Примеры циклоалкенильных групп включают, но без ограничения, циклобутенил, циклопентенил и циклогексенил.

Термин "циклоалкилалкил" относится к циклоалкилу или замещенному циклоалкилу, соединенному с алкильной группой, присоединенной к карбазольному ядру соединения.

Термин "галогенид" или "галоген" включает фтор, хлор, бром и йод. Термин "галогенидалкил" включает как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное количество атомов углерода, замещенные одним или более атомами галогена. Примеры галогенидалкилов включают, но без ограничения, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафтторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифтторэтил, гептафтторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогенидалкилов включают также "фторалкил", который охватывает как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное количество атомов углерода, замещенные одним или более атомами фтора.

Термин "галогенидаллокси" или "галогенидалкилокси" обозначает галогенидалкильную группу, определение которой дано выше, с указанным количеством атомов углерода, присоединенную через кислородный мостик. Например, "C₁₋₆-галогенидаллокси" включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ галогенидаллоксильные группы. Примеры галогенидаллоксильных групп включают, но без ограничения, трифторметокси, 2,2,2-трифтторэтокси и пентафтторэтокси. Подобным образом "галогенидалкилтио" или "тиогалогенидаллокси" относится к галогенидалкильной группе, определение которой дано выше, с указанным количеством атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например трифторметил-S-, и пентафтторэтил-S-.

Термин "бензил," используемый в данной заявке, относится к метильной группе, у которой один из атомов водорода замещен фенильной группой.

Используемый в данной заявке термин "гетероцикл", "гетероциклик" или "гетероциклическая группа" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое может быть насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным и которое содержит атомы углерода и

1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S; и включает любую полициклическую группу, в которой любое из перечисленных выше гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом. Атомы азота и серы могут быть необязательно окислены (то есть N \rightarrow O и S(O)_p, где p равен 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (то есть N или NR, где R обозначает H или другой заместитель, если он есть). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено через группу у любого гетероатома или через атом углерода, что приводит к стабильной структуре. Гетероциклические кольца, описанные в данной заявке, могут быть замещенными у атома углерода или у атома азота, если полученное соединение будет стабильным. Атом азота в гетероцикле может быть кватернизованным. Предпочтительно, если общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти атомы не являются соседними. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1. Тогда применяется термин "гетероцикл", он включает также гетероарильную группу.

Примеры гетероциклов включают, но без ограничения, акридинил, азетидинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтиазолинил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aН-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2Н,6Н-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-б]тетрагидрофуранил, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1Н-индазолил, имидазопиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3Н-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолопиридинил, изоксазолил, изоксазолопиридинил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидрохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолопиридинил, оксазолидинилпиридинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пiperазинил, пiperидинил, пiperидонил, 4-пiperидонил, пiperонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридил, пирамидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2Н-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиаантренил, тиазолил, тиенил, тиазолопиридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. В эту группу включены также конденсированные кольца и спиросоединения, например, содержащие указанные выше гетероциклы.

Используемый в данной заявке термин "бициклический гетероцикл" или "бициклическая гетероциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил или бензольное кольцо, каждое из них конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо является 5- или 6-членным моноциклическим кольцом, насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным, и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензольным, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена через боковую группу у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к получению стабильной структуры. Бициклическая гетероциклическая группа, описанная в данной заявке, может быть замещенной у атома углерода или атома азота, если полученное соединение будет стабильным. Предпочтительно, если общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти атомы не являются соседними. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1.

Примерами бициклических гетероциклических групп являются, но без ограничения, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиназолинил, индолил, изоиндолил, индолинил, 1Н-индазолил, бензимидазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

Применяемый в данной заявке термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" означает стабильные моноциклические и полициклические ароматические углеводородные группы, которые включают по меньшей мере один гетероатом в кольце, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, но без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирролил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксанил. Гетероарильные группы могут быть замещенными и незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (то есть N или NR, где R обозначает H или другой заместитель, если он

есть). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окисленными (то есть $N\rightarrow O$ и $S(O)_p$, где p равен 0, 1 или 2).

Кольца с внутренним мостиком также охвачены определением гетероцикла. Кольцо с внутренним мостиком образуется, когда один или более, предпочтительно один-три атома (C, O, N или S), соединяют два атома углерода или азота, которые не являются соседними. Примеры колец с внутренними мостиками включают, но без ограничения, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Следует отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо содержит мостик, в этом мостике могут содержаться заместители, указанные для кольца.

Термин "гетероцикликалкил" относится к гетероциклилу или замещенному гетероциклилу, соединенному с алкильной группой, связанной с карбазольным ядром соединения.

Термин "противоион" используется для обозначения отрицательно заряженных фрагментов, таких как ионы хлорида, бромида, гидроксида, ацетата и сульфата или положительно заряженных ионов, таких как натрий (Na^+), калий (K^+), аммоний ($R_nNH_m^+$, где $n=0-4$ и $m=0-4$) и т.п.

Термин "электроноакцепторная группа" (EWG) относится к заместителю, который поляризует связь, оттягивая плотность электронов на себя и от других присоединенных атомов. Примеры EWGs включают, но без ограничения, CF_3 , CF_2CF_3 , CN , галоген, галогенидалкил, NO_2 , сульфоновую группу, сульфоксидную группу, сложноэфирную группу, сульфонамидную группу, карбоксамидную группу, алкоксильную группу, алкоксиэфирную группу, алкенил, алкинил, OH , $C(O)alkyl$, CO_2H , фенил, гетероарил, $-O$ -фенил и $-O$ -гетероарил. Предпочтительные примеры EWG включают, но без ограничения, CF_3 , CF_2CF_3 , CN , галоген, $SO_2(C_{1-4}alkyl)$, $CONH(C_{1-4}alkyl)$, $CON(C_{1-4}alkyl)_2$ и гетероарил. Более предпочтительные примеры EWG включают, но без ограничения, CF_3 и CN .

Используемый в данной заявке термин "группа, защищающая аминогруппу" означает любую известную из области органического синтеза группу, применяемую для защиты аминогрупп, которая является стабильной по отношению к агенту, восстанавливающему сложноэфирную группу, дизамещенному гидразину, R_4M и R_7M , нуклеофилу, гидразину, активатору, сильному основанию, затрудненному амину и циклизирующему агенту. Такие группы для защиты аминогрупп, отвечающие этим критериям, включают группы, перечисленные в публикациях Wuts, P.G.M. and Greene, T.W. Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007) и The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York (1981), содержимое которых включено в данную заявку посредством отсылки. Примеры таких групп, которые защищают аминогруппы, включают, но без ограничения, следующие группы: (1) ацильные группы, такие как формил, трифторметил, фталил и π -толуолсульфонил; (2) ароматические карбаматные группы, такие как бензилоксикарбонил (Cbz) и замещенные бензилоксикарбонилы, 1-(π -бифенил)-1-метилэтоксикарбонил и 9-флуоренилметилоксикарбонил ($Fmoc$); (3) алифатические карбаматные группы, такие как трет-бутилоксикарбонил (Boc), этоксикарбонил, дизопропилметоксикарбонил и аллилоксикарбонил; (4) циклические алкилкарбаматные группы, такие как циклопентилоксикарбонил и адамантилоксикарбонил; (5) алкильные группы, такие как трифенилметил и бензил; (6) триалкилсилановые группы, такие как триметилсилановая; (7) тиолсодержащие группы, такие как фенилтиокарбонильная и галогенид; и (8) алкильные группы, такие как трифенилметил, метил и бензил; и замещенные алкильные группы, такие как 2,2,2-трихлорэтил, 2-фенилэтил и трет-бутил; и триалкилсилановые группы, такие как триметилсилановая группа.

Используемый в данной заявке термин "замещенный (-ая)" означает, что по меньшей мере один атом водорода замещен группой, не являющейся водородом, при условии, что сохраняется валентность в нормальном состоянии и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Двойные связи в кольце в данной заявке являются двойными связями, которые образованы между двумя соседними атомами в кольце (например, $C=C$, $C=N$ или $N=N$).

В тех случаях, когда в соединениях по изобретению имеются атомы азота (например, в аминогруппах), эти атомы могут быть превращены в N-оксиды при обработке окисляющим агентом (например, mCPBA и/или перекисями водорода) для получения других соединений по изобретению. Поэтому показанные атомы азота охватываются и показанные атомы, и их производные N-оксиды ($N\rightarrow O$).

Когда любая переменная группа содержится более одного раза в любом заместителе или общей формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от определения в каждом другом случае. Так, например, если показано, что какая-либо группа замещена 0-3 R , тогда указанная группа может быть необязательно замещена заместителями в количестве до трех групп R , и в каждом случае R выбирается независимо от определения R . Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных возможны, только, если такая комбинация приводит к получению стабильного соединения.

Когда показано, что связь заместителя пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть присоединен к любому атому в кольце. Когда приведен заместитель без указания атома, через который такой заместитель присоединен к остальной части соединения данной формулы, тогда такой заместитель может быть присоединен через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации

приводят к получению стабильного соединения.

Выражение "фармацевтически приемлемые" применяется в данной заявке для указания таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с точки зрения здравого медицинского суждения пригодны для контактирования с тканями людей и животных без проявления сильной токсичности, раздражения, аллергических реакций и/или других проблем или осложнений с разумным соотношением степень риска/выигрыш.

Используемый в данной заявке термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным заявленных соединений, когда родительское соединение модифицировано путем получения его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но без ограничения, соли, образованные неорганическими и органическими кислотами и основными группами, такими как аминогруппы; и щелочные соли или органические соли кислых групп, таких как карбоксильные. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония и родительского соединения, образовавшиеся, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромисто-водородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликоловая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этансульфоновая, щавелевая и изетионовая и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли согласно данному изобретению могут быть синтезированы из родительского соединения, которое содержит основную или кислую группу, традиционными химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободных кислых или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в среде воды или органического растворителя, или в их смеси; обычно предпочитают использовать неводную среду, такую как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечень подходящих растворителей можно найти в монографии Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Allen, L.V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, London, UK (2012), содержание которой включено в данную заявку посредством ссылки.

Кроме того, соли общей формулы (I) могут быть в виде пролекарств. Любое соединение, которое может превращаться *in vivo* с получением биоактивного агента (например, соединения формулы (I)) входит в объем настоящего изобретения. Различные виды пролекарств хорошо известны в предшествующем уровне техники. Примеры таких пролекарств см. в:

- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);
- e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); and
- f) Rautio, J (Editor). *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Vol 47, Wiley-VCH, 2011.

Соединения, содержащие карбоксильную группу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат как пролекарства после гидролиза в организме в качестве соединений формулы (I) *per se*. Такие лекарства предпочтительно вводить перорально, так как гидролиз во многих случаях происходит в основном под влиянием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение можно использовать, когда сложный эфир *per se* является активным или в тех случаях, когда гидролиз происходит в кровотоке. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы (I) включают C₁₋₆-алкильные и C₁₋₆-алкилбензильные эфиры, 4-метоксибензильные, инданильные, фтаильные, метоксиметильные, C₁₋₆-алканоилокси-C₁₋₆-алкильные (например, ацетоксиметильные, пивалоилоксиметильные или пропионилоксиметильные), C₁₋₆-алкоксикарбонилокси-C₁₋₆-алкильные (например, метоксикарбонилоксиметильные или этоксикарбонилоксиметильные, глицилоксиметильные, фенилглицилоксиметильные, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильные) и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в области применения пенициллина и цефалоспорина. Такие сложные эфиры могут быть получены известными способами.

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

Настоящее изобретение включает соединения со всеми изотопами атомов, содержащимися в соединениях по изобретению. Изотопы включают атомы, имеющие одно и то же атомное число, но различные массовые числа. Например, но без ограничения, изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C соединения, меченные изотопами, согласно данному изобретению могут быть получены способами, которые известны специалистам в данной области или способами, аналогичными описанным в данной заявке, с использованием соответствующего меченного изотопами реагента вместо реагента, не меченного изотопами, который обычно применяется.

Термин "сольват" согласно данному изобретению означает физическую ассоциацию соединения с одной или более молекулами растворителя, органического или неорганического. Эта физическая ассоциация содержит водородные связи. В некоторых случаях сольват можно выделить, например, когда одна или более молекул растворителя включена в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в упорядоченном положении или в неупорядоченном положении. Сольват может содержать или стехиометрическое, или нестехиометрическое количество молекул растворителя. "Сольват" охватывает как фазу раствора, так и поддающиеся выделению растворенные вещества. Примеры сольватов включают, но без ограничения, гидраты, этаноляты, метаноляты и изопропаноляты. Способы сольватации известны из предыдущего уровня техники.

Используемый в данной заявке термин "пациент" относится к организмам, которые подвергаются лечению способами по данному изобретению. Такие организмы включают, но без ограничения, млекопитающих (например, мышей и крыс, обезьян, лошадей, крупный рогатый скот, свиней, собак, кошек и т.п.) и наиболее предпочтительно указанный термин относится к людям.

Используемый в данной заявке термин "эффективное количество" означает, что количество лекарства или фармацевтического агента, например соединения по изобретению, которое вызывает биологическую или медицинскую реакции ткани, системы, животного или человека, который был выбран, например, исследователем или клиницистом. Кроме того, термин "терапевтически эффективное количество" означает любое количество, которое по сравнению с субъектом, не получившим такое количество, приводит к ускорению лечения, заживления, предотвращения или облегчения заболевания, расстройства или побочного эффекта, или к уменьшению скорости развития заболевания или расстройства. Эффективное количество может быть введено один или более раз в виде доз и не предназначено к ограничению конкретного состава или пути введения. Этот термин включает также количества, которые являются эффективными для ускорения нормальной физиологической функции.

Применяемый в данной заявке термин "лечение" включает любой эффект, например уменьшение, модуляцию, ослабление или устранение, которое приводит к улучшению состояния, заболевания, расстройства и т.п., или к уменьшению их симптомов.

Используемый в данной заявке термин "фармацевтическая композиция" относится к комбинации активного агента с носителем, инертным или активным, что делает эту композицию пригодной для диагностического или терапевтического применения *in vivo* или *ex vivo*.

Примеры оснований включают, но без ограничения, гидроксиды щелочных металлов (например, натрия), гидроксиды щелочно-земельных металлов (например, магния), гидроксид аммония и соединения формулы NW_4^+ , где W обозначает C_{1-4} -алкил, и т.п.

Для терапевтического использования соли соединений по изобретению являются фармацевтически приемлемыми. Однако соли кислот и оснований, которые фармацевтически неприемлемы, могут найти применение, например, при получении или при очистке фармацевтически приемлемого соединения.

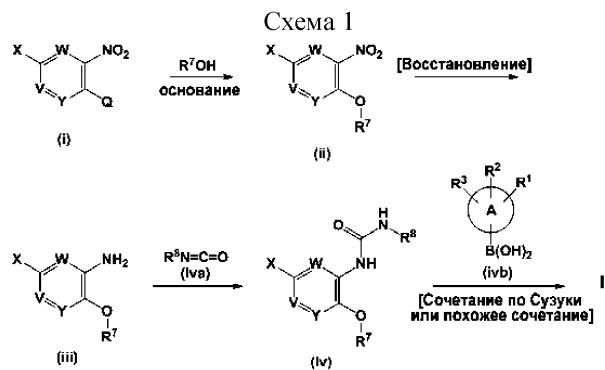
VI. Способы получения.

Соединения по изобретению могут быть, например, получены способами, проиллюстрированными на следующих схемах, с использованием химических превращений, хорошо известных специалистам в данной области. Растворители, величины температур, давления и другие условия реакции легко могут быть выбраны средним специалистом в данной области. Исходные материалы являются коммерчески доступными или легко получаются средним специалистом в данной области. Приведенные далее схемы являются иллюстративными и не ограничивают возможные способы, которые может выбрать специалист для получения описанных в данной заявке соединений. Различные способы являются очевидными для специалистов в данной области. Кроме того, для получения желательного (-ых) соединения (-ий) различные стадии синтеза могут осуществляться в чередующейся последовательности или в чередующемся порядке. Кроме того, представление реакций на этих схемах в виде отдельных стадий не исключает их совместного выполнения или проведения многих стадий в одном и том же реакционном сосуде или проведения многих стадий без очистки или анализа интермедиата (-ов). Далее, многие из соединений, полученных способами, описанными ниже, могут быть затем модифицированы химическими обычными методами, хорошо известными специалистам в данной области. Все документы, цитируемые в данном описании, включены в данную заявку посредством отсылки.

Описание многих из таких химических превращений, применяемых согласно данному изобретению, можно найти в монографии Smith, M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure*, Fifth Edition, Wiley-Interscience, New York (2001) или в других стандартных публикациях в области синтетической органической химии. Некоторые превращения требуют защиты реакцион-

носпособных функциональных групп. Описание условий для введения, удаления и соответствия условиям реакции этих групп можно найти в публикации Greene, T.W. et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley-Interscience, New York (1999).

При описании схемы 1 ниже следует указать, что соединения (i), где X обозначает Cl, Br или I, и Q обозначает галоген, являются коммерчески доступными или могут быть получены при помощи стандартных превращений, известных среднему специалисту в области органической/медицинской химии. Обработку спиртом или фенолом R^7OH и основанием достаточной силы для депротонирования хорошо проводить в среде растворителя, такого как THF, DMF, NMP, с последующим добавлением соединения (i), что приводит к образованию аддуктов (ii). В зависимости от стерических требований и степени нуклеофильности аллоксида может потребоваться нагревание. Подходящие основания для спиртов включают, но без ограничения, гидрид натрия, диалкиламиды щелочных металлов и родственные гексаметилдисилиазиды и металлорганические соединения, такие как реагент Гриньяра или алкиллитий. Обычно фенолы депротонируют при помощи оснований, таких как карбонат натрия или калия. Восстановление нитрогруппы в соединениях (ii) с образованием анилинов (iii) можно осуществлять различными методами, включая катализитическое гидрирование и растворение восстановленных соединений в различных формах; см. House, H.O., *Modern Synthetic Reactions*, Second Edition, W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California, publ. (1972). Предпочтительный способ осуществления этого восстановления без удаления заместителя, галогена X, включает перемешивание раствора соединения (ii) во влажном спиртовом растворителе в присутствии кислоты, такой как хлорид аммония в присутствии мелкоизмельченного цинка. Обработка анилинов (iii) изоцианатом $R^8N=C=O$ (iva) приводит к получению соединений мочевины (iv). Обычно эту реакцию проводят в растворителе, таком как THF, при температуре между комнатной и температурой кипения растворителя. Сочетание соединения (iv) с арилбороновыми кислотами (ivb), предпочтительно в условиях реакции Сузуки (см. Kotha, S. et al., *Tetrahedron*, 58:9633-9695 (2002)) позволяет получить соединения формулы (I) по изобретению. Обычно эту реакцию проводят путем нагревания галогенидсодержащего соединения и бороновой кислоты или ее эфира при температуре от примерно 90 до примерно 98°C в присутствии основания, такого как водный раствор трехосновного фосфата натрия или калия или карбоната калия в среде растворителя, такого как диоксан, DMF, THF или NMP, с применением катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий или $Cl_2Pd(dppf)$. Специалистам в области органической/медицинской химии известны многие варианты осуществления этой реакции, включая применение различных температур, растворителей, оснований, безводных условий, катализаторов, производных боронатов и заменителей галидов, таких как трифлаты. Недавно сообщалось о сочетании чувствительных производных бороновой кислоты в мягких условиях; см. Kinzel, T. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 132(40):14073-14075 (2010). Похожие реакции сочетания при превращении соединений (iv) и других промежуточных арилгалогенидов в соединения по изобретению, показанные на схемах ниже, включают реакцию Хека (олефин) (*J. Am. Chem. Soc.*, 96(4):1133-1136 (1974)), реакцию Стилла (оргanoостаннаны) (*Synthesis*, 803-815 (1992)), реакцию Соногаширы (ацетилен) (*Sonogashira, K. et al., Tetrahedron Lett.*, 16(50):4467-4470 (1975)) и реакцию Негиши (цинкограническое соединение) (*Aldrichimica Acta*, 38(3):71-78 (2005)).



На схеме 2 показано получение соединений формулы (I) по изобретению, похожее на схему 1, но с превращениями, осуществленными в другом порядке. На этой схеме показано сочетание по Сузуки или похожее сочетание промежуточного соединения (iii) в анилин (v), который затем дериватизирован по реакции с изоцианатом (iva) с получением соединений формулы (I).

Схема 2

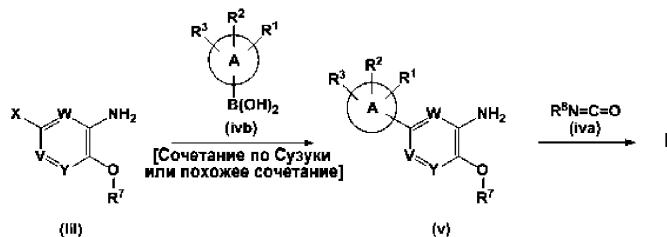


Схема 3 иллюстрирует получение соединений формулы (I), когда сочетание по Сузуки или родственное сочетание применяется для интермедиатов (ii) с образованием интермедиатов (vi). Восстановление в условиях, описанных выше, обеспечивает получение анилинов (v), которые взаимодействуют с изоцианатами с получением соединений формулы (I).

Схема 3

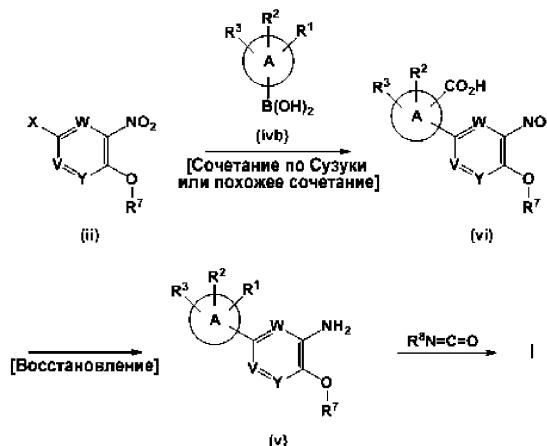
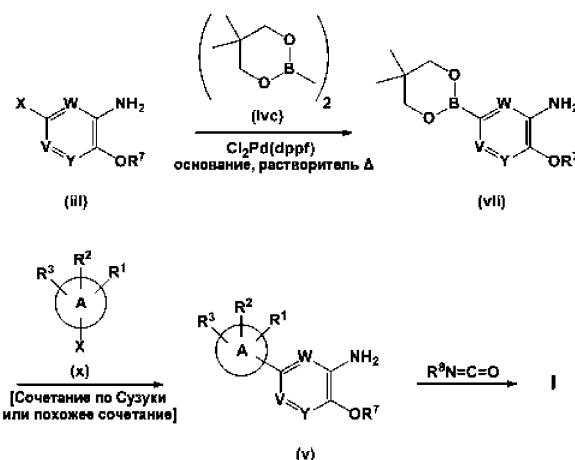
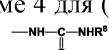


Схема 4 иллюстрирует способ получения соединений по изобретению, когда бороновая кислота/ее эфир или производные группы [Ⓐ] нелегко подвергаются реакциям сочетания или не доступны коммерчески, или неприемлемы. Производные (iii) сочетаются с димерами боронатных эфиров, такими как бис-(неопентилгликолят)дигорон (ivc) при нагревании в среде растворителя, такого как DMSO, диоксан, толуол или DMF, в присутствии такого основания, как ацетат калия, и катализатора, такого как Cl₂Pd(dppf)c получением арилборонатных эфиров (vii). Эти эфиры можно подвергать сочетанию по Сузуки или похожему сочетанию, как описано выше с получением интермедиатов (v). Функционализацию проводят, как описано выше, путем обработки R⁸N=C=O, получают соединения формулы (I).

Схема 4

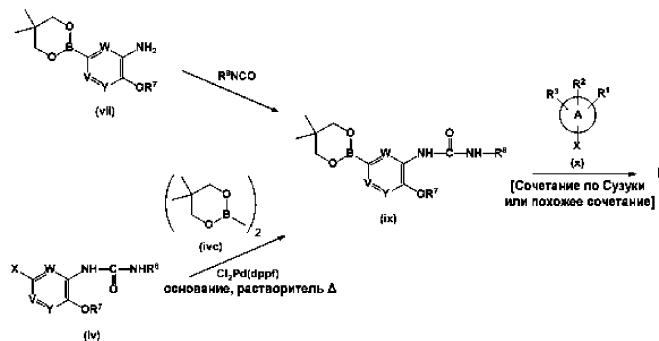


На схеме 5 порядок стадий синтеза отличается от показанного на схеме 4. Соответственно арилборонатные эфиры (vii) функционализируют путем обработки R⁸N=C=O с образованием мочевин (ix). Или же соединения (ix) могут быть получены в условиях, показанных на схеме 4 для (iv) или некоторых других интермедиатов, которые содержат заместитель у мочевинной группы



Такие производные подвергаются сочетанию по Сузуки или похожему сочетанию с получением соединений формулы (I).

Схема 5



На схеме 6 показан дополнительный метод получения соединений формулы (I). Обработка спиртом или фенолом R⁷OH и основанием с силой, подходящей для депротонирования, лучше всего в среде растворителя, такого как DMF или NMP, с последующим нагреванием в присутствии кислоты или сложного эфира (xvi), позволяет получить аддукты (xvii) или (xviii). Подходящие основания включают, но без ограничения, гидрид натрия и металлоорганические соединения, такие как реактив Гриньяра или алкиллитий. Обычно депротонирование фенолов проводят при помощи оснований типа карбоната натрия или калия. Эфиры (xvii) могут быть превращены в соответствующие карбоновые кислоты (xviii) в различных условиях, известных специалисту в данной области. Обычно это осуществляют с использованием гидроксида щелочного металла (MOH) в водном растворе, предпочтительно в присутствии органического сопротивителя, такого как метанол или THF. Карбоновые кислоты (xviii) могут быть превращены (путем обработки DPPA и третичным амином в качестве основания) в ацилазиды, которые перегруппируются (перегруппировка Кертиса) при нагревании с образованием изоцианатов, которые могут реагировать со спиртами R^aOH с образованием карбаматов (xix). Специалисты в области органической/медицинской химии знакомы с условиями перегруппировки Кертиса, которые используются для превращения карбоновых кислот, таких как кислоты (xviii), в карбаматы (xix) или родственные амины (iii). Превращение карбаматов (xix) в соответствующий амин (iii) проводится образом, который зависит от природы группы R^a. Обычно для карбаматов, которые лабильны в кислых условиях (R^a=t-Bu) используется кислая среда (~4 M HCl в диоксане или ~1:1 TFA-CH₂Cl₂). Бензилкарбаматы обычно расщепляются с образованием соответствующих анилинов путем действия газообразного водорода в присутствии катализатора на основе благородного металла, такого как Pd или Pt, или путем гидрогенолиза с передачей фаз; см. (Synthesis, 685 (1976)). Способы превращения аминов (iii) в соединения формулы (I) показаны на других схемах.

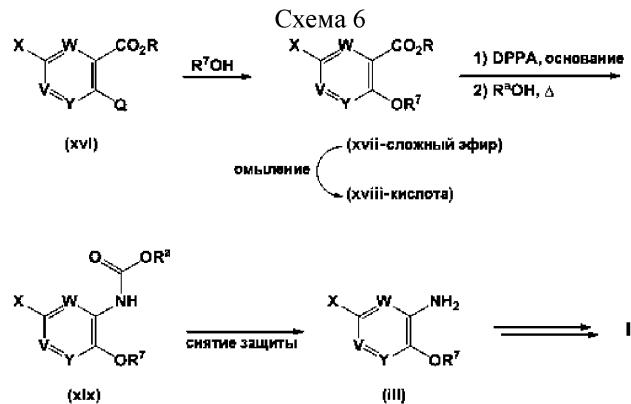
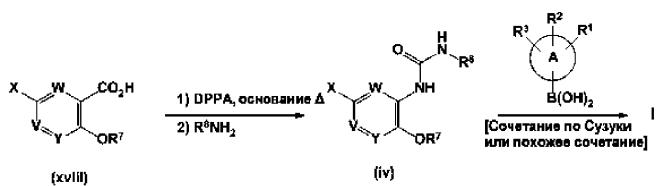


Схема 7 иллюстрирует получение соединений формулы (I) по изобретению способом, аналогичным показанному на схеме 6, при этом промежуточная кислота (xviii) реагирует с амином R⁸NH₂ с получением промежуточного производного мочевины (iv). Интермедиат (iv) затем превращается в соединение формулы (I) с использованием сочетания по Сузуки или похожего сочетания.

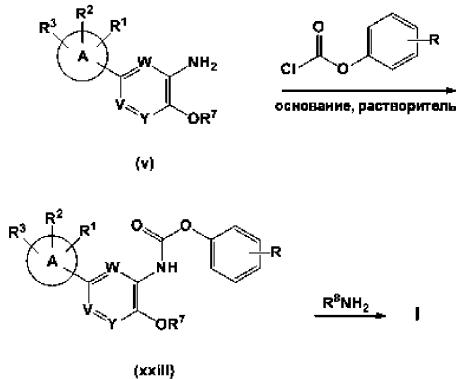
Схема 7



Интермедиаты (v) используются для получения других соединений по изобретению, как показано на схеме 8. Обработка фенилхлорформиатом и подходящим основанием, обычно в среде растворителя, такого как дихлорметан, приводит к получению производных фенилхлорформиата (xxiii). Когда требует-

ся более высокая реакционноспособность, чем у производных фенилхлорформиата ($R=H$), можно применять родственные карбаматы, где R обозначает заместитель, оттягивающий электроны, такой как пирогруппа. Подходящие основания включают, но без ограничения, пиридины и алифатические третичные амины. Эти производные могут быть выделены или использованы для осуществления следующей реакции без выделения. В любом случае они реагируют с аминами R^8NH_2 с получением соединений формулы (I).

Схема 8



На схеме 9 показано превращение интермедиата анилина (iii) в соответствующее производное мочевины (iv) при помощи способа, показанного на схеме 8. Реакция по Сузуки или похожая реакция применяется для превращения этого интермедиата в соединение формулы (I).

Схема 9

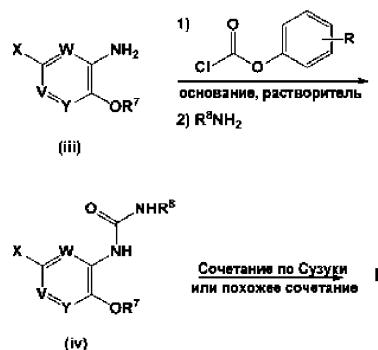
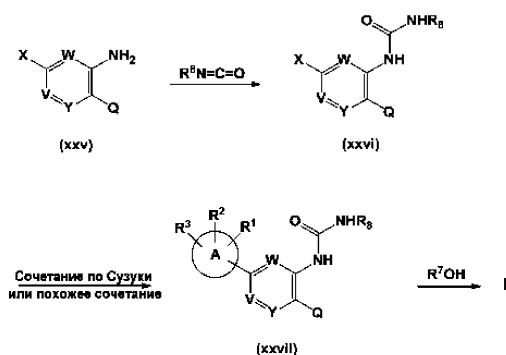


Схема 10 описывает получение соединений по изобретению из диброманилина или родственных дигалогенидгетероциклов (xxv). Введение группы $R^8NHC=ONH$ осуществляется, как на приведенных выше Схемах, получается диброммочевина (xxvi). Этот интермедиат может подвергаться сочетанию по Сузуки или похожему сочетанию с менее затрудненным бромидом с получением интермедиата (xxvii). Наконец, обработка спиртом или фенолом R^7OH предпочтительно в условиях по Бухвальду (см. Buchwald, Stephen L. J. Org. Chem. 2012, 77(5), 2543 и ссылки, приведенные там) приводит к получению соединений формулы (I).

Схема 10



Интермедиаты, показанные на схемах, приведенных выше, могут подвергаться дальнейшей обработке для получения соединений по изобретению. Такие примеры показаны на следующих схемах.

Схема 11 иллюстрирует превращение нитрилов (xxviii) в тетразолы по изобретению (xxix). Обычно нитрил получают способом, описанным выше (часто реакция Сузуки с интермедиатом, таким как (iv) или (iii)) и нагревание с азидом, таким как трибутилоловоазид, в среде растворителя, такого как толуол, при температуре кипения или близи нее). Этот способ может быть использован для получения гетероароматических производных тетразола в дополнение к показанным фенильным производным.

Схема 11

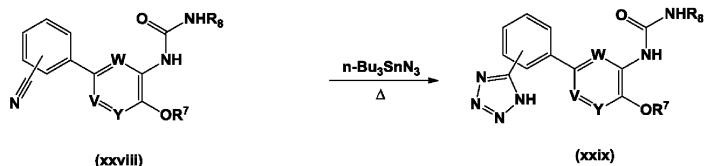
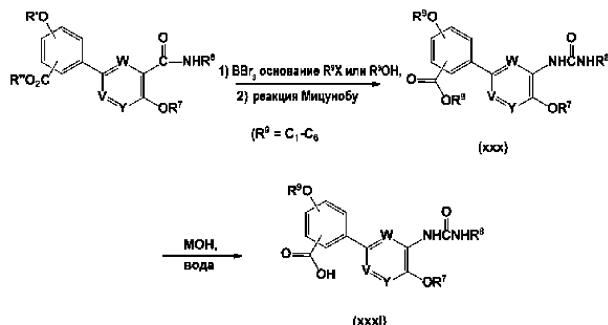


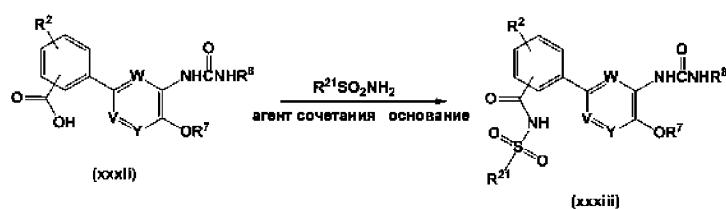
Схема 12 иллюстрирует превращение интермедиатов или соединений по изобретению в дальнейшие интермедиаты или соединения по изобретению путем взаимного превращения функциональных групп. Соответственно алкиловые эфиры могут быть превращены в фенолы путем обработки кислотами Льюиса, такими как BBr_3 , предпочтительно в среде растворителя, такого как CH_2Cl_2 или $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$. Переалкилирование приводит к получению новых эфирных производных (xxx), в которых карбоксильная группа также была алкилирована. Альтернативно, фенолы могут быть алкилированы при помощи реакции Мицунобу (см. в Kumara Swamy, K.C. et al., "Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications", Chem. Rev., 109:2551-2651 (2009)). Дальнейшее превращение приводит к получению производных карбоновых кислот (xxxii), которые могут быть соединениями формулы (I) или защищеннымными интермедиатами, которые затем могут быть превращены в соединения формулы (I). Реакция омыления обычно проводится при использовании гидроксида щелочного металла в среде водных или смешанных водно-органических растворителей. Этот способ может быть использован для получения гетероароматических производных карбоксилатов в дополнение к показанным фенильным производным.

Схема 12



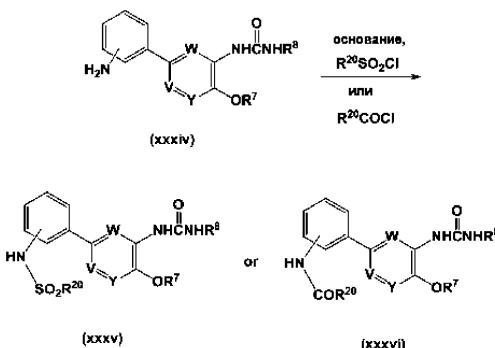
Эти карбоновые кислоты могут быть дериватизированы (см. схему 13) с получением ацилсульфонамидов (xxxiii), которые могут представлять собой соединения формулы (I) или которые могут быть превращены в соединения формулы (I) с применение реакции, описанной на схемах выше. Обычно превращение карбоновых кислот в ацилсульфонамиды осуществляют, используя агент сочетания, такой как CDI, и основание, такое как DBU, в среде растворителя, такого как DMF или THF. Этот способ может быть использован для получения производных гетероароматических ацилсульфонамидов в дополнение к показанным фенильным производным.

Схема 13



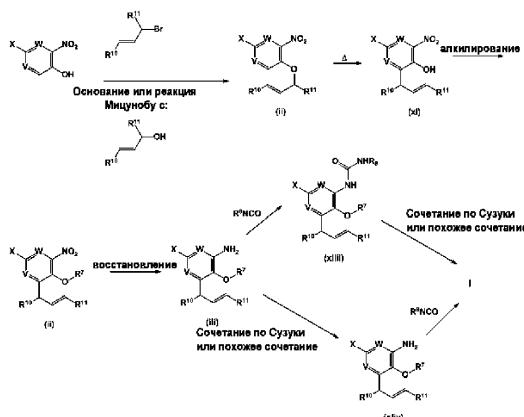
Способы, показанные на схемах выше, можно использовать для получения производных аминов (xxxiv), которые могут быть затем обработаны основанием и электрофильным соединением, таким как ацил- или сульфонилхлорид или ангидриды карбоновой или сульфоновой кислоты, или активированные сложные эфиры, или т.п., для получения карбоксамидов или сульфонамидов формулы (I) (схема 14). Альтернативно, получение этих производных можно проводить с полученным ранее интермедиатом, который может быть превращен в соединения формулы (I) с использованием реакций, показанных на схемах выше. Этот способ может быть использован для получения производных гетероароматических аминов в дополнение к показанным производным анилина.

Схема 14



На схеме 15 показано получение соединений формулы (I), в которых Y обозначает CR⁶. Аллильные эфиры (ii), полученные, как на схеме 1 или путем алкилирования нитрофенола аллилгалидом, перегруппируются при нагревании с образованием С-алкилированных фенолов (xi). Обычно эта реакция осуществляется в среде высококипящего растворителя, такого как ксиол, мезитилен, диглим или т.п. Альтернативно, простые эфиры (ii) могут быть получены из фенолов и спиртов по реакции Мицунобу. Фенолы (xi) могут быть переалкилированы с образованием простых эфиров (ii). Восстановление обеспечивает получение анилинов (iii), которые могут быть превращены в соединения формулы (I) по реакции Сузуки или похожим образом с последующей обработкой изоцианатом. Порядок последних двух стадий может быть изменен.

Схема 15



Примеры

Далее настоящее изобретение описано со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры приведены только для иллюстрации, и изобретение никоим образом не ограничивается этими примерами, а охватывает любую из возможных вариаций, которые станут очевидными в результате ознакомления с описанием примеров.

Общая экспериментальная часть.

Все реакции, чувствительные в воздухе или влаге, обычно проводят в атмосфере азота или аргона в среде безводного растворителя (EMD DRISOLV®). Цинк (-325 mesh) для восстановления нитрогруппы приобретали в Alfa Aesar. Концентрации реагентов, указанные в таблицах и при описании способов, даны в мольных единицах и являются приблизительными. Температуры указаны в градусах Цельсия. За завершением реакций следили методом тонкослойной хроматографии (TLC) или tandemной жидкостной хроматографии-масс-спектроскопии (LCMS). При проведении TLC для визуализации УФ-светом при длине волны ~254 нМ, использовали 0.25 мм пластины, покрытые Silica60/F254, воздействие парами йода или нагревание с РМА (раствором фосфомолибденовой кислоты), нингидрином в этаноле, аниловым альдегидом или раствором молибдата церия-аммония.

Если иное не указано, термин "высушенный" относится к добавлению безводного MgSO₄ с последующим фильтрованием и промывкой полученных твердых веществ соответствующим органическим растворителем. "Отгонка" означает концентрирование при пониженном давлении, обычно в ротационном испарителе. Термины "хроматография на силикагеле", "флэш-хроматография" или "хроматографированный на силикагеле" относятся к хроматографии на стеклянной колонке, которая проводится способом, похожим на описанный Стиллом (J. Org. Chem., 43:2923 (1978)). Обычно силикагель 60 (EMD, 230-400 mesh по ASTM) используется с растворителями из JT Baker или Mallinckrodt. HPLC относится к очистке методом обращенно-фазовой высокоеффективной жидкостной хроматографии, обычно на колонках C18 с использованием указанных подвижных (мобильных) фаз. Аналитическая HPLC проводилась с использованием указанных колонок, скоростей истечения и подвижных фаз. Следует иметь в виду, что

время удерживания при аналитической HPLC (T_r) указано в минутах и зависит от температуры, величины pH и других факторов. Обозначение ISCO относится к хроматографии на предварительно упакованных патронах с силикагелем с применением автоматических систем, продаваемых Teledyne Isco. Для очистки методом хроматографии используется выделение продукта путем концентрирования соответствующих фракций при испарении или при давлении ниже окружающей среды. Температуры плавления определяли на приборе Thomas-Hoover Uni-Melt и не корректировали. Обычно результаты масс-спектроскопии приводятся как $(M+H)^+$. Для галогенидсодержащих соединений, когда имеют значение два пика, указывается m/z для одного пика в кластере, обычно наиболее интенсивного. 1H NMR спектры записывали для разбавленных растворов при частоте 400 или 500 МГц на приборах VARIAN® или JEOL® в указанных растворителях. Химические сдвиги указаны в частях на миллион (м.д.) в сторону слабого поля от сигнала внутреннего стандарта, тетраметилсилана (TMS) или от предполагаемого положения TMS, вызванного дейтерированным растворителем при NMR. Каждая мультиплетность указана как синглет - s, дуплет - d, триплет - t, квартет - q или мультиплет - m. Пики, которые характеризуют уширение, обозначены как br. Уровни интеграции являются приблизительными. Следует указать, что интенсивности интеграции, формы пиков, химические сдвиги и константы сочетания зависят от вида растворителя, концентрации, температуры, величины pH и других факторов. Кроме того, пики, которые перекрываются или обмениваются с пиками воды или растворителя в спектре NMR, могут не обеспечить надежных интенсивностей интеграции.

Если иное не указано, различные заместители соединений, используемых в данной заявке, определены так же, как и в соединениях формулы (I) по изобретению.

Для облегчения изложения в данной заявке используются следующие сокращения.

Сокращения.

AcOH, HOAc	уксусная кислота
ACN	ацетонитрил
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
ADDP	1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин
aq.	водный
Bn	бензил
Boc	трет.бутилкарбамат
Boc ₂ O	ди-трет.бутилдикарбонат
Bu	бутил
Cbz	бензилкарбамат
conc.	концентрированная
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIAD	дизопропилазодикарбоксилат
DIEA	N,N-дизопропилэтиламин
DMAP	4-N,N-диметиламинопиридин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DMT-MM	4-(4,6-диметокси1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния хлорид
EDC	1-(3-(диметиламино)пропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид
Et	этил
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
Et ₃ N	триэтиламин
Fmoc	9-флуоренилметилкарбамат
h	час (-ы)
HATU	<i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-

	тетраметилуronия гексафторфосфат
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
<i>i</i> -PrOH	изопропанол
KOAc	ацетат калия
LAH	литийалюминийгидрид
min	мин
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
Me ₂ NH	диметиламин
NaHM DS	бис(триметилсилил)амид натрия
Na(OA c) ₃ BH	триацетоксиборгидрид натрия
<i>n</i> -BuLi	н-бутиллитий
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
NMM	<i>N</i> -метилморфолин
NMP	<i>N</i> -метилпирролидинон
NMR	ядерный магнитный резонанс
OTf	трифторметоксисульфонилокси
Pd/C	палладий на угле
Pd(dppf) ₂ Cl ₂	[1,1'бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор- палладий (II)
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дibenзилиденакетон)дипалладий (0)
PE	петролейный эфир
Ph	фенил
PhMe	толуол
Ph ₂ TfN	1,1,1-трифтоН-фенил- (трифторметил)сульфонилметансульфонамид
PPh ₃	трифенилфосфин
RB	круглодонная колба
rt	комнатная температура
sat.	насыщенный
<i>t</i> -Bu	трет.бутил
<i>t</i> -BuOH	трет.бутанол
TFA	трифтормукусная кислота
Tf ₂ O	трифторметилсульфоновый ангидрид
THF	тетрагидрофуран
TMS	триметилсилил
TsO	п-толуолсульфонил

Условия аналитической HPLC:

^a Waters Sunfire C18 4.6×150 мм, размер частиц 3.5 мк, 1 мл/мин, 10-90% смеси метанол-вода с 0.2% H₃PO₄, градиент в течение 15 мин.

^b Waters Sunfire C18 4.6×150 мм, размер частиц 3.5 мк, 1 мл/мин, 10-90% смеси метанол-вода с 0.2% H₃PO₄, градиент в течение 15 мин.

^c YMC S5 ODS, 4.6×50 мм, 4 мл/мин, 10-90% смеси метанол-вода с 0.2% H₃PO₄, градиент в течение 15 мин.

^d Waters X-Bridge Phenyl 4.6×150 мм, размер частиц 3.5 мк 1 мл/мин, 10-90% смеси метанол-вода с 0.2% H₃PO₄, градиент в течение 10 мин.

^e YMC S5 ODS, 4.6×50 мм, 4 мл/мин, 10-90% смеси метанол-вода с 0.2% H₃PO₄, градиент в течение 4 мин.

^f YMC S5 ODS, 4.6×50 мм, 1 мл/мин, 10-90% смеси метанол-вода с 0.2% H₃PO₄, градиент в течение 15 мин.

^g Sunfire C18 3.0 x 150 мм, размер частиц 3.5 мк, 0.5 мл/мин, 14-95% ацетонитрил-вода, 0.05% TFA, градиент в течение 12 мин.

^h YMC pro C18 S5 ODS, 4.6×50 мм, 4 мл/мин, 10-90% метанол-вода 0.2% H₃PO₄, градиент в течение 12 мин.

ⁱ SUPELCO® Ascentis 4.6×50 мм, размер частиц 2.7 мк C18, 4 мл/мин, 5-95% ацетонитрил-вода, 10 mM NH₄OAc, градиент в течение 4 мин (температура колонки=35°C.)

^j Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, размер частиц 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдержка в течение 0.75 мин с 100% В; скорость потока 1.11 мл/мин.

^k Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, размер частиц 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдержка в течение 0.75 мин с 100% В; скорость потока 1.11 мл/мин.

^l Luna C18, 4.6×30 мм, размер частиц 3 мкм; 10-90% МЕОН-вода (0.1% TFA в обеих фазах); градиент в течение 5 мин; скорость потока Flow: 4 мл/мин.

^m ZORBAX® SB C18, 4.6×75 мм, 50-90% МЕОН-вода (0.1% TFA в обеих фазах); градиент в течение 8 мин; скорость потока 2.5 мл/мин.

ⁿ YMC S5 ODS, 4.6×50 мм; скорость потока 4 мл/мин; 10-90% метанол-вода с 0.05% TFA, градиент в течение 4 мин.

^o Luna C18, 4.6×30 мм, размер частиц 3 мкм; 10-86% CH₃CN-вода (10 mM NH₄OAc в обеих фазах); градиент в течение 2 мин; скорость потока 4 мл/мин.

^p Luna C18, 4.6×30 мм, размер частиц 3 мкм; 10-85.5% МЕОН-вода (0.1% TFA в обеих фазах); градиент в течение 2 мин; скорость потока 4 мл/мин.

^q Luna C18, 4.6×30 мм, размер частиц 3 мкм; 10-90% МЕОН-вода (0.1% TFA в обеих фазах); градиент в течение 3.5 мин; скорость потока 4 мл/мин.

^r PHENOMENEX®, 2.0×30 мм, размер частиц 2.5 мкм; 26-90% МЕОН-вода (0.1% TFA в обеих фазах); градиент в течение 3 мин; скорость потока 1 мл/мин.

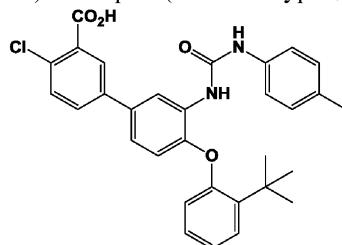
^s Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, размер частиц 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдержка в течение 0.75 мин при 100% В; скорость потока 1.11 мл/мин.

^t Колонка: Xbridge (150×4.6 мм), размер частиц 3.5 мкм; метод: 0.05% TFA в воде, pH 2.5; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: ацетонитрил:буфер (95:5); скорость потока 1.0 мл/мин.

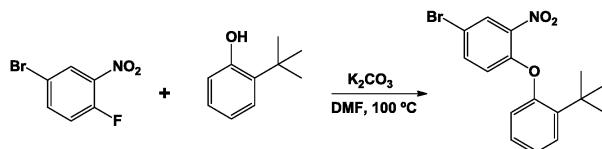
^u Колонка: Sunfire (150×4.6 мм), метод: 0.05% TFA в воде, pH 2.5, подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: ацетонитрил:буфер (95:5); скорость потока 1.0 мл/мин.

^v Колонка: Ascentis Express C8 (5×2.1 мм), размер частиц: 2.7 мкм, 10 mM в формиате аммония. 98:2 до 2:98 вода-ацетонитрил с градиентом в течение 1.5 мин; скорость потока 1.0 мл/мин.

Пример 1. 4'-(2-трет-Бутилфенокси)-4-хлор-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота



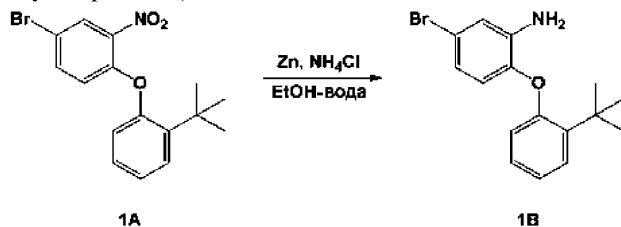
1A. 4-Бром-1-(2-трет-бутилфенокси)-2-нитробензол



1A

К перемешиваемому раствору 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (4.40 г, 20 ммоль) и 2-трет-бутилфенола (3.06 г, 20.40 ммоль) в DMF (объем: 20 мл) добавляли карбонат калия (5.53 г, 40.0 ммоль). Эту смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали при помощи смеси 1:1 EtOAc-гексан. Органический экстракт сушили и отгоняли летучие фракции, получали 6.9 г (99%) of 4-бром-1-(2-трет-бутилфенокси)-2-нитробензола (1A) в виде масла, которое затвердевало в вакууме с образованием больших кристаллов с небольшим остатком остаточного масла. Температура плавления: 59-61°C. HPLC T_r : 15.4 мин. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.29 (d, 1H, $J=2.4$ Hz); 7.81 (dd, 1H, $J=8.9, 2.3$ Hz); 7.46 (dd, 1H, $J=7.8, 1.9$ Hz); 7.18-7.47 (m, 2H); 6.94 (dd, 1H, $J=8.1, 1.6$ Hz); 6.89 (d, 1H, $J=8.9$ Hz); 1.33 (s, 9H).

1B. 5-Бром-2-(2-трет-бутилфенокси)анилин

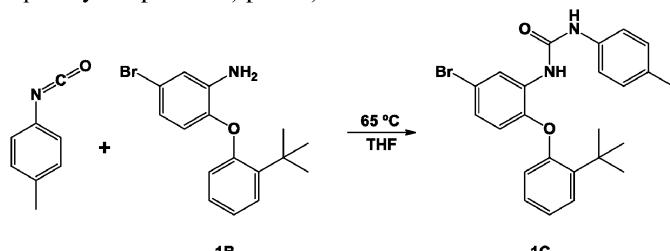


1A

1B

К перемешиваемому раствору 4-бром-1-(2-трет-бутилфенокси)-2-нитробензола (6 г, 17.13 ммоль) в этаноле (объем: 30 мл) добавляли цинк (11.21 г, 171 ммоль) и хлорид аммония (9.16 г, 171 ммоль) и затем 10 мл воды. Полученную смесь доводили быстро до кипения и затем охлаждали до RT при перемешивании в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли хлороформом, отфильтровывали и промывали фильтрат водой, сушили и отгоняли с получением 8.6 г (99%) 5-бром-2-(2-трет-бутилфенокси)анилина (1B) в виде воскообразного твердого вещества коричневого цвета, тр. 91-92°C. MS (ES): m/z=322 [M+H] $^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.36 (1H, dd, $J=7.9, 1.5$ Hz), 7.15 (1H, td, $J=7.7, 1.5$ Hz), 7.03 (1H, td, $J=7.5, 1.3$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J=8.0, 1.2$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J=8.4, 2.4$ Hz), 6.46 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 5.18 (2H, s), 1.39 (9H, s).

1C. 1-(5-Бром-2-(2-трет-бутилфенокси)фенил)-3-п-толилмочевина



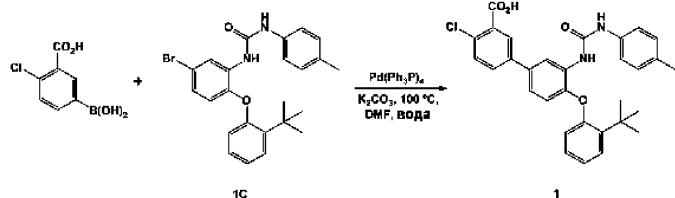
1B

1C

К перемешиваемому раствору 5-бром-2-(2-трет-бутилфенокси)анилина (0.17 г, 0.531 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 1-изоцианат-4-метилбензол (0.141 г, 1.062 ммоль). Раствор перемешивали в течение 22 ч при температуре 65°C, затем охлаждали и обрабатывали 0.2 мл N,N-диметилэтилендиамина. Реакционную смесь разбавляли водным раствором HCl и дважды экстрагировали хлороформом. Соединенные органические экстракты высушивали и отгоняли летучие фракции с получением масла. Сырой продукт очищали фланш-хроматографией (градиент элюирования смесью EtOAc-гексан) с получением 0.24 г (95%) 1-(5-бром-2-(2-трет-бутилфенокси)фенил)-3-п-толилмочевины (1C) в виде масла, которое затвердевало при стоянии. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.36 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=2.4$ Hz),

7.47 (1H, dd, $J=7.8, 1.7$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.14-7.21 (1H, m), 7.10 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=8.6, 2.4$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 2.25 (3H, s), 1.39 (9H, s). MS (ES): $m/z=455$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1. 4'-(2-трет-Бутилфенокси)-4-хлор-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота

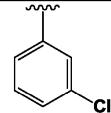
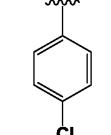
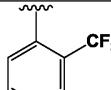
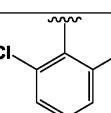
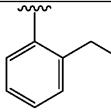
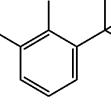
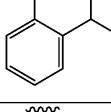
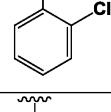
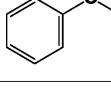


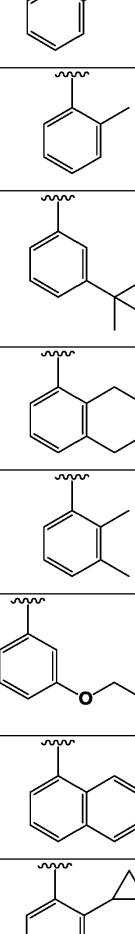
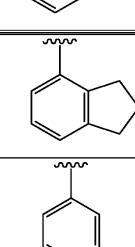
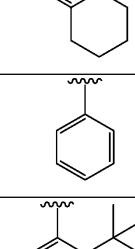
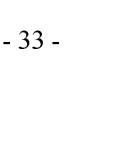
Суспензию 5-бороно-2-хлорбензойной кислоты (0.027 г, 0.132 ммоль) и 1-(5-бром-2-(2-трет-бутилфенокси)фенил)-3-п-толилмочевины (0.03 г, 0.066 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (7.65 мг, 6.62 мкмоль) в дегазированном DMF (1 мл) обрабатывали водным раствором карбоната калия (0.22 мл, 0.331 ммоль). Смесь помещали в атмосферу азота, нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем охлаждали. Реакционную смесь разбавляли водным раствором HOAc и дважды экстрагировали хлороформом. Соединенные органические экстракты сушили, отгоняли летучие и очищали продукт методом препаративной HPLC (колонка Axia Luna 21×100 мм, градиент МЕОН-вода-TFA). Соответствующую фракцию частично концентрировали и осаждали полученный продукт добавлением небольшого количества воды. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе с получением 0.007 г (20%) 4'-(2-трет-бутилфенокси)-4-хлор-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновой кислоты (1) в виде белого порошка. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.34 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.52 (1H, s), 7.90-7.97 (1H, m), 7.70-7.78 (1H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J=7.9, 1.5$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.14-7.21 (1H, m), 7.10 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 2.25 (3H, s), 1.42 (9H, s). MS (ES): $m/z=529$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Методами, описанными для получения соединения 1В, были получены интермедиаты анилинового ряда iii, показанные в табл. 1.

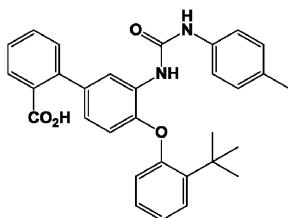
Таблица 1

	X	W	V	Y	R ⁷	(M+H) ⁺	HPLC T _r ^{метод}
iiiа	Br	CH	CH	CH		266	3.70 ^l

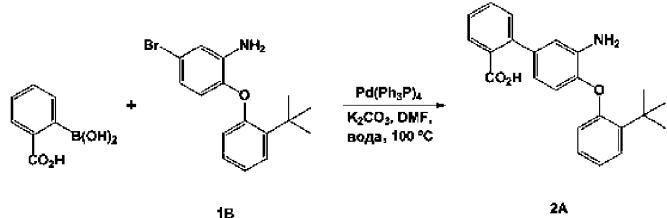
iiib	Br	CH	CH	CH		300	4.24 ^l
iiic	Br	CH	CH	CH		300	4.19 ^l
iiid	Br	CH	CH	CH		334	4.23 ^l
iiie	Br	CH	CH	CH		334	4.01 ^l
iiif	Br	CH	CH	CH		294	4.25 ^l
iiig	Br	CH	CH	CH		336	4.76 ^l
iiih	Br	CH	CH	CH		308	4.43 ^l
iiii	Br	CH	CH	CH		300	4.03 ^l
iiij	Br	CH	CH	CH		296	3.47 ^l

iiik	Br	CH	CH	CH		308	3.77 ^l
iiil	Br	CH	CH	CH		291	3.48 ^l
iiim	Br	CH	CH	CH		280	3.96 ^l
iiin	Br	CH	CH	CH		322	4.59 ^l
iiio	Br	CH	CH	CH		320	4.69 ^l
iiip	Br	CH	CH	CH		294	4.34 ^l
iiiq	Br	CH	CH	CH		320	4.01 ^l
iiir	Br	CH	CH	CH		316	4.49 ^l
iiis	Br	CH	CH	CH		304	4.34 ^l
iiiu	Br	CH	CH	CH		306	4.48 ^l
iiiv	Br	CH	CH	CH		320	4.73 ^l
iiix	Br	CH	CH	N		267	3.13 ^l
iiiy	Br	CH	CH	N		323	4.16 ^l

Пример 2. 4'-(2-трет-Бутилфенокси)-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота

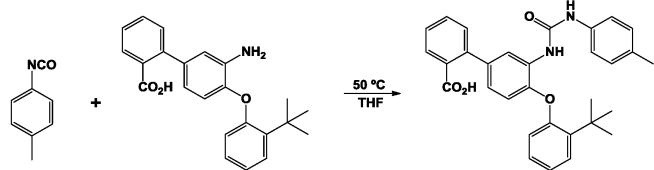


2A. 3'-Амино-4'-(2-трет-бутилфенокси)бифенил-2-карбоновая кислота



К суспензии 5-бром-2-(2-трет-бутилфенокси)анилина (1В) (0.5 г, 1.561 ммоль) и 2-боронобензойной кислоты (0.389 г, 2.342 ммоль) и тетракис(трифенилfosфин)палладия(0) (0.054 г, 0.047 ммоль) в дегазированном DMF (объем: 8 мл) прибавляли аq. карбонат калия (4.16 мл, 6.25 ммоль). Смесь в атмосфере азота нагревали до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, доводили до pH 3, добавляя аq. HCl, и дважды экстрагировали дихлорметаном (хлористым метиленом). Объединенные органические вытяжки сушили, упаривали и хроматографировали на силикагеле (градиентное элюирование смесью EtOAc-гексан-1% HOAc), получая 0.41 г (69%) 3'-амино-4'-(2-трет-бутилфенокси)бифенил-2-карбоновой кислоты (2А) в виде желтого стекловидного вещества. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.63 (dd, 1H, J =7.7, 1.3 Hz); 7.52 (dd, 1H, J =7.6, 1.5 Hz); 7.33-7.43 (m, 3H); 7.13-7.19 (m, 1H); 6.99-7.04 (m, 1H); 6.81 (d, 1H, J =2.0 Hz); 6.66 (dd, 1H, J =8.1, 1.3 Hz); 6.61 (d, 1H, J =8.1 Hz); 6.48 (dd, 1H, J =8.1, 2.2 Hz); 4.90 (br. s, 2H); 1.43 (s, 9H). MS (ES): m/z=362 [M+H] $^+$.

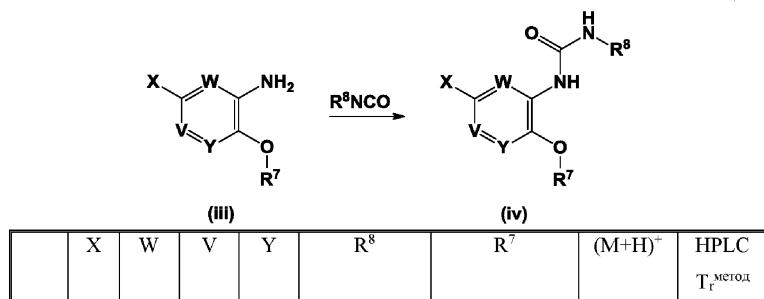
2. 4'-(2-трет-Бутилфенокси)-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота

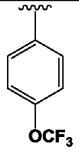


К раствору 3'-амино-4'-(2-трет-бутилфенокси)бифенил-2-карбоновой кислоты (2А) (0.015 г, 0.042 ммоль) в THF (0.3 мл) при перемешивании прибавили 1-изоцианато-4-метилбензол (8.29 мг, 0.062 ммоль). Раствор перемешивали 1 ч при 50°C, затем охлаждали и очищали преп. HPLC (ВЭЖХ) (колонка Axia Luna 21×100 мм, градиент МЕОН-вода-TFA). Концентрирование соответствующей фракции дало 0.015 г (73%) 4'-(2-трет-бутилфенокси)-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-2-карбоновой кислоты (2) в виде белого порошка. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.30 (s, 1H); 8.43 (s, 1H); 8.31 (d, 1H, J =2.2 Hz); 7.69 (dd, 1H, J =7.5, 0.9 Hz); 7.56 (td, 1H, J =7.5, 1.3 Hz); 7.43-7.48 (m, 2H); 7.40 (td, 1H, J =7.7, 1.0 Hz); 7.33 (2H, d, J =8.6 Hz), 7.26 (td, 1H, J =7.6, 1.8 Hz); 7.15 (td, 1H, J =7.6, 1.3 Hz); 7.08 (d, 2H, J =8.4 Hz); 6.87 (dd, 1H, J =8.4, 2.4 Hz); 6.83 (dd, 1H, J =7.9, 1.3 Hz); 6.63 (1H, d, J =8.4 Hz); 2.23 (s, 3H); 1.43 (s, 9H). MS (ES): m/z=495 [M+H] $^+$.

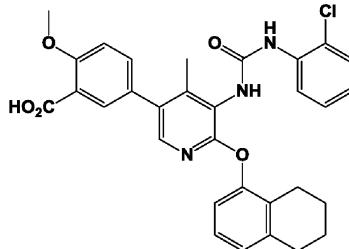
Используя метод, описанный для превращения соединения 1В в соединение 1С, получали интермедиаты, производные мочевины, iv, показанные в табл. 2.

Таблица 2

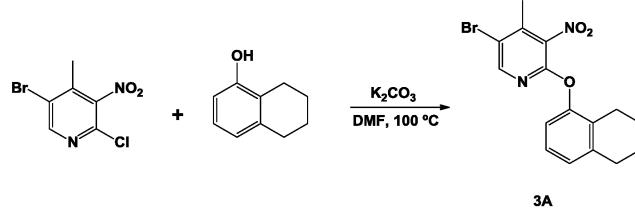


iva	Br	CH	CH	CH			525	5.00 ^l
ivb	Br	CH	CH	CH			503	5.05 ^l
ivc	Br	CH	CH	CH			487	2.77 ^q
ivd	Br	CH	CH	N			400	2.67 ^q

Пример 3. 5-(5-(3-(2-Хлорфенил)уреидо)-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидрофталиин-1-илокси)пиридин-3-ил)-2-метоксибензойная кислота



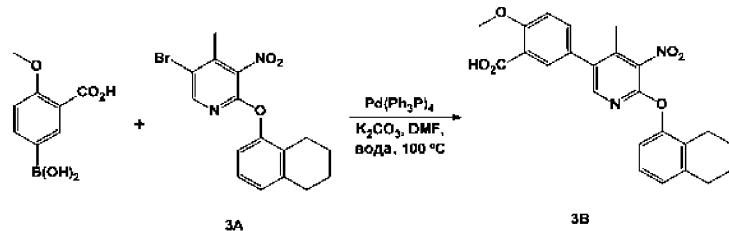
3A. 5-Бром-4-метил-3-нитро-2-(5,6,7,8-тетрагидрофталиин-1-илокси)пиридин



3A

К раствору 5,6,7,8-тетрагидрофталиин-1-ола (0.148 г, 1.000 ммоль) и 5-бром-2-хлор-4-метил-3-нитропиридина (0.251 г, 1 ммоль) в DMF (объем: 4 мл) прибавили карбонат калия (0.276 г, 2.000 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч, затем охлаждали и добавляли воду. Эту темную суспензию дважды экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические вытяжки сушили, упаривали, получали темное масло. Хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование смесью эфир-гексан) получали 0.2 г (50%) 5-бром-4-метил-3-нитро-2-(5,6,7,8-тетрагидрофталиин-1-илокси)пиридин (3A) в виде маслянистого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46 (s, 1H); 7.15 (t, 1H, J=7.7 Hz); 7.01 (d, 1H, J=7.5 Hz); 6.93 (d, 1H, J=7.5 Hz); 2.72-2.77 (m, 2H); 2.37-2.42 (m, 5H); 1.63-1.71 (m, 4H). MS (ES): m/z=365 [M+H]⁺.

3B. 2-Метокси-5-(4-метил-5-нитро-6-(5,6,7,8-тетрагидрофталиин-1-илокси)пиридин-3-ил)бензойная кислота

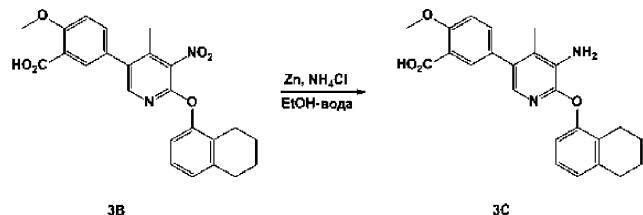


3B

К суспензии 5-бороно-2-метоксибензойной кислоты (0.067 г, 0.340 ммоль) и 5-бром-4-метил-3-нитро-2-(5,6,7,8-тетрагидрофталиин-1-илокси)пиридина (3A) (0.073 г, 0.2 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0.012 г, 10.00 мкмоль) в дегазированном DMF (объем: 2 мл) добавляли аq. карбонат калия (0.667 мл, 1.000 ммоль). Смесь нагревали в атмосфере азота при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, доводили до pH 3 с помощью аq. HOAc и дважды экстрагировали дихлорметаном.

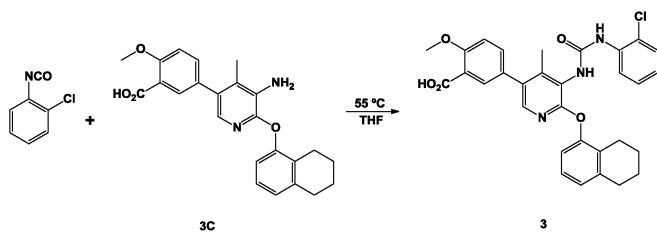
Объединенные органические вытяжки сушили, упаривали, получали маслянистое твердое вещество желтого цвета. Хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование смесью EtOAc-гексан-1% HOAc) получали 0.08 г (92%) 2-метокси-5-(4-метил-5-нитро-6-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-1-илокси)пиридин-3-ил)бензойную кислоту (3В) в виде рыжевато-коричневой пены. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.12 (s, 1H); 7.63 (d, 1H, J =2.2 Hz); 7.57 (dd, 1H, J =8.6, 2.4 Hz); 7.23 (d, 1H, J =8.6 Hz); 7.16 (t, 1H, J =7.7 Hz); 7.01 (d, 1H, J =7.3 Hz); 6.94 (d, 1H, J =7.7 Hz); 3.86 (s, 3H); 2.73-2.79 (m, 2H); 2.42-2.46 (m, 2H); 2.24 (s, 3H); 1.65-1.73 (m, 4H). MS (ES): m/z=435 [M+H] $^+$.

3С. 5-(5-Амино-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидрофталиин-1-илокси)пиридин-3-ил)-2-метоксибензойная кислота



К раствору 2-метокси-5-(4-метил-5-нитро-6-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-1-илокси)пиридин-3-ил)бензойной кислоты (3В) (0.08 г, 0.184 ммоль) в этаноле (объем: 4 мл) при перемешивании добавляли 1 мл воды. Смесь доводили до кипения, затем добавляли цинк (0.120 г, 1.841 ммоль) и хлорид аммония (0.099 г, 1.841 ммоль). Эту смесь перемешивали 1 ч, охлаждали до RT, добавляли дихлорметан и фильтровали. Фильтрат промывали водой, сушили, упаривали, получали 0.063 г (80%) 5-(5-амино-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-1-илокси)пиридин-3-ил)-2-метоксибензойной кислоты (3С) в виде пены почти белого цвета. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.46 (br. s, 1H); 7.32-7.42 (br. m, 1H); 7.05-7.16 (m, 3H); 6.90 (d, 1H, J =7.5 Hz); 6.79 (d, 1H, J =7.5 Hz); 5.03 (br. s, 2H); 3.82 (s, 3H); 2.72-2.78 (m, 2H); 2.48-2.56 (m, интеграл не определялся); 2.05 (s, 3H); 1.66-1.73 (m, 4H). MS (ES): m/z =405 [M+H] $^+$.

3. 5-(5-(3-(2-Хлорфенил)уреидо)-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-1-илокси)пиридин-3-ил)-2-метоксибензойная кислота



К раствору 5-(5-амино-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-илокси)пиридин-3-ил)-2-метоксибензойной кислоты (3С) (0.012 г, 0.030 ммоль) в THF (объем: 0.3 мл) при перемешивании прибавляли 1-хлор-2-изоцианатобензол (9.11 мг, 0.059 ммоль). Раствор перемешивали 1 ч при 55°C, затем охлаждали и очищали преп. HPLC (колонка Axia 21×100 мм, градиент концентрации МЕОН-вода-TFA). Концентрирование соответствующей фракции дало 0.012 г (69%) 5-(5-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-илокси)пиридин-3-ил)-2-метоксибензойной кислоты (3) в виде белого порошка. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.70 (br. s, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.18 (dd, 1H, J=8.4, 1.3 Hz); 7.77 (s, 1H); 7.57 (d, 1H, J=2.4 Hz); 7.50 (dd, 1H, J=8.6, 2.4 Hz); 7.45 (dd, 1H, J=7.9, 1.3 Hz); 7.28 (td, 1H, J=7.8, 1.3 Hz); 7.22 (d, 1H, J=8.8 Hz); 7.11 (t, 1H, J=7.8 Hz); 7.01 (td, 1H, J=7.7, 1.5 Hz); 6.94 (d, 1H, J=7.7 Hz); 6.87 (d, 1H, J=7.9 Hz); 3.86 (s, 3H); 2.71-2.78 (m, 2H); 2H не отнесенный, по-видимому, под пиком растворителя; 2.18 (s, 3H); 1.63-1.72 (m, 4H). MS (ES): m/z=558 [M+H]⁺.

С применением методов, описанных для получения 1С, были получены биарильные интермедиаты, показанные в табл. 3.

Таблица 3

$$\begin{array}{c} \text{X}=\text{Br} \\ \text{(iii)} \end{array} + \begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \\ \text{A} \end{array} \xrightarrow[\text{DMF-вода, 95-100 } \text{°C}]{\text{B(OH)}_2, \text{K}_2\text{CO}_3} \begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \\ \text{A} \end{array} \begin{array}{c} \text{W} \\ \text{V} \\ \text{Y} \end{array} \text{NH}_2 \text{ (v)} \text{ O} \text{ R}^7$$

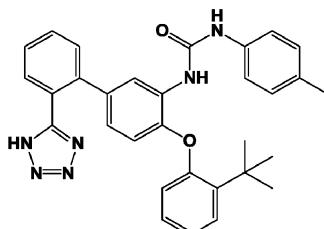
	W	V	Y		R7	(M+H)+	HPLC Tr
va	CH	CH	CH			362	4.03 ^l
vb	CH	CH	CH			306	3.43 ^l
vc	CH	CH	CH			396	4.81 ^l
vd	CH	CH	CH			340	3.96 ^l
ve	CH	CH	CH			340	3.90 ^l
vf	CH	CH	N			397	4.38 ^l
vg	CH	CH	CH			374	3.08 ^l
vh	CH	CH	CH			408	4.20 ^l

vi	CH	CH	CH			340	4.08 ^l
vj	CH	CH	CH			364	3.63 ^l
vl	CH	CH	CH			392	4.25 ^l
vm	CH	CH	CH			392	4.19 ^l
vn	CH	CH	CH			370	3.40 ^l
vo	CH	CH	CH			406	4.08 ^l
vp	CH	CH	CH			396	4.81 ^l
vq	CH	CH	CH			378	3.81 ^l

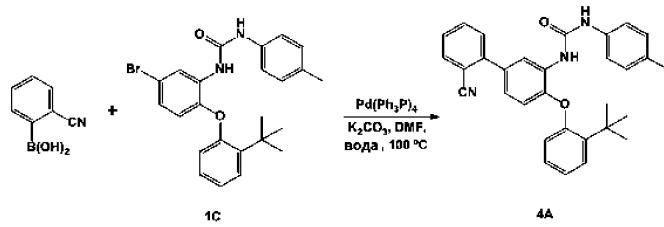
vr	CH	CH	CH			380	4.60 ^l
vs	CH	CH	CH			366	3.08 ^l
vt	CH	CH	CH			350	3.41 ^l
vu	CH	CH	CH			378	1.55 ^k
vv	CH	CH	CH			392	4.00 ^l
vw	CH	CH	CH			390	4.00 ^l
vx	CH	CH	CH			343	4.47 ^l
vy	CH	CH	CH			364	3.64 ^l

vz	CH	CH	CH			341	4.24 ^l
vaa	CH	CH	CH			376	3.68 ^l
vab	CH	CH	CH			384	3.59 ^l
vac	CH	CH	CH			362	4.33 ^l
vad	CH	CH	CH			380	4.41 ^l
vae	CH	CH	N			393	0.98 ^k
vaf	CH	CH	CH			363	0.95 ^k

Пример 4. 1-(4-(2-трет-Бутилфенокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-п-толилмочевина

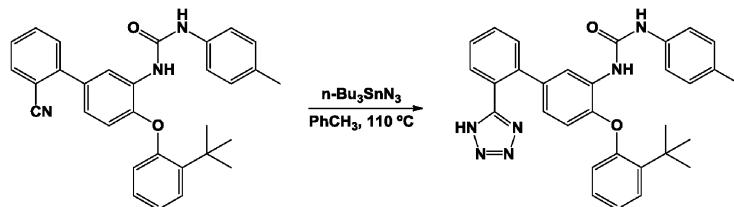


4А. 1-(4-(2-трет-Бутилфенокси)-2'-цианобифенил-3-ил)-3-п-толилмочевина



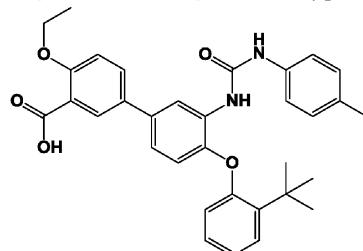
К суспензии 1-(5-бром-2-(2-трет-бутилфенокси)фенил)-3-п-толилмочевины (0.1 г, 0.221 ммоль) и 2-цианофенилбороновой кислоты (0.065 г, 0.441 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0.012 г, 10.00 мкмоль) в дегазированном DMF (3 мл) прибавляли ац. карбонат калия (0.368 мл, 0.551 ммоль). Смесь нагревали в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч, затем охлаждали. К смеси прибавляли ац. HOAc и дважды экстрагировали хлороформом. Объединенные органические вытяжки сушили, упаривали и очищали преп. HPLC (колонка Axia Luna 30×100 мм, МЕОН-вода-TFA градиент), получали 1-(4-(2-трет-бутилфенокси)-2'-цианобифенил-3-ил)-3-п-толилмочевину (0.043 г, выход 41%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.35 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.53 (d, 1H, J=2.2 Hz); 7.95 (dd, 1H, J=7.7, 0.9 Hz); 7.80 (td, 1H, J=7.7, 1.3 Hz); 7.52-7.67 (m, 2+H); 7.50 (dd, 1H, J=7.9, 1.5 Hz); 7.35 (d, 2H, J=8.4 Hz); 7.30 (td, 1H, J=7.6, 1.7 Hz); 7.19 (td, 1H, J=7.6, 1.3 Hz); 7.14 (dd, 1H, J=8.2, 2.4); 7.09 (d, 2H, J=8.1 Hz); 6.93 (dd, 1H, J=7.9, 1.3 Hz); 6.72 (d, 1H, J=8.4 Hz); 2.25 (s, 3H); 1.43 (s, 9H). MS (ES): m/z=476 [M+H]⁺.

4. 1-(4-(2-трет-Бутилфенокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-п-толилмочевина

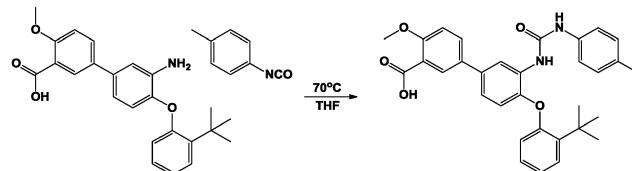


К раствору 1-(4-(2-трет-бутилфенокси)-2'-цианобифенил-3-ил)-3-п-толилмочевины (4А) (0.036 г, 0.076 ммоль) в толуоле (0.5 мл) прибавляли азид трибутилолова (0.145 мл, 0.530 ммоль). Раствор нагревали в атмосфере азота при 110°C в течение 20 ч. Преп. HPLC (колонка Axia Luna 30×100 мм, МЕОН-вода-TFA градиент) дала 1-(4-(2-трет-бутилфенокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-п-толилмочевину (0.009 г, выход 23%) в виде белого порошка. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.35 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.64-7.72 (m, 2H); 7.50-7.60 (m, 2H); 7.45 (dd, 1H, J=7.9, 1.5 Hz); 7.31 (d, 2H, J=8.4 Hz); 7.26 (td, 1H, J=7.7, 1.8 Hz); 7.15 (td, 1H, J=7.6, 1.3 Hz); 7.08 (d, 2H, J=8.1 Hz); 6.79 (dd, 1H, J=8.1, 1.3 Hz); 6.60 (dd, 1H, J=8.4, 2.2 Hz); 6.52 (d, 1H, J=8.6 Hz); 2.24 (s, 3H); 1.41 (s, 9H). MS (ES): m/z=519 [M+H]⁺.

Пример 5. 4'-(2-трет-Бутилфенокси)-4-этокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота

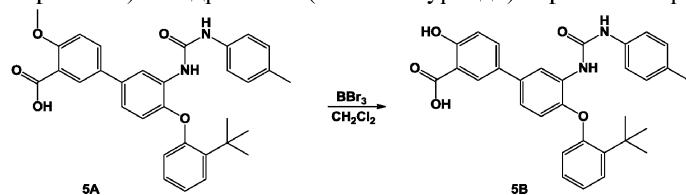


5А. 4'-(2-трет-Бутилфенокси)-4-метокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота



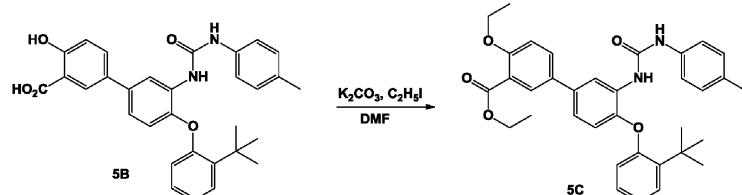
Титульное соединение получали из анилина ум и 4-метилфенилизоцианата при 70°C по методике, применявшейся для получения соединения (в примере) 2. HPLC T_r: 4.37 мин. MS (ES): m/z=525 [M+H]⁺.

5В. 4'-(2-трет-Бутилфенокси)-4-гидрокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота



К раствору 4'-(2-трет-бутилфенокси)-4-метокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновой кислоты (0.088 г, 0.17 ммоль) в дихлорметане (0.5 мл) добавляли 2 М раствор трибромида бора (0.839 мл, 1.677 ммоль) в дихлорметане. Раствор перемешивали 15 мин при RT. Затем основную часть растворителя удаляли в токе азота. К реакционной смеси прибавляли воду (гасили) и дважды экстрагировали хлороформом. Объединенные органические вытяжки сушили, упаривали, получали 4'-(2-трет-бутилфенокси)-4-гидрокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновую кислоту (0.082 г, выход 96%). HPLC T_r: 16.89 мин. MS (ES): m/z=511 [M+H]⁺.

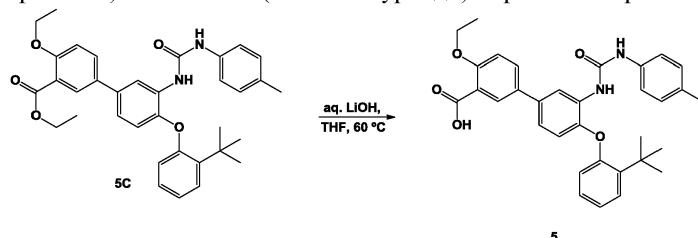
5С. Этил-4'-(2-трет-Бутилфенокси)-4-этокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоксилат



К раствору 4'-(2-трет-бутилфенокси)-4-гидрокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновой кисло-

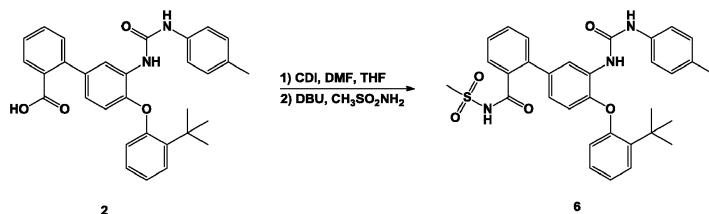
ты (5А) (0.024 г, 0.047 ммоль) в DMF (0.2 мл) добавляли карбонат калия (0.019 г, 0.141 ммоль), а затем иодэтан (йодистый этил) (0.015 мл, 0.188 ммоль). Смесь нагревали при 50°C при перемешивании в течение 4 ч. К реакционной смеси прибавили одну каплю воды и 50 мкл ледяной HOAc для разложения оставшихся карбонатов. К смеси прибавляли этанол, фильтровали и очищали с помощью преп. HPLC (колонка Axia 21×100 мм, МЕОН-вода-TFA градиент), получали этил 4'-(2-трет-бутилфенокси)-4-этокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоксилат (0.017 г, выход 63.8%) в виде порошка белого цвета. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.34(s, 1H); 8.57 (d, 1H, J=2.2 Hz); 8.48 (s, 1H); 7.83 (d, 1H, J=2.6 Hz); 7.76 (dd, 1H, J=8.8, 2.4 Hz); 7.50 (dd, 1H, J=7.9, 1.5 Hz); 7.38 (d, 2H, J=8.4 Hz); 7.25-7.39 (m, 2H); 7.17-7.22 (m, 2H); 7.12 (d, 2H, J=8.4 Hz); 6.89 (dd, 1H, J=7.9, 1.3 Hz); 6.69 (d, 1H, J=8.6 Hz); 4.32 (q, 2H, J=7.1 Hz); 4.17 (q, 2H, J=6.9 Hz); 2.28 (s, 3H); 1.46(s, 9H); 1.39 (t, 3H, J=6.9 Hz); 1.34 (t, 3H, J=7.0 Hz). MS (ES): m/z=567 [M+H]⁺.

5. 4'-(2-трет-Бутилфенокси)-4-этокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота



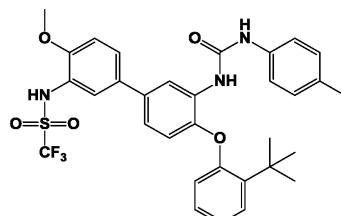
К раствору этил 4'-(2-трет-бутилфенокси)-4-этокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоксилата (0.011 г, 0.019 ммоль) в THF (0.3 мл) при перемешивании прибавляли гидроксид лития (9.30 мг, 0.388 ммоль) в воде (0.300 мл). К смеси прибавляли 0.1 мл MeOH, получили однофазную систему, и нагревали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и основную часть THF удаляли с током азота. К реакционной смеси прибавляли 1 мл воды, и продукт осаждался при добавлении по каплям конц. HCl. После фильтрования получили 4'-(2-трет-бутилфенокси)-4-этокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновую кислоту (0.010 г, выход 96%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.67 (br. s, 1H); 9.31 (s, 1H); 8.56 (d, 1H, J=2.2 Hz); 8.45 (s, 1H); 7.83 (d, 1H, J=2.4 Hz); 7.72 (dd, 1H, J=8.8, 2.4 Hz); 7.47 (dd, 1H, J=7.9, 1.5 Hz); 7.36 (d, 2H, J=8.4 Hz); 7.13-7.29 (m, 4H); 7.10 (d, 2H, J=8.4 Hz); 6.87 (dd, 1H, J=8.1, 1.1 Hz); 6.66 (d, 1H, J=8.6 Hz); 4.15 (q, 2H, J=7.0 Hz); 2.25 (s, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.36 (t, 3H, J=6.9 Hz). MS (ES): m/z=539 [M+H]⁺.

Пример 6. 4'-(2-трет-Бутилфенокси)-N-(метилсульфонил)-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-2-карбоксамид

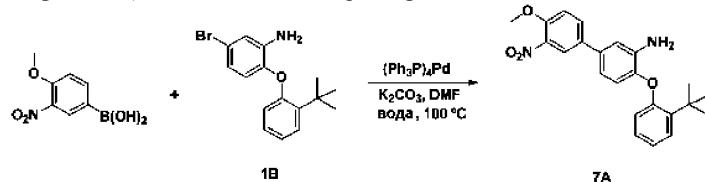


К раствору 4'-(2-трет-бутилфенокси)-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-2-карбоновой кислоты (пример 2) (0.045 г, 0.091 ммоль) в THF (0.2 мл)-DMF (0.1 мл) при перемешивании прибавляли CDI (0.022 г, 0.136 ммоль). Раствор перемешивали в течение 30 мин при 60°C, затем охлаждали до RT и добавляли метан-сульфонамид (0.013 г, 0.136 ммоль) и DBU (0.025 мл, 0.164 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при RT, затем очищали с помощью преп. HPLC (колонка Axia Luna 21×100 мм, MeOH-вода-TFA градиент), получали 4'-(2-трет-бутилфенокси)-N-(метилсульфонил)-3'-(3-п-толилуреидо)би-фенил-2-карбоксамид (0.037 г, выход 71%) в виде белого порошка. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.18 (br. s, 1H); 9.33 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.42 (d, 1H, J=2.2 Hz); 7.59 (t, 1H, J=7.4 Hz); 7.44-7.54 (m, 4H); 7.33 (d, 2H, J=8.4 Hz); 7.27 (td, 1H, J=7.6, 1.8 Hz); 7.16 (td, 1H, J=7.6, 1.3 Hz); 7.09 (d, 2H, J=8.4 Hz); 6.93 (dd, 1H, J=8.4, 2.4 Hz); 6.84 (dd, 1H, J=7.9, 1.3 Hz); 6.66 (d, J=8.4 Hz); 3.15 (br. s, 3H); 2.24 (s, 3H); 1.43 (s, 9H). MS (ES): m/z=572 [M+H]⁺.

Пример 7. N-(4'-(2-трет-Бутилфенокси)-4-метокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамид

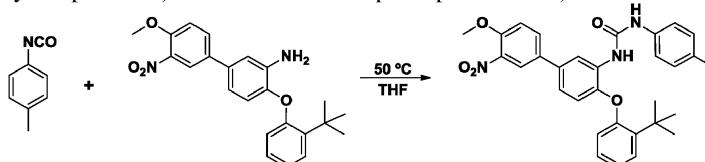


7A. 4-(2-трет-Бутилфенокси)-4'-метокси-3'-нитробифенил-3-амин



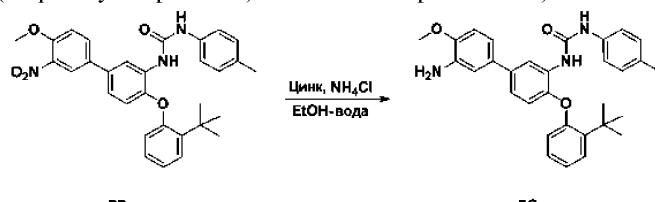
К смеси 4-метокси-3-нитрофенилбороновой кислоты (1B) (0.355 г, 1.800 ммоль), 5-бром-2-(2-трет-бутилфенокси)анилина (0.320 г, 1 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0.058 г, 0.050 ммоль) в дегазированном DMF (объем: 6 мл) прибавляли ац. карбонат калия (2.000 мл, 3.00 ммоль) и в атмосфере азота нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем охлаждали. К темной суспензии прибавляли воду и дважды экстрагировали хлороформом. Объединенные органические вытяжки сушили, упаривали и хроматографировали на силикагеле (градиентное элюирование смесью EtOAc-гексан), после удаления растворителя получали 4-(2-трет-бутилфенокси)-4'-метокси-3'-нитро-3-амин (0.33 г, выход 80%) в виде желтой пены. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.02(d, 1H, J =2.4 Hz); 7.85(dd, 1H, J =8.8, 2.4 Hz); 7.42 (d, 1H, J =8.8 Hz); 7.38 (dd, 1H, J =7.8, 1.7 Hz); 7.12-7.19 (m, 2H); 7.04 (td, 1H, J =7.5, 1.3 Hz); 6.83 (dd, 1H, J =8.4, 2.4 Hz); 6.70 (dd, 1H, J =8.0, 1.2); 6.63 (d, 1H, J =8.4 Hz); 5.00 (br. s, 2H); 3.95 (s, 3H); 1.42 (s, 9H). MS (ES): m/z=393 [M+H]⁺.

7B. 1-(4-(2-трет-Бутилфенокси)-4'-метокси-3'-нитробифенил-3-ил)-3-п-толилмочевина



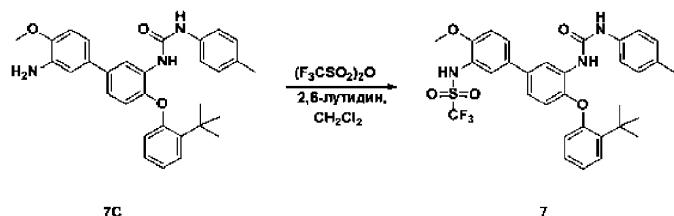
К раствору 4-(2-трет-бутилфенокси)-4'-метокси-3'-нитробифенил-3-амин (7A) (0.12 г, 0.306 ммоль) в THF (объем: 1 мл) при перемешивании прибавляли 1-изоцианато-4-метилбензол (0.061 г, 0.459 ммоль). Раствор перемешивали 1 ч при 50°C, затем очищали хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование системой EtOAc-гексан), получали 1-(4-(2-трет-бутилфенокси)-4'-метокси-3'-нитробифенил-3-ил)-3-п-толилмочевину (0.15 г, выход 89%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.30 (s, 1H); 8.57 (d, 1H, J =2.2 Hz); 8.47 (s, 1H); 8.05 (d, 1H, J =2.4 Hz); 7.89 (dd, 1H, J =8.8, 2.4 Hz); 7.43-7.49 (m, 2H); 7.35 (d, 2H, J =8.6 Hz); 7.21-7.29 (m, 2H); 7.16 (td, 1H, J =7.6, 1.3 Hz); 7.09 (d, 2H, J =8.1 Hz); 6.87 (dd, 1H, J =7.9, 1.3 Hz); 6.67 (d, 1H, J =8.4 Hz); 3.96 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 1.41 (s, 9H). MS (ES): m/z=526 [M+H]⁺.

7C. 1-(3'-Амино-4-(2-трет-бутилфенокси)-4'-метоксибифенил-3-ил)-3-п-толилмочевина



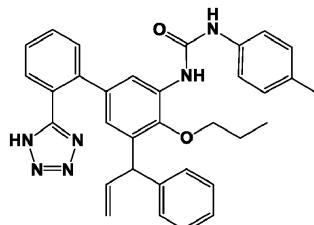
К раствору 1-(4-(2-трет-бутилфенокси)-4'-метокси-3'-нитробифенил-3-ил)-3-п-толилмочевины (0.12 г, 0.228 ммоль) в этаноле (объем: 5 мл) при перемешивании прибавляли цинк (0.149 г, 2.283 ммоль) и хлорид аммония (0.122 г, 2.283 ммоль). К смеси прибавляли 1 мл воды и нагревали до кипения. Реакционную смесь оставляли охлаждаться при перемешивании до RT в течение 1 ч, затем добавляли дихлорметан и фильтровали. Фильтрат промывали водой, сушили и упаривали в слабом вакууме, получали 1-(3'-амино-4-(2-трет-бутилфенокси)-4'-метоксибифенил-3-ил)-3-п-толилмочевину (0.1 г, выход 84%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.27 (s, 1H); 8.47 (d, 1H, J =2.2 Hz); 8.35 (s, 1H); 7.44 (dd, 1H, J =7.9, 1.5 Hz); 7.35 (d, 2H, J =8.4 Hz); 7.23 (td, 1H, J =7.7, 1.7 Hz); 7.04-7.16 (m, 4H); 6.90 (d, 1H, J =2.2 Hz); 6.81-6.87 (m, 2H); 6.75 (dd, 1H, J =8.1, 2.2 Hz); 6.62 (d, 1H, J =8.4 Hz); 4.80 (s, 2H); 3.79 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 1.42 (s, 9H). MS (ES): m/z=496 [M+H]⁺.

7. 1Н-(4'-(2-трет-Бутилфенокси)-4-метокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-ил)-1,1,1-трифторметан-сульфонамид

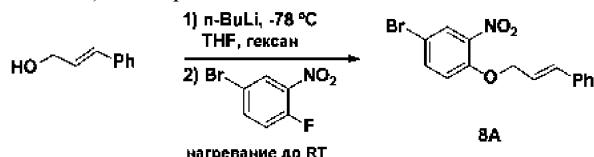


К раствору 1-(3'-амино-4-(2-трет-бутилфенокси)-4'-метоксибифенил-3-ил)-3-п-толилмочевины (0.025 г, 0.050 ммоль) в дихлорметане (объем: 1 мл) при перемешивании прибавляли 2,6-лугидин (0.012 мл, 0.101 ммоль), а затем ангидрид трифторметансульфокислоты (0.013 мл, 0.076 ммоль). Раствор перемешивали 30 мин при RT, затем очищали хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование системой EtOAc-гексан). Концентрированием соответствующей фракции получали N-(4'-(2-трет-бутилфенокси)-4-метокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамид (0.017 г, выход 51.0%) в виде белого порошка. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.29 (s, 1H); 8.51 (d, 1H, J =2.2 Hz); 8.46 (s, 1H); 7.57 (br. d, 1H, J =8.8 Hz); 7.40-7.48 (m, 2H); 7.35 (d, 2H, J =8.4 Hz); 7.19-7.27 (m, 2H); 7.11-7.18 (m, 2H); 7.09 (d, 2H, J =8.1 Hz); 6.85 (dd, 1H, J =6.6, 1.3 Hz); 6.66 (d, 1H, J =8.4 Hz); 3.87 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 1.42 (s, 9H). MS (ES): m/z =628 [M+H] $^+$.

Пример 8. 1-(5-(1-Фенилаллил)-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина

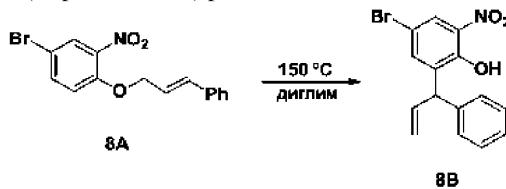


8А. 4-Бром-1-(циннамилокси)-2-нитробензол



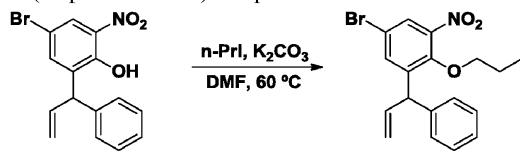
К раствору (E)-3-фенилпроп-2-ен-1-ола (2.415 г, 18.00 ммоль) в THF (3 мл) при перемешивании и охлаждении (-78°C) по каплям в течение 4-5 мин прибавляли бутиллитий (5.76 мл, 14.40 ммоль). Раствор перемешивали в течение 5 мин при -78°C, затем добавляли 4-бром-1-фтор-2-нитробензол (2.64 г, 12 ммоль) и оставляли нагреваться до RT при перемешивании. Перемешивание при RT продолжали в течение 30 мин, после чего реакционную смесь переносили в аq. HCl и эту смесь экстрагировали эфиром. Органические вытяжки сушили, упаривали и хроматографировали на силикагеле (градиентное элюирование смесью эфир-гексан). Концентрированием соответствующих фракций получали маслянистое твердое вещество желтого цвета. Его растирали с гептаном, получали 4-бром-1-(циннамилокси)-2-нитробензол (2.2 г, выход 52.1%) в виде порошка бледно-желтого цвета. Тпл. 95-97°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.13 (d, 1H, J=2.4 Hz); 7.84 (dd, 1H, J=9.0, 2.4 Hz); 7.47 (d, 2 H, J=7.3 Hz); 7.42 (d, 1H, J=9.2 Hz); 7.35 (t, 2H, J=7.4 Hz); 7.28 (t, 1H, J=7.8 Hz); 6.78 (d, 1H, J=16.1 Hz); 6.46 (dt, 1H, J=16.1, 5.8 Hz); 4.92 (d, 2H, J=5.9 Hz).

8B. (+/-)-4-Бром-2-нитро-6-(1-фенилаллил)фенол



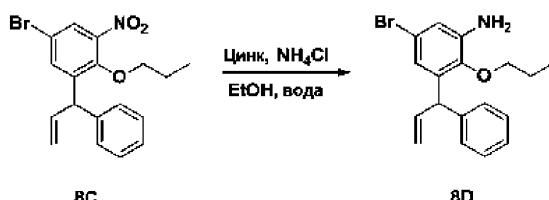
Раствор 4-бром-1-(циннамилокси)-2-нитробензол (8А) (1.5 г, 4.49 ммоль) в диглиме (3 мл) в атмосфере азота нагревали при 150°C в течение 36 ч. Реакционную смесь охлаждали и очищали фляш-хроматографией (градиентное элюирование: гексан → смесь 15% эфир-гексан). Концентрирование соответствующих фракций дало 4-бром-2-нитро-6-(1-фенилаллил)фенол (1.08 г, выход 68.4%) в виде твердого маслянистого вещества желтого цвета. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.73 (br. s, 1H); 8.04 (d, 1H, J =2.4 Hz); 7.62 (d, 1H, J =2.4 Hz); 7.31 (t, 2 H, J =7.4 Hz); 7.16-7.25 (m, 3H); 6.39 (ddd, 1H, J =17.1, 10.1, 7.5 Hz); 5.23 (d, 1H, J =10.1 Hz); 5.15 (d, 1H, J =7.3 Hz); 5.00 (d, 1H, J =17.2 Hz).

8C. (+/-)-5-Бром-1-нитро-3-(1-фенилаллил)-2-пропоксибензол



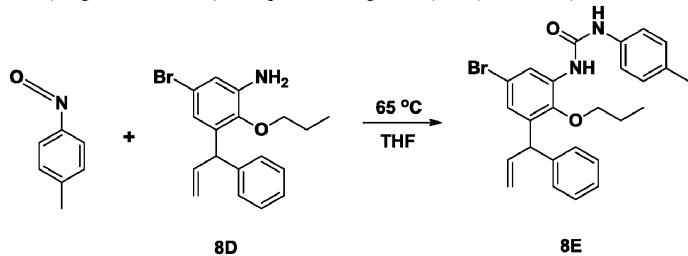
К раствору 4-бром-2-нитро-6-(1-фенилаллил)фенола (8B) (0.3 г, 0.898 ммоль) в DMF (2 мл) прибавляли карбонат калия (0.372 г, 2.69 ммоль), а затем 1-иодпропан (0.763 г, 4.44 ммоль). Эту смесь доводили до 60°C и перемешивали 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли ледяную HOAc и очищали флеш-хроматографией (градиентное элюирование системой эфир-гексан). Концентрирование соответствующих фракций дало 2-(алилокси)-5-бром-1-нитро-3-(1-фенилаллил)бензол (0.32 г, выход 95%) в виде бесцветного масла. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.10 (d, 1H, J=2.6 Hz); 7.71 (d, 1H, J=2.4 Hz); 7.36 (t, 2H, J=7.7 Hz); 7.27 (t, 1H, J=7.4 Hz); 7.21 (d, 2H, J=7.3 Hz); 6.42 (ddd, 1H, J=17.0, 10.1, 1.1 Hz); 5.29 (dd, 1H, J=10.1, 1.1 Hz); 5.15 (d, 1H, J=7.5 Hz); 5.04 (d, 1H, J=17 Hz); 3.63-3.83 (m, 2H); 1.60-1.71 (m, 2H); 0.91 (t, 3H, J=7.4 Hz).

8D. (+/-)-5-Бром-3-(1-фенилаллил)-2-пропоксианилин



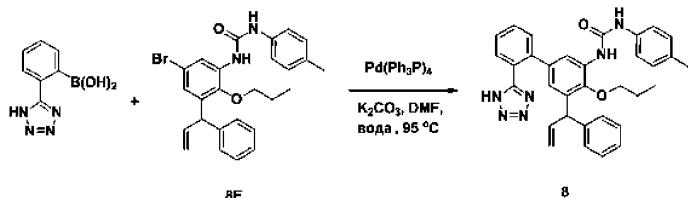
К раствору 5-бром-1-нитро-3-(1-фенилаллил)-2-пропоксибензола (8C) (0.02 г, 0.053 ммоль) в этаноле (4 мл) прибавляли воду (0.5 мл), а затем хлорид аммония (0.043 г, 0.797 ммоль). Эту смесь перемешивали 5 мин, затем добавляли цинк (0.052 г, 0.797 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 15 мин, затем добавляли дихлорметан и фильтровали. Фильтрат промывали водой, сушили, упаривали, получали масло янтарного цвета. MS (ES): m/z=346 [M+H]⁺. HPLC T_r: 4.65¹.

8E. (+/-)-1-(5-Бром-3-(1-фенилаллил)-2-пропоксифенил)-3-(п-толил)мочевина



Сырой продукт, полученный на стадии 8D, растворяли в 0.5 мл THF и добавляли 1-изоцианато-4-метилбензол (0.014 г, 0.106 ммоль). Раствор нагревали при 65°C в течение 1 ч, затем при перемешивании охлаждали до RT. К реакционной смеси прибавляли 0.01 мл N,N-диметилэтилендиамина и очищали флеш-хроматографией (градиентное элюирование смесью эфир-гептан). Концентрированием (упариванием) соответствующих фракций получали 1-(5-бром-3-(1-фенилаллил)-2-пропоксифенил)-3-(п-толил)мочевину (0.02 г, выход 74.6%) в виде белого порошка. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.24 (1H, s); 8.22 (1H, d, J=2.4 Hz); 8.17 (1H, s); 7.29-7.35(m, 4H); 7.16-7.24(m, 3H); 7.09 (d, 2H, J=8.4 Hz); 6.94 (d, 1H, J=2.6 Hz); 6.35 (ddd, 1H, J=17.2, 10.1, 7.3 Hz); 5.23 (d, 1H, J=10.1 Hz); 5.06 (d, 1H, J=7.5 Hz); 4.97 (d, 1H, J=17.0 Hz); 3.55-3.71 (m, 2H); 2.24 (s, 3H), 1.75-1.86 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, J=7.5 Hz). MS (ES): m/z=479 [M+H]⁺.

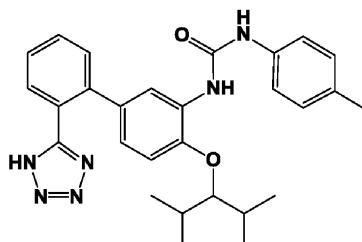
8. (+/-)-1-(5-(1-Фенилаллил)-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина



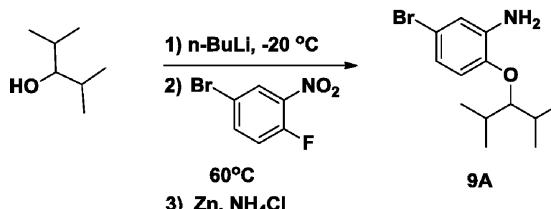
К суспензии (2-(1Н-тетразол-5-ил)фенил)бороновой кислоты (0.016 г, 0.083 ммоль), 1-(5-бром-3-(1-фенилаллил)-4-пропоксифенил)-3-(п-толил)мочевины (8E) (0.02 г, 0.042 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (4.82 мг, 4.17 мкмоль) в дегазированном DMF (1 мл) прибавляли аq. карбонат калия (0.139 мл, 0.209 ммоль). Эту смесь в атмосфере азота нагревали при 95°C в течение 2 ч. Реакционную

смесь охлаждали, доводили до pH4, добавляя ледяную HOAc, фильтровали и очищали с помощью преп. HPLC (колонка Axia Luna C18 30×100 мм, MeOH-вода-TFA градиент). Концентрирование соответствующей фракции дало 1-(5-(1-фенилаллил)-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевину (0.013 г, выход 54.4%) в виде белого порошка. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.2 (s, 1H); 8.07(m, 2H); 7.50-7.69(m, 4H); 7.32(d, 2H, J=7.3 Hz); 7.26 (t, 2H, J=7.4 Hz); 7.17 (t, 1H, J=7.3 Hz); 7.08 (d, 2H, J=8.4 Hz); 6.93 (d, 2H, J=7.3 Hz); 6.30 (d, 1H, J=2.2 Hz); 5.97 (ddd, 1H, J=17.0, 10.1, 6.8 Hz); 5.08 (d, 1H, J=10.1 Hz); 4.98 (d, 1H, J=6.6 Hz); 4.72 (d, 1H, J=17.0 Hz); 3.45-3.68 (m, 2H); 2.23 (s, 3H), 1.74-1.83 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, J=7.4 Hz). MS (ES): m/z=545 [M+H]⁺.

Пример 9. 1-(4-((2,4-Диметилпентан-3-ил)окси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина

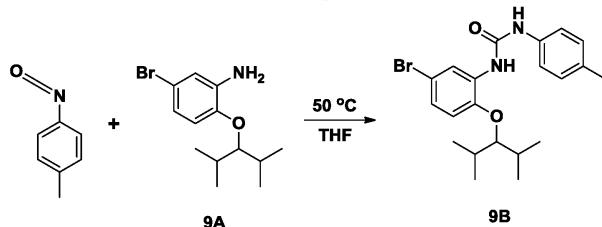


9A. 5-Бром-2-((2,4-диметилпентан-3-ил)окси)анилин



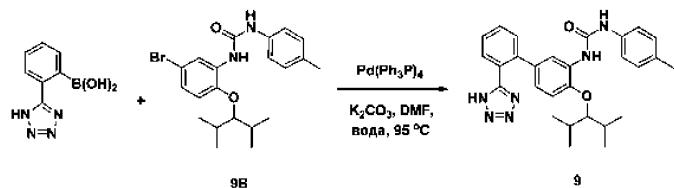
К раствору 2,4-диметилпентан-3-ола (0.523 г, 4.50 ммоль) в THF (4 мл) при перемешивании и охлаждении (-20°C) в течение 1 мин прибавляли n-BuLi (1.680 мл, 4.20 ммоль). Раствор перемешивали 10 мин при -20°C, затем нагревали до 40°C и добавляли 4-бром-1-фтор-2-нитробензол (0.660 г, 3 ммоль). При этом наблюдается либо экзотермическая реакция, либо выделение газа, так как виала (сосуд) имеет достаточный объем, чтобы в ней уместилось все содержимое. Раствор нагревали до 60°C и перемешивали 30 мин. К реакционной смеси прибавляли смесь эфир-гептан 3:1 и последовательно промывали 10% аq. HOAc и нас. водным (aq.) раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили и упаривали, получали 4-бром-1-((2,4-диметилпентан-3-ил)окси)-2-нитробензол (0.94 г, выход 94%) в виде масла бледно-желтого цвета. Образец 0.90 г этого вещества растворяли в этаноле (8 мл) и добавляли 2 мл воды, а затем хлорид аммония (0.914 г, 17.08 ммоль). Полученную смесь перемешивали 5 мин при RT, затем прибавляли цинк (1.117 г, 17.08 ммоль). Эту смесь энергично перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли дихлорметан и фильтровали. Фильтрат промывали водой, сушили, получали 5-бром-2-((2,4-диметилпентан-3-ил)окси)анилин (0.81 г, выход 99%) в виде бледно-желтого масла. MS (ES): m/z=286 [M+H]⁺. HPLC T_r: 2.51^q.

9B. 1-(5-Бром-2-((2,4-диметилпентан-3-ил)окси)фенил)-3-(п-толил)мочевина



К раствору 5-бром-2-((2,4-диметилпентан-3-ил)окси)анилина (9A) (0.16 г, 0.559 ммоль) в THF (0.4 мл) прибавляли 1-изоцианато-4-метилбензол (0.089 г, 0.671 ммоль). Раствор перемешивали 1 ч при 50°C, затем охлаждали и добавляли (гасили) 0.02 мл N,N-диметилэтилендиамина. Реакционную смесь частично упаривали, очищали с помощью ISCO хроматографии (гексан-EtOAc градиент). Концентрирование соответствующих фракций дало 0.18 г (72%) 1-(5-бром-2-((2,4-диметилпентан-3-ил)окси)фенил)-3-(п-толил)мочевину в виде бесцветной пены. MS (ES): m/z=421 [M+H]⁺. HPLC T_r: 2.82^q.

9. 1-(4-((2,4-Диметилпентан-3-ил)окси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина



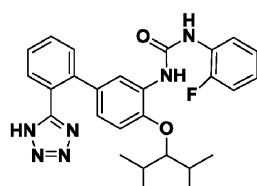
Титульное соединение получали из 9В по методике получения 8 из 8Е. MS (ES): $m/z=485$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC $T_r: 2.64^q$.

Пример 10. 4'-(2,4-Диметилпентан-3-ил)окси)-3'-(3-(п-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



Титульное соединение получали из 9В и 2-карбоксифенилбороновой кислоты по методике получения 8 из 8Е. MS (ES): $m/z=461$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC $T_r: 2.67^q$.

Пример 11. 1-(4-((2,4-Диметилпентан-3-ил)окси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина



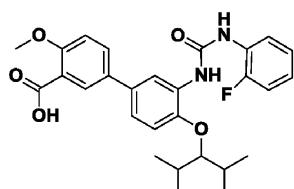
11А. 1-(5-Бром-2-((2,4-диметилпентан-3-ил)окси)фенил)-3-(2-фторфенил)мочевина.

Титульное соединение получали из 9А и 2-фторфенилизоцианата по методике получения 9В из 9А. MS (ES): $m/z=423$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC $T_r: 2.80^q$.

11. 1-(4-((2,4-Диметилпентан-3-ил)окси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина

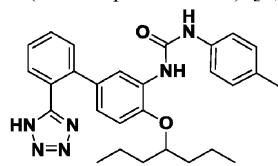
Титульное соединение получали из 11А по методике получения 9 из 9В. MS (ES): $m/z=489$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC $T_r: 2.59^q$.

Пример 12. 4'-(2,4-Диметилпентан-3-ил)окси)-3'-(3-(2-фторфенил)уреидо)-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота



Титульное соединение получали из 11А и 3-карбокси-4-метоксифенилбороновой кислоты по методике получения 8 из 8Е. MS (ES): $m/z=495$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC $T_r: 2.65^q$.

Пример 13 1-(4-(Гептан-4-илокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина



13 А. 5-Бром-2-(гептан-4-илокси)анилин.

Титульное соединение получали из 2-фтор-5-бромнитробензола и 4-гептанола по методике, описанной для получения 9А. MS (ES): $m/z=397$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC $T_r: 1.67^q$.

13В. 1-(5-Бром-2-(гептан-4-илокси)фенил)-3-(п-толил)мочевина.

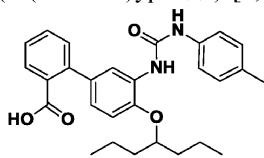
Титульное соединение получали из 13А при 45°C по методике получения 9В из 9А. MS (ES): $m/z=421$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC $T_r: 3.28^r$.

13. 1-(4-(Гептан-4-илокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина.

Титульное соединение получали из 13В по методике получения 8 из 8Е. MS (ES): $m/z=485$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

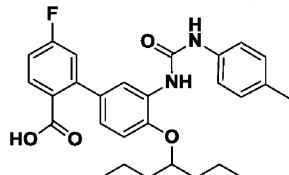
HPLC T_r : 2.69^q.

Пример 14. 4'-(Гептан-4-илюкси)-3'-(3-(п-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



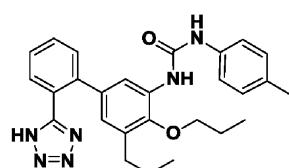
Титульное соединение получали из 13В и 2-карбоксифенилбороновой кислоты по методике получения 8 из 8Е. MS (ES): m/z=461 [M+H]⁺. HPLC T_r : 2.73^q.

Пример 15. 5-Фтор-4'-(гептан-4-илюкси)-3'-(3-(п-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

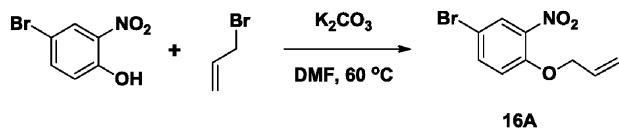


Титульное соединение получали из 13В и 5-фтор-2-карбоксифенилбороновой кислоты по методике получения 8 из 8Е. MS (ES): m/z=479 [M+H]⁺. HPLC T_r : 2.79^q.

Пример 16. 1-(5-(1-Фенилаллил)-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина

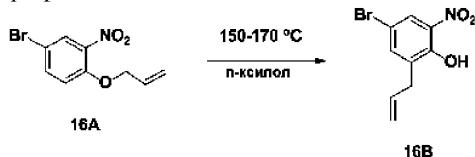


16 А. 1-(Аллилюкси)-4-бром-2-нитробензол



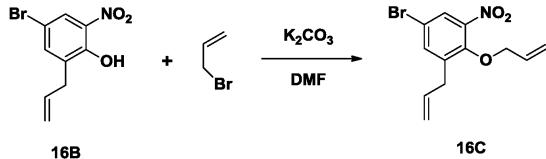
К раствору 4-бром-2-нитрофенола (2.180 г, 10 ммоль) в теплом (60°C) DMF (10 мл) прибавили карбонат калия (2.76 г, 20.00 ммоль). Смесь перемешивали 2-3 мин, затем добавляли 3-бромопроп-1-ен (1.298 мл, 15.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 60°C, при этом ее цвет постепенно менялся со светло-оранжевого на бледно-желтый. В 100 мл воды при перемешивании переносили реакционную смесь и выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе, получали 1-(аллилюкси)-4-бром-2-нитробензол (2.51 г, выход 92%) в виде порошка соломенно-желтого цвета, Тпл. 64-65°C.

16Б. 2-Аллил-4-бром-6-нитрофенол



Раствор 1-(аллилюкси)-4-бром-2-нитробензола (16А) (0.5 г, 1.937 ммоль) в ксиоле (6 мл) нагревали при 150°C в течение ночи. Аликвоту сушили досуха в вакууме, спектр ЯМР (NMR) показал, что продукт перегруппировки Кляйзена присутствует в количестве примерно 10%. Реакционную смесь нагревали при 160°C в течение еще двух ночей и при 170°C в течение 6 ч на следующий день. Хроматографией на силикагеле (элюирование в градиенте от 5 до 20% эфира в гексане) получали 2-аллил-4-бром-6-нитрофенол (0.25 г, выход 50%) в виде бледно-желтого масла. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.62 (br. s, 1H); 8.00 (d, 1H, J=2.4 Hz) 7.66 (d, 1H, J=2.6 Hz); 5.90-6.00 (m, 1H); 5.05-5.12 (m, 2H); 3.39-3.44 (m, 2H).

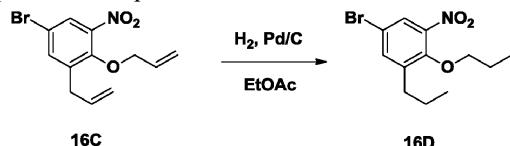
16С. 1-Аллил-2-(аллилюкси)-5-бром-3-нитробензол



К раствору 2-аллил-4-бром-6-нитрофенола (16Б) (0.2 г, 0.775 ммоль) в DMF (3 мл) прибавляли карбонат калия (0.214 г, 1.550 ммоль), а затем аллилбромид (0.101 мл, 1.162 ммоль). Смесь перемешивали 64 ч при RT, затем добавляли воду и экстрагировали эфиром. Органические вытяжки сушили, упаривали,

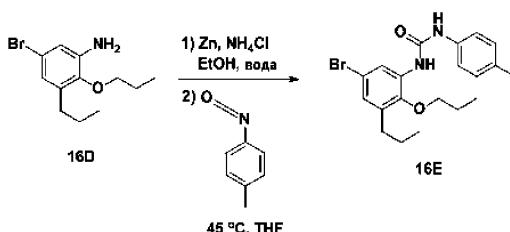
получали 1-аллил-2-(аллилокси)-5-бром-3-нитробензол-диэтиловый эфир, сольват (0.24 г, выход 91%) в виде масла светло-желтого цвета. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.06 (d, 1H, $J=2.6$ Hz) 7.72 (d, 1H, $J=2.6$ Hz); 5.92-6.08 (m, 2H); 5.26-5.43 (m, 2H); 5.10-5.18 (m, 2H); 4.47-4.51 (m, 2H); 3.48 (br.s, 2H, $J=6.4$ Hz). (При интерпретации спектра сигналы эфира (в сольвате) не принимали во внимание.)

16D. 5-Бром-1-нитро-2-пропокси-3-пропилбензол



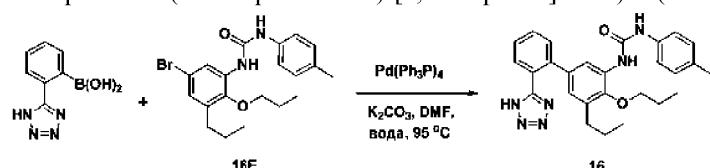
К раствору 1-аллил-2-(аллилокси)-5-бром-3-нитробензола (16C) (0.1 г, 0.335 ммоль) в этилацетате (5 мл) прибавили палладий-на-угле (0.018 г, 0.017 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 1.5 ч. Результаты LCMS являются неинформативными, хотя отсутствие сильных сигналов ионов говорит о том, что нитрогруппа не восстановилась. К реакционной смеси прибавляли MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получали 5-бром-1-нитро-2-пропокси-3-пропилбензол (0.095 г, выход 94%) в виде масла коричневого цвета. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.97 (d, 1H, $J=2.4$ Hz) 7.72 (d, 1H, $J=2.6$ Hz); 5.92-6.08 (m, 2H); 5.26-5.43 (m, 2H); 5.10-5.18 (m, 2H); 4.47-4.51 (m, 2H); 3.48 (br.s, 2H, $J=6.4$ Hz).

16E. 1-(5-Бром-2-пропокси-3-пропилфенил)-3-(п-толил)мочевина



К раствору 5-бром-1-нитро-2-пропокси-3-пропилбензола (16D) (0.09 г, 0.298 ммоль) в этаноле (4 мл) прибавляли хлорид аммония (0.239 г, 4.47 ммоль) и смесь перемешивали 5 мин при RT. Цинк (0.292 г, 4.47 ммоль) добавляли двумя порциями с разницей в 2 мин, и перемешивали 30 мин при RT, затем добавляли дихлорметан и фильтровали. Фильтрат промывали водой, сушили, упаривали, получали 5-бром-2-пропокси-3-пропиламилин в виде коричневого масла. Это соединение растворяли в тетрагидрофуране (0.5 мл) и добавляли 1-изоцианато-4-метилбензол (0.055 г, 0.411 ммоль). Перемешивали 2 ч при 45°C, затем очищали фреш-хроматографией (градиентное элюирование смесью эфир-гексан). Концентрирование соответствующих фракций дало 1-(5-бром-2-пропокси-3-пропилфенил)-3-(п-толил)мочевину (0.08 г) в виде почти белого порошка. MS (ES): $m/z=405$ [M+H] $^+$. T_r : 5.08¹.

16. 1-(4-Пропокси-5-пропил-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина



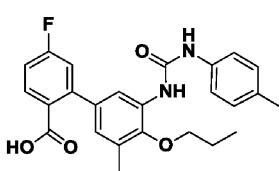
Титульное соединение получали из 16E по методике получения 8 из 8E. MS (ES): $m/z=471$ [M+H] $^+$. HPLC T_r : 2.16^k.

Пример 17. 4'-Пропокси-3'-пропил-5'-(3-(п-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



Титульное соединение получали из 16E и 2-карбоксифенилбороновой кислоты по методике получения 8 из 8E. MS (ES): $m/z=447$ [M+H] $^+$. HPLC T_r : 2.23^k.

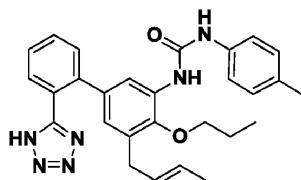
Пример 18. 5-Фтор-4'-пропокси-3'-пропил-5'-(3-(п-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



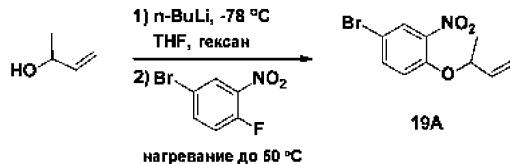
Титульное соединение получали из 16E и 2-бороно-4-фторбензойной кислоты по методике полу-

ния 8 из 8E. MS (ES): $m/z=465$ $[M+H]^+$. HPLC $T_r: 2.29^k$.

Пример 19. (E)-1-(5-(Бут-2-ен-1-ил)-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина

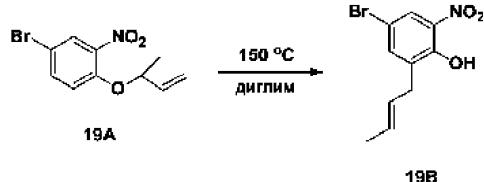


19A. 4-Бром-1-(бут-3-ен-2-илокси)-2-нитробензол



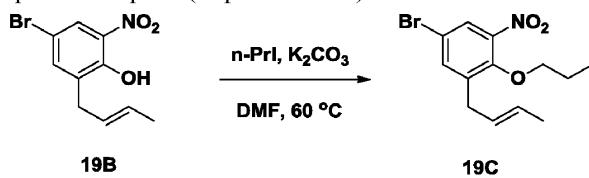
К раствору бут-3-ен-2-ола (0.721 г, 10.00 ммоль) в THF (7 мл) при перемешивании и охлаждении (-78°C) по каплям, в течение 2-3 мин, добавляли N-бутиллитий (3.00 мл, 7.50 ммоль). Раствор перемешивали 2-3 мин, нагревая до 0°C, и снова охлаждали до -78°C. К раствору прибавляли 4-бром-1-фтор-2-нитробензол (1.100 г, 5 ммоль), затем оставляли нагреваться до RT при перемешивании в течение 10 мин, после чего реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до RT, переносили в аq. HCl и эту смесь экстрагировали эфиром. Органические вытяжки сушили, упаривали и хроматографировали на силикагеле (градиентное элюирование системой эфир-гексан), получали 4-бром-1-(бут-3-ен-2-илокси)-2-нитробензол (1.3 г, выход 91%) в виде масла янтарного цвета. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.08 (d, 1H, $J=2.4$ Hz); 7.77 (dd, 1H, $J=9.0, 2.4$ Hz); 7.32 (d, 2H, $J=9.0$ Hz); 5.87 (ddd, 1H, $J=17.0, 10.9, 6.1$ Hz); 5.31 (d, 1H, $J=17.4$ Hz); 5.13-5.22 (m, 2H); 1.36 (d, 3H, $J=6.4$ Hz).

19B. (E)-4-Бром-2-(бут-2-ен-1-ил)-6-нитрофенол



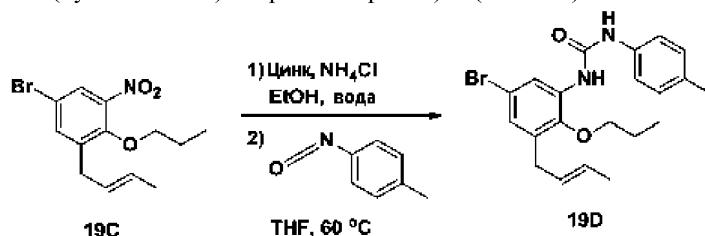
Титульное соединение получали из 19A по методике получения 8B из 8A. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.59 (br. s, 1H); 7.98 (d, 1H, $J=2.6$ Hz); 7.63 (d, 1H, $J=2.4$ Hz); 5.46-5.61 (m, 2H); 3.30-3.36 (m, 2H); 1.64 (d, 3H, $J=4.8$ Hz).

19C. 2-(Алилокси)-5-бром-1-нитро-3-(1-фенилаллил)бензол



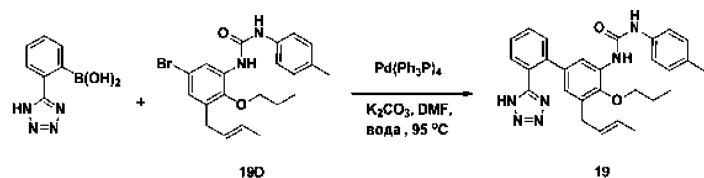
Титульное соединение получали из 19B по методике получения 8C из 8B. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.99 (d, 1H, $J=2.6$ Hz); 7.70 (d, 1H, $J=2.4$ Hz); 5.51-5.60 (m, 2H); 3.85 (t, 2H, $J=6.5$ Hz); 3.35-3.39 (m, 2H); 1.63-1.74 (m, 5H); 0.95 (t, 3H, $J=7.4$ Hz).

19D. (E)-1-(5-Бром-3-(бут-2-ен-1-ил)-2-пропоксифенил)-3-(п-толил)мочевина



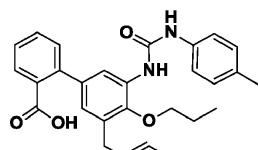
Титульное соединение получали из 19C по методике получения 8E из 8C. MS (ES): $m/z=419$ $[M+H]^+$. HPLC $T_r: 3.24^t$.

19. (E)-1-(5-(Бут-2-ен-1-ил)-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина



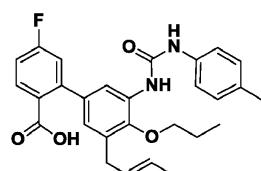
Титульное соединение получали из 19D по методике получения 8 из 8E. MS (ES): $m/z=483 [M+H]^+$. HPLC $T_r: 2.87^r$.

Пример 20. (E)-3'-(Бут-2-ен-1-ил)-4'-пропокси-5'-(3-(п-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



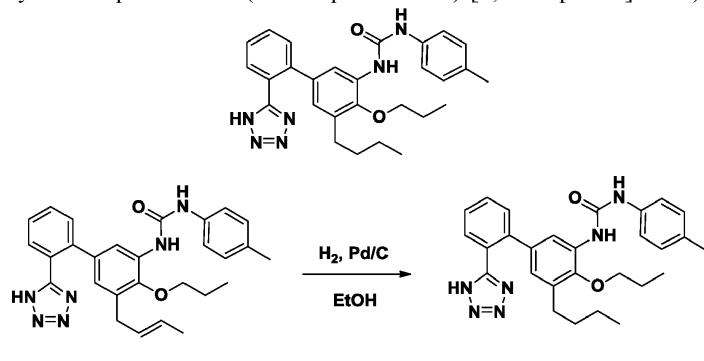
Титульное соединение получали из 19D и 2-карбоксифенилбороновой кислоты по методике получения 8 из 8E. MS (ES): $m/z=459 [M+H]^+$. HPLC $T_r: 12.69^d$.

Пример 21. (E)-3'-(Бут-2-ен-1-ил)-5-фтор-4'-пропокси-5'-(3-(п-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



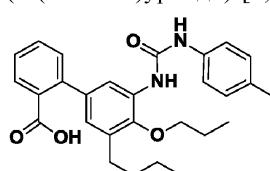
Титульное соединение получали из 19D и 2-карбоксифенилбороновой кислоты по методике, описанной для получения 8 из 8E. MS (ES): $m/z=477 [M+H]^+$. HPLC $T_r: 12.93^d$.

Пример 22. 1-(5-Бутил-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина



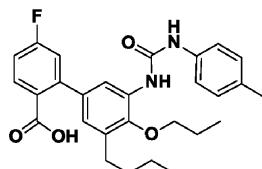
Суспензию (E)-1-(5-(бут-2-ен-1-ил)-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевины (19) (0.02 г, 0.041 ммоль) и палладия на угле (4.41 мг, 0.041 ммоль) в атмосфере H_2 перемешивали в течение 18 ч. Катализатор отфильтровывали и полученный раствор концентрировали. Остаток лиофилизировали из бензола, получали 1-(5-бутил-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевину (0.018 г, выход 85%) в виде белого порошка. MS (ES): $m/z=485 [M+H]^+$. HPLC $T_r: 12.72^d$.

Пример 23. 3'-Бутил-4'-пропокси-5'-(3-(п-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



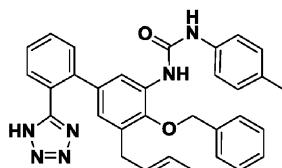
Титульное соединение получали из 20 по методике, описанной для получения 22 из 19. MS (ES): $m/z=461 [M+H]^+$. HPLC $T_r: 12.84^d$.

Пример 24. (E)-3'-(Бут-2-ен-1-ил)-5-фтор-4'-пропокси-5'-(3-(п-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

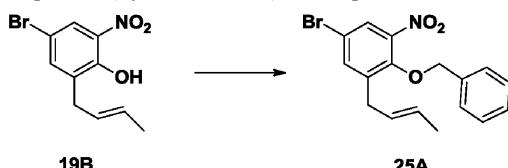


Титульное соединение получали из 21 по методике, описанной для получения 22 из 19. MS (ES): m/z=479 [M+H]⁺. HPLC T_r: 13.06^d.

Пример 25. (E)-1-(4-(Бензилокси)-5-(бут-2-ен-1-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина

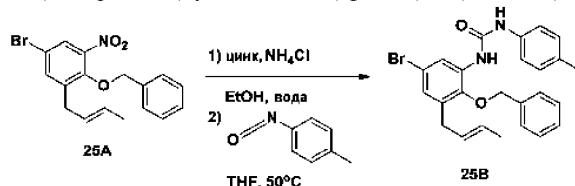


25A. (E)-2-(Бензилокси)-5-бром-1-(бут-2-ен-1-ил)-3-нитробензол



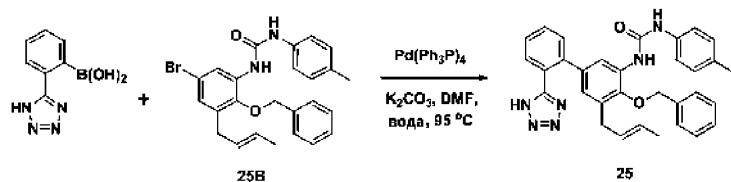
Титульное соединение получали из 19В и бензилбромида по методике, описанной для получения 8С из 8В. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.05(d, 1H, J =2.6 Hz) 7.73(d, 1H, J =2.6 Hz); 7.38-7.44(m, 5H); 5.50-5.55(m, 2H); 4.97(s, 2H); 3.36-3.39(m, 2H); 1.63(d, 3H, J =4.2Hz).

25B. (E)-1-(2-(Бензилокси)-5-бром-3-(бут-2-ен-1-ил)фенил)-3-(п-толил)мочевина



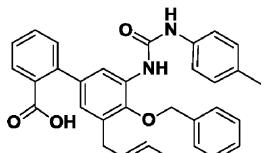
Титульное соединение получали из 25А по методике, описанной для получения 8Е из 8С. MS (ES): m/z=467 [M+H]⁺. HPLC T_r: 3.24^r.

25. (E)-1-(4-(Бензилокси)-5-(бут-2-ен-1-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина



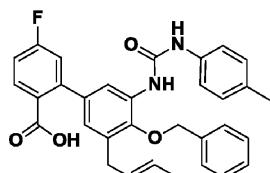
Титульное соединение получали из 25В по методике, описанной для получения 8 из 8Е. MS (ES): m/z=531 [M+H]⁺. HPLC T_r: 12.96^d.

Пример 26. (E)-4'-(Бензилокси)-3'-(бут-2-ен-1-ил)-5'-(3-(п-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



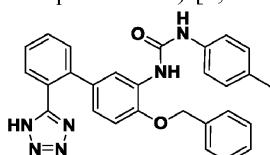
Титульное соединение получали из 25В и 2-карбоксифенилбороновой кислоты по методике, описанной для получения 8 в 8Е. MS (ES): $m/z=507$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC T_r : 13.04^d.

Пример 27. (E)-4'-(Бензилокси)-3'-(бут-2-ен-1-ил)-5-фтор-5'-(3-(п-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

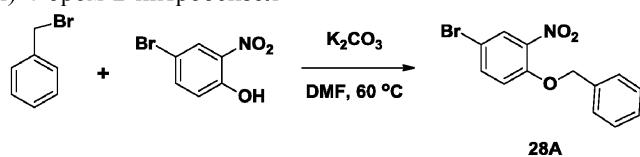


Титульное соединение получали из 25В и 5-фтор-2-карбоксифенилбороновой кислоты по методике, описанной для получения 8 из 8Е. MS (ES): $m/z=525$ [M+H]⁺. HPLC T_r : 13.27⁴.

Пример 28. 1-(4-(Бензилокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина

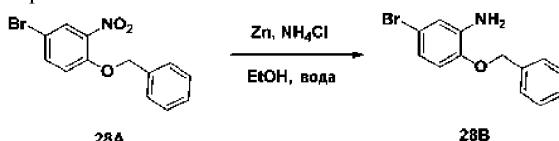


28A. 1-(Бензилокси)-4-бром-2-нитробензол



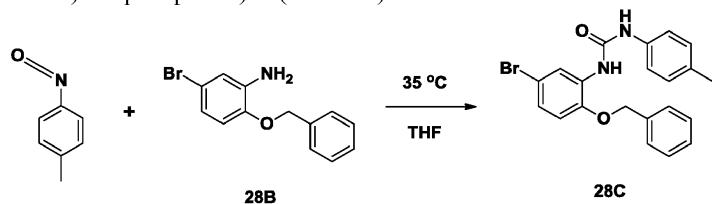
Титульное соединение получали из 4-бром-2-нитрофенола (2.180 г, 10 ммоль) и бензилбромида по методике, описанной для получения 16А. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.14 (d, 1H, J =2.4 Hz); 7.83 (dd, 1H, J =9.0, 2.4 Hz); 7.31-7.45 (m, 6 H); 5.31 (s, 2H).

28B. 2-(Бензилокси)-5-броманилин



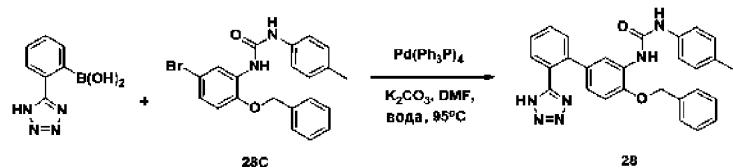
Титульное соединение получали из 28A по методике, описанной для получения 8D из 8C. MS (ES): m/z=280 [M+H]⁺. HPLC T_r: 1.80^P.

28С. 1-(2-(Бензилокси)-5-бромфенил)-3-(п-толил)мочевина



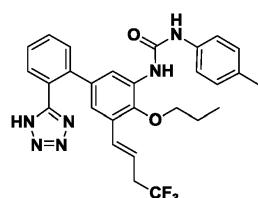
Титульное соединение получали из 28В при 35°C по методике, описанной для получения 8Е из 8Д. MS (ES): $m/z=411$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 2.95^r.

28. 1-(4-(Бензилокси)-2-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина

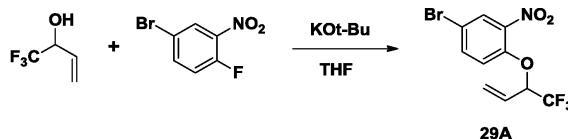


Титульное соединение получали из 28С по методике, описанной для получения 8 из 8Е. MS (ES): m/z=477 [M+H]⁺. HPLC T_r: 12.32^d.

Пример 29. (E)-1-(4-Пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-5-(4,4,4-трифторметил-1-ен-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина

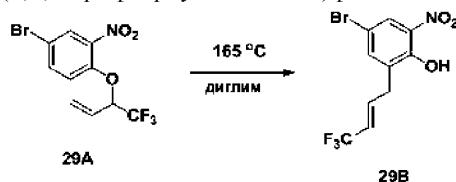


29A. 4-Бром-2-нитро-1-((1,1,1-трифтторбут-3-ен-2-ил)окси)бензол



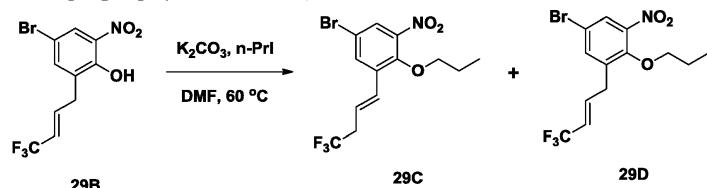
К раствору 1,1,1-трифтторбут-3-ен-2-ола (0.378 г, 3.00 ммоль) в THF (3 мл) прибавляли трет-бutoксид калия (3.00 мл, 3.00 ммоль). Смесь перемешивали 2-3 мин, затем добавляли 4-бром-1-фттор-2-нитробензол (0.440 г, 2 ммоль). Темный раствор перемешивали 1 ч при RT. Реакционную смесь переносили в aq. HCl и эту смесь экстрагировали эфиром. Органические вытяжки сушили, упаривали и хроматографировали на силикагеле (градиентное элюирование системой эфир-гексан), получали 4-бром-2-нитро-1-((1,1,1-трифтторбут-3-ен-2-ил)окси)бензол (0.47 г, выход 64.9%) в виде масла янтарного цвета. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.19 (d, 1H, J=2.6 Hz); 7.84 (dd, 1H, J=9.0, 2.4 Hz); 7.43 (d, 1H, J=9.0 Hz); 5.84-6.01 (m, 2H); 5.74 (d, 1H, J=16.5 Hz); 5.66 (d, 1H, J=9.9 Hz).

29B. (E)-4-Бром-2-нитро-6-(4,4,4-трифтторбут-2-ен-1-ил)фенол



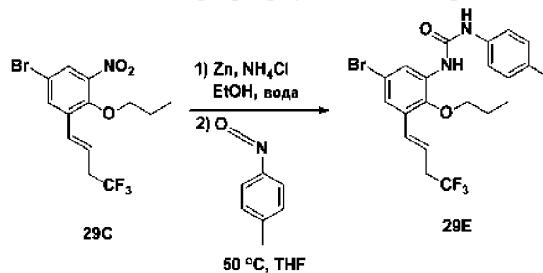
Титульное соединение получали из 29A при 165°C по методике получения 8C из 8B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.73 (br. s, 1H); 8.04 (d, 1H, J=2.4 Hz); 7.74 (d, 1H, J=2.4 Hz); 6.54-6.67 (m, 1H); 5.90-6.00 (m, 1H); 3.55-3.9 (m, 2H).

29C. (E)-5-Бром-1-нитро-2-пропокси-3-(4,4,4-трифтторбут-1-ен-1-ил)бензол и 29D, (E)-5-Бром-1-нитро-2-пропокси-3-(4,4,4-трифтторбут-2-ен-1-ил)бензол



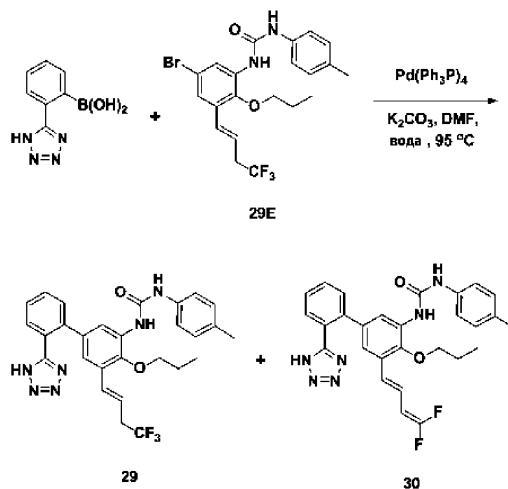
К раствору (E)-4-бром-2-нитро-6-(4,4,4-трифтторбут-2-ен-1-ил)фенола (29B) (0.14 г, 0.429 ммоль) в DMF (1 мл) прибавляли карбонат калия (0.178 г, 1.288 ммоль). Полученную смесь перемешивали 10 мин при RT, затем прибавляли 1-иодпропан (0.219 г, 1.288 ммоль). Эту смесь перемешивали 2 ч при 60°C, после чего на TLC (TCX) наблюдалась новое пятно при значительно более высоком коэффициенте удерживания R_f, новое пятно при немного более высоком значении R_f и SM. К смеси добавляли еще 0.05 г иодида и перемешивали еще 7 ч при 60°C, а затем в течение ночи при RT. Реакционную смесь хроматографировали на силикагеле (градиентное элюирование системой эфир-гексан). Концентрирование соответствующих фракций дало (E)-5-бром-1-нитро-2-пропокси-3-(4,4,4-трифтторбут-1-ен-1-ил)бензол (0.06 г, выход 36.1%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.14 (d, 1H, J=2.4 Hz); 8.07 (d, 1H, J=2.4 Hz); 6.86 (d, 1H, J=15.9 Hz); 6.50 (dt, 1H, J=16.1, 7.1 Hz); 3.85 (t, 2H, J=6.6 Hz); 3.28-3.39 (m, интеграл не определяется из-за пика воды); 1.66-1.76 (m, 2H); 0.93 (t, 3H, J=7.5 Hz); и (E)-5-бром-1-нитро-2-пропокси-3-(4,4,4-трифтторбут-2-ен-1-ил)бензол (0.05 г, выход 30.1%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.07 (d, 1H, J=2.4 Hz); 7.80 (d, 1H, J=2.4 Hz); 6.60-6.68 (m, 1H); 5.98-6.09 (m, 1H); 3.86 (t, 2H, J=6.5 Hz); 3.54-3.64 (m, 2H); 1.64-1.74 (m, 2H); 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), оба в виде бледно-желтого масла.

29E. (E)-1-(5-Бром-2-пропокси-3-(4,4,4-трифтторбут-1-ен-1-ил)фенил)-3-(п-толил)мочевина



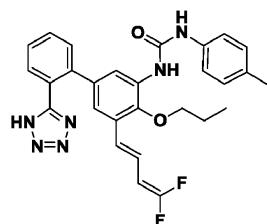
Титульное соединение получали из 29C по методике, описанной для получения 16E из 16D. MS (ES): m/z=473 [M+H]⁺. HPLC T_r: 5.08¹.

29. (E)-1-(4-Пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-5-(4,4,4-трифтторбут-1-ен-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина



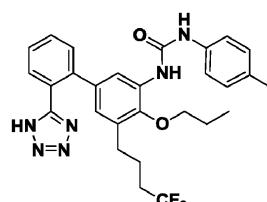
Титульное соединение получали из 29Е по методике, описанной для получения 8 из 8Е. MS (ES): m/z=537 [M+H]⁺. HPLC T_r: 12.46^d.

Пример 30. (E)-1-(5-(4,4-Дифторбутил-1,3-диен-1-ил)-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина



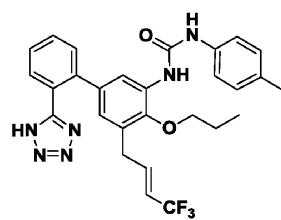
Титульное соединение получали в виде побочного продукта при получении 29 из 29E по методике получения 8 из 8E. MS (ES): $m/z=517$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 4.72¹.

Пример 31. 1-(4-Пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-5-(4,4,4-трифтторбутил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина

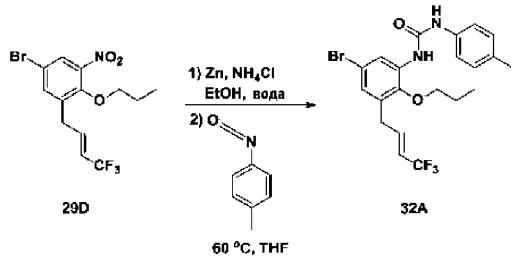


Титульное соединение получали из 29 по методике, описанной для получения 22 из 19. MS (ES): $m/z=539 [M+H]^+$. HPLC T_r: 12.52^d

Пример 32. (E)-1-(4-Пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-5-(4,4,4-трифторметил-2-ен-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(*p*-толип)мочевина

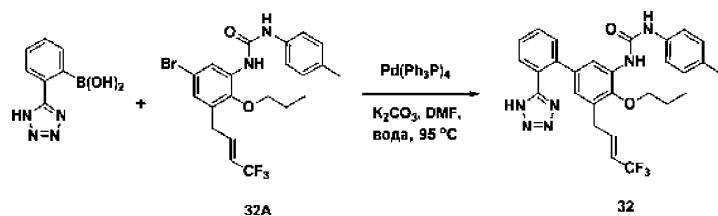


32A. (E)-1-(5-Бром-2-пропокси-3-(4,4,4-трифторбут-2-ен-1-ил)фенил)-3-(п-толил)-мочевина



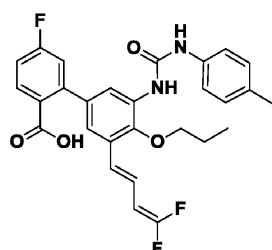
Титульное соединение получали из 29D по методике получения 16E из 16D. MS (ES): $m/z=473$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC $T_r: 2.80^{\text{d}}$.

32. (E)-1-(4-Пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-5-(4,4,4-трифтторбут-2-ен-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевина



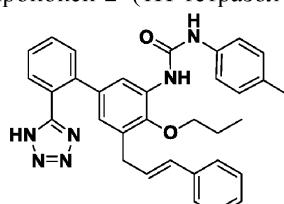
Титульное соединение получали из 32A по методике, описанной для получения 8 из 8E. MS (ES): $m/z=537$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC $T_r: 12.45^{\text{d}}$.

Пример 33. (E)-3'-(4,4-Дифторбута-1,3-диен-1-ил)-5-фтор-4'-пропокси-5'-(3-(п-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

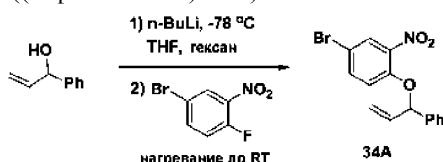


Титульное соединение получали из 32A и 2-карбокси-5-фторфенилбороновой кислоты по методике получения 8 из 8E. MS (ES): $m/z=511$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC $T_r: 3.07^{\text{r}}$.

Пример 34. (E)-1-(5-Циннамил-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-п-толилмочевина



34A. (+/-)-4-Бром-2-нитро-1-((1-фенилаллил)окси)бензол



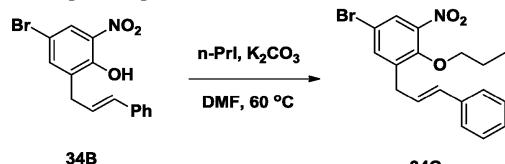
Титульное соединение получали из 1-фенилпроп-2-ен-1-ола и 4-бром-1-фтор-2-нитробензола по методике, описанной в примере 8A. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.10 (d, 1H, $J=2.6$ Hz); 7.76 (dd, 1H, $J=9.0, 2.6$ Hz); 7.28-7.44 (m, 6H); 6.20 (br.d, 1H); 6.02 (ddd, 1H, $J=17.0, 10.6, 6.4$ Hz); 5.42 (dt, 1H, $J=17.2, 1.3$ Hz); 5.26 (dt, 1H, $J=10.3, 1.1$ Hz).

34B. 4-Бром-2-циннамил-6-нитрофенол



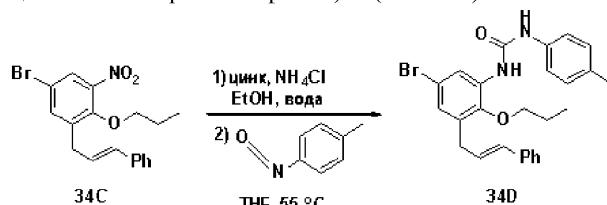
Раствор 4-бром-2-нитро-1-((1-фенилаллил)окси)бензола (34A) (0.1 г, 0.299 ммоль) в мезитилене (0.5 мл) нагревали при 150°C в течение 2 ч, затем охлаждали и очищали фреш-хроматографией (градиентное элюирование системой эфир-гексан). Концентрирование соответствующих фракций дало 4-бром-2-циннамил-6-нитрофенол (0.075 г, выход 71.3%) в виде желтого масла, которое твердеет при стоянии. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.68 (br. s, 1H); 8.01 (d, 1H, $J=2.6$ Hz); 7.73 (d, 1H, $J=2.4$ Hz); 7.40 (d, 2H, $J=7.3$ Hz); 7.30 (t, 2H, $J=7.7$ Hz); 7.21 (t, 1H, $J=7.3$ Hz); 6.37-6.51 (m, 2H); 3.57 (d, 2H, $J=6.2$ Hz).

34C. 5-Бром-1-циннамил-3-нитро-2-пропоксибензол



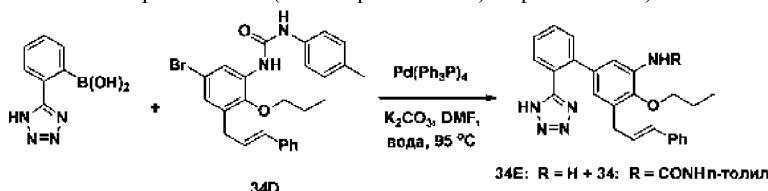
Титульное соединение получали из 34В по методике, описанной для получения 8С из 8В. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.04 (d, 1H, J =2.6 Hz); 7.81 (d, 1H, J =2.4 Hz); 7.42 (d, 2H, J =7.3 Hz); 7.31 (t, 2H, J =7.5 Hz); 7.22 (t, 1H, J =7.3 Hz); 6.52 (d, 1H, J =15.9 Hz); 6.43 (dt, 1H, J =15.9, 6.4 Hz); 3.90 (t, 2H, J =6.4 Hz); 3.62 (d, 2H, J =6.6 Hz); 1.68-1.77 (m, 2H); 0.95 (t, 3H, J =7.5 Hz).

34D. (E)-1-(5-Бром-3-циннамил-2-пропоксифенил)-3-(п-толил)мочевина



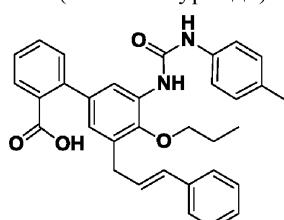
Титульное соединение получали из 34С по методике, описанной для получения 8Е из 8С 8Е. MS (ES): $m/z=481$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC $T_r: 2.95^q$.

34. (E)-1-(5-Циннамил-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-п-толилмочевина



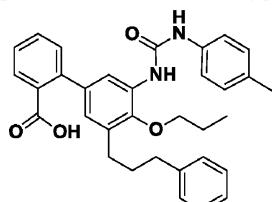
Титульное соединение получали из 34D по методике, описанной для получения 8 из 8E, за исключением того, что реакцию проводили в течение 18 ч. В результате более продолжительного времени реакции помимо ожидаемого продукта 34 было выделено некоторое количество анилина 34E. MS (ES): $m/z=545$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 13.11^d. 34E; MS (ES): $m/z=412$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 2.41^f.

Пример 35 3'-Циннамил-4'-пропокси-5'-(3-п-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота



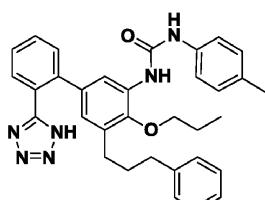
Титульное соединение получали из 34D и 2-карбоксифенилбороновой кислоты по методике, описанной для получения 8 из 8E. MS (ES): $m/z=521$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC T_r : 13.22^d.

Пример 36. 3'-(3-Фенилпропил)-4'-пропокси-5'-(3-п-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота



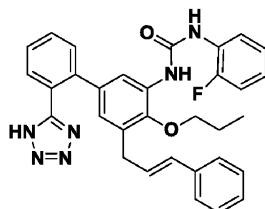
Титульное соединение получали из 35 по методике, описанной для получения 22 из 19. MS (ES): $m/z=523 [M+H]^+$. HPLC T_r : 13.36^d.

Пример 37. 1-(5-(3-Фенилпропил)-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-п-толилмочевина



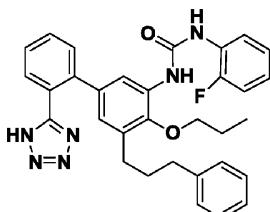
Титульное соединение получали из 34 по методике, описанной для получения 22 из 19. MS (ES): $m/z=547 [M+H]^+$. HPLC $T_r: 13.21^d$.

Пример 38. (E)-1-(5-Циннамил-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина



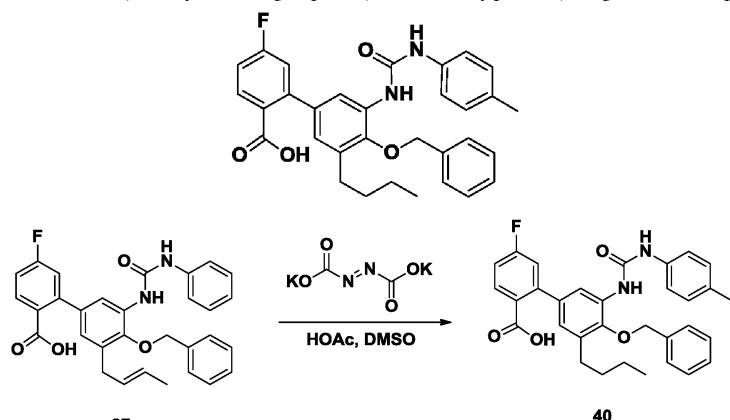
Титульное соединение получали при 55°C из 34E и 2-фторфенилизоцианата нагреванием при перемешивании раствора 34E и изоцианата примерно при 50°C в THF и очисткой полученного раствора с помощью преп. HPLC. MS (ES): $m/z=549 [M+H]^+$. HPLC $T_r: 13.04^d$.

Пример 39. 1-(2-Фторфенил)-3-(5-(3-фенилпропил)-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)мочевина



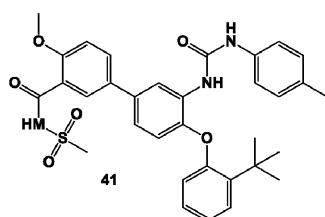
Титульное соединение получали из 38 по методике, описанной для получения 22 из 19. MS (ES): $m/z=551 [M+H]^+$. HPLC $T_r: 13.09^d$.

Пример 40. 4'-(Бензилокси)-3'-бутил-5-фтор-5'-(3-п-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота



К суспензии (E)-1-(5-(бут-2-ен-1-ил)-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(п-толил)мочевины (27) (0.02 г, 0.041 ммоль) в DMSO (0.1 мл) прибавляли (E)-диазен-1,2-дикарбоновую кислоту, 2 K⁺ (0.024 г, 0.124 ммоль), а затем уксусную кислоту (0.014 мл, 0.248 ммоль). Сразу же начинается образование пузырьков газа, которое прекращается через несколько секунд. Добавление повторяли дважды с интервалами 5 мин, затем снимали LCMS-спектр. По-видимому, продукт образовался в количестве примерно 10%. Это говорит о том, что в этих условиях сразу же и временно при добавлении HOAc образуется диимид. Реакционную смесь перемешивали еще 1 день, множество (~25) раз добавляя малыми порциями предшественник диимida и HOAc. Также трижды добавляли аликовоты DMSO, чтобы гарантировать перемешивание. Реакция все еще не прошла полностью, но SM и продукт разрешались в спектре LCMS. Смесь пипеткой переносили в аq. HCl и эту смесь дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические вытяжки сушили, упаривали и очищали с помощью преп. HPLC (колонка Axia Luna 21×100 мм, MeOH-вода-TFA градиент). Концентрированием соответствующей фракции и лиофилизацией из бензола получали 4'-(бензилокси)-3'-бутил-5-фтор-5'-(3-(п-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (0.007 г, выход 51.0%) в виде белого порошка. MS (ES): $m/z=527 [M+H]^+$. HPLC $T_r: 13.46^d$.

Пример 41. 4'-(2-трет-Бутилфенокси)-4-метокси-N-(метилсульфонил)-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоксамид

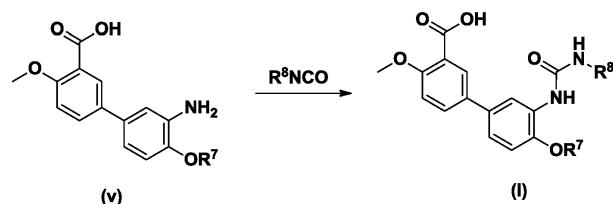


Титульное соединение получали из 5А по методике, описанной для получения 6 из 2. MS (ES): $m/z=602 [M+H]^+$. HPLC $T_r: 13.29^d$.

Примеры 42-154.

Методами, описанными выше (типичной является методика получения 2 из 2А), были получены нижеприведенные соединения по изобретению, показанные в табл. 4.

Таблица 4



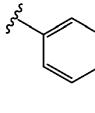
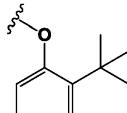
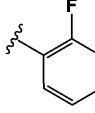
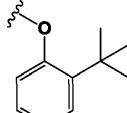
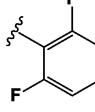
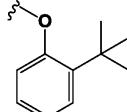
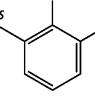
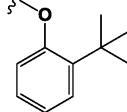
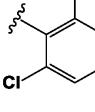
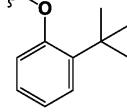
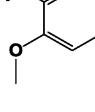
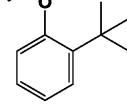
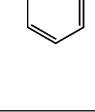
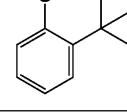
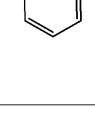
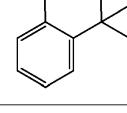
Пр. No.	Название	R^8	$-OR^7$	HPLC T_r	$(M+H)^+$
42	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4-метоксибифенил-3-карбоновая кислота			12.22 ^f	545
43	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-4-метокси-3'-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			13.27 ^d	579
44	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-4-метокси-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			13.10 ^d	525
45	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-4-метокси-3'-(3- <i>м</i> -толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			13.17 ^d	525

46	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-4-метокси-3'-(3-(2-(трифторметил)фенил)уреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.85 ^d	579
47	4'-(2-этилфенокси)-4-метокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.81 ^d	497
48	4'-(2-этилфенокси)-4-метокси-3'-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.85 ^d	551
49	4'-(2-хлорфенокси)-3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4-метоксибифенил-3-карбоновая кислота			12.59 ^d	523
50	4'-(2-хлорфенокси)-4-метокси-3'-(3-м-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.54 ^d	503
51	4'-(2-хлорфенокси)-4-метокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.51 ^d	503
52	4'-(2-хлорфенокси)-4-метокси-3'-(3-(2-(трифторметил)фенил)уреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.40 ^d	557
53	4'-(2-хлорфенокси)-4-метокси-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.46 ^d	503

54	4'-(2- <i>трем</i> -бутил-6-метилфенокси)-3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4-метоксибифенил-3-карбоновая кислота			13.17 ^d	559
55	3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4'-(2-этилфенокси)-4-метоксибифенил-3-карбоновая кислота			12.83 ^d	517
56	4'-(2-этилфенокси)-4-метокси-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.63 ^d	497
57	4'-(2-этилфенокси)-4-метокси-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.79 ^d	497
58	3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4'-(2-этоксифенил)-4-метоксибифенил-3-карбоновая кислота			12.96 ^d	517
59	4'-(2- <i>трем</i> -бутил-6-метилфенокси)-4-метокси-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			13.11 ^d	539
60	4'-(2- <i>трем</i> -бутил-6-метилфенокси)-4-метокси-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			13.13 ^d	539
61	4'-(2- <i>трем</i> -бутил-6-метилфенокси)-4-метокси-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			13.14 ^d	539

62	3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4'-(2-изопропилфенокси)-4-метоксибифенил-3-карбоновая кислота			12.96 ^d	531
63	4'-(2-изопропилфенокси)-4-метокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.89 ^d	511
64	4'-(2-изопропилфенокси)-4-метокси-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.77 ^d	511
65	4'-(2-изопропилфенокси)-4-метокси-3'-(3- <i>m</i> -толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.84 ^d	511
66	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-4-метокси-3'-(3-(4-(трифторометокси)фенил)уреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			13.32 ^d	595
67	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-(4-этилфенил)уреидо)-4-метоксибифенил-3-карбоновая кислота			13.36 ^d	539
68	3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4-метокси-4'-(2-метоксифенокси)бифенил-3-карбоновая кислота			12.37 ^d	519
69	4-метокси-4'-(2-метоксифенокси)-3'-(3- <i>p</i> -толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.25 ^d	499

70	4-метокси-4'-(o-толилокси)-3'-(3-м-толилуреидо)бифенил-3- карбоновая кислота			12.54 ^d	483
71	3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4-метокси-4'-(o-толилокси)бифенил-3- карбоновая кислота			12.64 ^d	503
72	4-метокси-4'-(o-толилокси)-3'-(3-o-толилуреидо)бифенил-3- карбоновая кислота			12.51 ^d	483
73	4-метокси-4'-(o-толилокси)-3'-(3-p-толилуреидо)бифенил-3- карбоновая кислота			12.52 ^d	483
74	3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4-метокси-4'-(2-пропилфенокси)бифенил-3- карбоновая кислота			13.02 ^d	531
75	4-метокси-4'-(2-пропилфенокси)-3'-(3-o-толилуреидо)бифенил-3- карбоновая кислота			12.90 ^d	511
76	4-метокси-4'-(2-пропилфенокси)-3'-(3-m-толилуреидо)бифенил-3- карбоновая кислота			12.96 ^d	511
77	4-метокси-4'-(2-пропилфенокси)-3'-(3-p-толилуреидо)бифенил-3- карбоновая кислота			12.99 ^d	511

78	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-4-метокси-3'- (3-фенилуреидо)-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота			2.41 ⁱ	511
79	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-3-(2- фторфенил)уреидо)-4- метокси-[1,1'-бифенил]- 3- карбоновая кислота			2.47 ⁱ	529
80	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-3-(2-6- дифторфенил)уреидо)-4- метокси-[1,1'-бифенил]- 3- карбоновая кислота			2.32 ⁱ	547
81	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-3-(2,3- дихлорфенил)уреидо)-4- метокси-[1,1'-бифенил]- 3- карбоновая кислота			2.77 ⁱ	579
82	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-3-(2,6- дихлорфенил)уреидо)-4- метокси-[1,1'-бифенил]- 3- карбоновая кислота			2.44 ⁱ	579
83	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-4-метокси-3'- (3-(2-метоксифенил) уреидо)-[1,1'-бифенил]- 3- карбоновая кислота			2.46 ⁱ	541
84	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-3-(3- фторфенил)уреидо)-4- метокси-[1,1'-бифенил]- 3- карбоновая кислота			2.48 ⁱ	529
85	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-3-(3- хлорфенил)уреидо)-4- метокси-[1,1'-бифенил]- 3- карбоновая кислота			2.61 ⁱ	545

86	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-(3-(3- метоксифенил)уреидо)- 4-метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота			2.41 ⁱ	541
87	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-(3-(4- метоксифенил)уреидо)- 4-метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота			2.35 ⁱ	541
88	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-(3-(<i>трет</i> - бутил)уреидо)-4- метокси-[1,1'-бифенил]- 3- карбоновая кислота			2.39 ⁱ	491
89	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-(3-(н- пропил)уреидо)-4- метокси-[1,1'-бифенил]- 3- карбоновая кислота			2.19 ⁱ	477
90	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-(3-(н-бутил) уреидо)-4-метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота			2.34 ⁱ	491
91	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-(3- (циклогексил)уреидо)-4- метокси-[1,1'-бифенил]- 3- карбоновая кислота			2.49 ⁱ	517
92	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-(3-(2,3- диметилфенил)уреидо)- 4-метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота			2.55 ⁱ	539

93	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-4-метокси-3'- (3-(4-метокси-2- метилфенил)уреидо)- [1,1'-бифенил]-3- карбоновая кислота			2.38 ⁱ	555
94	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'- (3-(2,4- диметилфенил)уреидо)- 4-метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота			2.58 ⁱ	539
95	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'- (3-(2,5- диметилфенил)уреидо)- 4-метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота			2.59 ⁱ	539
96	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'- (3-(3,4- диметилфенил)уреидо)- 4-метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота			2.63 ⁱ	539
98	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'- (3-(3-хлор- 2-метилфенил)уреидо)- 4-метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота			2.63 ⁱ	559
99	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'- (3-(4- (<i>трет</i> -бутил)фенил) уреидо)-4-метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота			2.91 ⁱ	567
100	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'- (3-(2-фтор- 4-метилфенил)уреидо)- 4-метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота			2.60 ⁱ	543

101	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-(3-(4- (диметиламино)фенил) уреидо)-4-метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота			2.43 ⁱ	554
102	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-(3-(2,3- дигидро-1Н-инден-5- ил)уреидо)-4-метокси- [1,1'-бифенил]-3- карбоновая кислота			2.70 ⁱ	551
103	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-(3-(2,4- дихлорфенил) уреидо)- 4-метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота			2.82 ⁱ	579
104	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-(3-(2,5- дихлорфенил)уреидо)-4- метокси-[1,1'-бифенил]- 3- карбоновая кислота			2.81 ⁱ	579
105	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-(3-(3,4- дихлорфенил)уреидо)-4- метокси-[1,1'-бифенил]- 3-карбоновая кислота			2.78 ⁱ	579
106	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-(3-(4- хлорфенил)уреидо)-4- метокси-[1,1'-бифенил]- 3- карбоновая кислота			2.42 ⁱ	529
107	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-(3-(4- фторфенил)уреидо)-4- метокси-[1,1'-бифенил]- 3- карбоновая кислота			2.59 ⁱ	545

108	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-(3-(3- цианофенил)уреидо)-4- метокси-[1,1'-бифенил]- 3- карбоновая кислота			2.36 ⁱ	536
109	4'-(2-(<i>трет</i> -бутил) фенокси)-3'-(3-(5-хлор- 2-метоксифенил) уреидо)-4-метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота			2.67 ⁱ	575
110	4'-(3- <i>трет</i> -бутил фенокси)-3'-(3-(2- хлорфенил)уреидо)-4- метоксибифенил-3- карбоновая кислота			13.33 ^d	545
111	4'-(3- <i>трет</i> -бутил фенокси)-4-метокси-3'- (3-о-толилуреидо) бифенил-3- карбоновая кислота			13.09 ^d	525
112	4'-(3- <i>трет</i> -бутил фенокси)-4-метокси-3'- (3-м-толилуреидо) бифенил-3- карбоновая кислота			13.21 ^d	525
113	4'-(3- <i>трет</i> -бутил фенокси)-4-метокси-3'- (3-п-толилуреидо) бифенил-3- карбоновая кислота			13.05 ^d	525
114	3'-(3-(2-хлорфенил) уреидо)-4-метокси-4'- (5,6,7,8- тетрагидрофенантренил-1- илокси)бифенил-3- карбоновая кислота			13.49 ^d	543

115	4-метокси-4'-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-1-илокси)-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			13.47 ^d	523
116	4-метокси-4'-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-1-илокси)-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			13.53 ^d	523
118	4-метокси-3'-(3-пропилуреидо)-4'-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-1-илокси)бифенил-3-карбоновая кислота			12.82 ^d	475
119	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-4-метокси-3'-(3-проп-2-инилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.43 ^d	473
120	3'-(3-(2-хлорфенилуреидо)-4'-(2,3-диметилфенокси)-4-метоксибифенил-3-карбоновая кислота			13.00 ^d	517
121	4'-(2,3-диметилфенокси)-4-метокси-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.84 ^d	497
122	4'-(2,3-диметилфенокси)-4-метокси-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.93 ^d	497
123	4'-(2,3-диметилфенокси)-4-метокси-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.82 ^d	497

124	3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4'-(2-циклогексилфенокси)-4-метоксибифенил-3-карбоновая кислота			13.11 ^d	529
125	4'-(2-циклогексилфенокси)-4-метокси-3'-(3-о-толил)бифенил-3-карбоновая кислота			12.92 ^d	509
126	4'-(2-циклогексилфенокси)-4-метокси-3'-(3-о-толил)бифенил-3-карбоновая кислота			13.01 ^d	509
127	4'-(2-циклогексилфенокси)-4-метокси-3'-(3-о-толил)бифенил-3-карбоновая кислота			12.97 ^d	509
128	3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4-метокси-4'-(нафталин-1-илокси)-бифенил-3-карбоновая кислота			12.93 ^d	539
129	4-метокси-4'-(нафталин-1-илокси)-3'-(3-о-толил)бифенил-3-карбоновая кислота			13.02 ^d	519
130	4-метокси-4'-(нафталин-1-илокси)-3'-(3-о-толил)бифенил-3-карбоновая кислота			13.10 ^d	519
131	4-метокси-4'-(нафталин-1-илокси)-3'-(3-о-толил)бифенил-3-карбоновая кислота			13.05 ^d	519

132	3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4-метокси-4'-(<i>(транс</i>)-2-метилциклогексилокси)-бифенил-3-карбоновая кислота			12.90 ^d	509
133	3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4'-(2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-7-илокси)-4-метоксибифенил-3-карбоновая кислота			12.95 ^d	559
134	4-метокси-4'-(<i>(транс</i>)-2-метилциклогексилокси)-3'-(3-п-толилуреидо)-бифенил-3-карбоновая кислота			12.89 ^d	489
135	4'-(2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-7-илокси)-4-метокси-3'-(3-п-толилуреидо)-бифенил-3-карбоновая кислота			12.79 ^d	539
136	3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4-метокси-4'-(2-метил-3-(проп-2-ниилокси)фенокси)-бифенил-3-карбоновая кислота			12.77 ^d	557
137	4-метокси-4'-(<i>(транс</i>)-2-метилциклогексилокси)-3'-(3-о-толилуреидо)-бифенил-3-карбоновая кислота			12.80 ^d	489
138	4-метокси-4'-(<i>(транс</i>)-2-метилциклогексилокси)-3'-(3-м-толилуреидо)-бифенил-3-карбоновая кислота			12.85 ^d	489

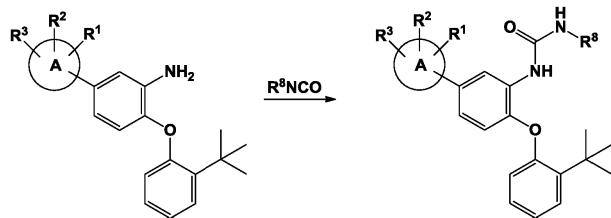
139	4'-(2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-7-илокси)-4-метокси-3'-(3-о-толилуреидо)-бифенил-3-карбоновая кислота			12.69 ^d	539
140	4'-(2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-7-илокси)-4-метокси-3'-(3-о-толилуреидо)-бифенил-3-карбоновая кислота			12.80 ^d	539
141	4-метокси-4'-(2-метил-3-(проп-2-инилокси)-фенокси)-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.64 ^d	537
142	3'-(3-(2-хлорфенил)уреido)-4'-(2,3-дигидро-1Н-инден-4-илокси)-4-метоксибифенил-3-карбоновая кислота			13.19 ^d	529
143	4'-(2,3-дигидро-1Н-инден-4-илокси)-4-метокси-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			13.05 ^d	509
144	4'-(2,3-дигидро-1Н-инден-4-илокси)-4-метокси-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			13.08 ^d	509
145	4'-(2,3-дигидро-1Н-инден-4-илокси)-4-метокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			13.15 ^d	509

146	4-метокси-4'-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-2-илокси)-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			13.36 ^d	523
147	4-метокси-4'-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-2-илокси)-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			13.50 ^d	523
148	4-метокси-4'-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-2-илокси)-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			13.46 ^d	523
149	3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4-метокси-4'-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрофталин-1-илокси)бифенил-3-карбоновая кислота			12.64 ^d	557
150	4-метокси-4'-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрофталин-1-илокси)-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			12.46 ^d	537
151	4-метокси-3'-(3-фенилуреидо)-4'-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-1-илокси)бифенил-3-карбоновая кислота			13.07 ^d	509
152	3'-(3-(2-фторфенил)уреидо)-4-метокси-4'-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-1-илокси)бифенил-3-карбоновая кислота			13.17 ^d	527
153	3'-(3-(3,4-диметилфенил)уреидо)-4-метокси-4'-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-1-илокси)бифенил-3-карбоновая кислота			4.52 ⁿ	537
154	3'-(3-(2,4-дифторфенил)уреидо)-4-метокси-4'-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-1-илокси)бифенил-3-карбоновая кислота			4.42 ⁿ	545

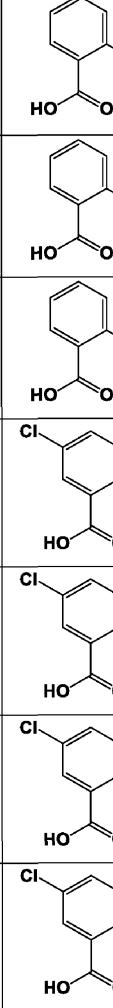
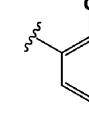
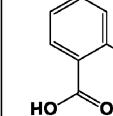
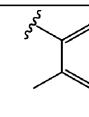
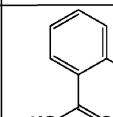
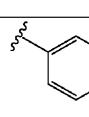
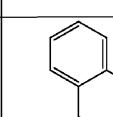
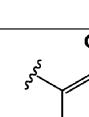
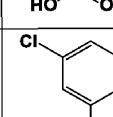
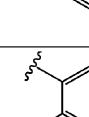
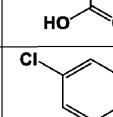
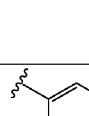
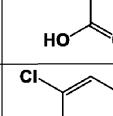
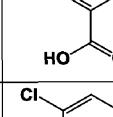
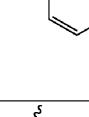
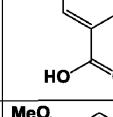
Примеры 155-177.

Методами, описанными выше (типичной является методика получения 2 из 2А), были получены нижеприведенные соединения по изобретению, показанные в табл. 5.

Таблица 5



(v) (i)

Пр. No.	Название	R ⁸		Tr ^{метод}	(M+H) ⁺
155	4'-(2- <i>трем</i> -бутилфенокси)-3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-бифенил-2-карбоновая кислота			13.01 ^d	515
156	4'-(2- <i>трем</i> -бутилфенокси)-3'-(3-о-толилуреидо)-бифенил-2-карбоновая кислота			12.95 ^d	495
157	4'-(2- <i>трем</i> -бутилфенокси)-3'-(3-м-толилуреидо)-бифенил-2-карбоновая кислота			13.13 ^d	495
158	4'-(2- <i>трем</i> -бутилфенокси)-4-хлор-3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)бифенил-2-карбоновая кислота			13.74 ^d	549
159	4'-(2- <i>трем</i> -бутилфенокси)-4-хлор-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота			13.64 ^d	529
160	4'-(2- <i>трем</i> -бутилфенокси)-4-хлор-3'-(3-м-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота			13.83 ^d	529
161	4'-(2- <i>трем</i> -бутилфенокси)-4-хлор-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота			13.81 ^d	529
162	4'-(2- <i>трем</i> -бутилфенокси)-4-метокси-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота			8.27 ^m	525

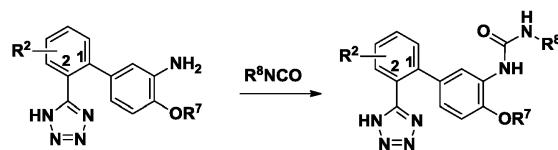
163	4'-(2- <i>tert</i> -бутилфенокси)-4-метокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота		8.44 ^m	525
164	4'-(2- <i>tert</i> -бутилфенокси)-3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4-метоксибифенил-2-карбоновая кислота		8.44 ^m	545
165	4'-(2- <i>tert</i> -бутилфенокси)-4,5-диметокси-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота		8.14 ^m	555
166	4'-(2- <i>tert</i> -бутилфенокси)-5-хлор-3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)бифенил-2-карбоновая кислота		9.22 ^m	549
167	4'-(2- <i>tert</i> -бутилфенокси)-5-хлор-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота		9.07 ^m	529
168	4'-(2- <i>tert</i> -бутилфенокси)-5-хлор-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота		9.21 ^m	529
169	4'-(2- <i>tert</i> -бутилфенокси)-3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4-фторбифенил-2-карбоновая кислота		8.77 ^m	533

170	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-4-фтор-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота			8.63 ^m	513
171	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-4-фтор-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота			8.83 ^m	513
172	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3-хлор-3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)бифенил-2-карбоновая кислота			8.69 ^m	549
173	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3-хлор-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота			8.15 ^m	529
174	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3-хлор-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота			8.37 ^m	529
175	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3-фтор-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота			8.02 ^m	513
176	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3-фтор-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота			8.50 ^m	513
177	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-п-толилуреидо)-4-(трифторметил)бифенил-2-карбоновая кислота			8.63 ^m	563
178	5-(4-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3-(3-п-толилуреидо)фенил)пиколиновая кислота			4.70 ^l	496

Примеры 179-199.

Методами, описанными выше (типичной является методика получения 2 из 2A), были получены нижеприведенные соединения по изобретению, показанные в табл. 6.

Таблица 6



(V)

(I)

Пр. No.	Название	R ⁸	-OR ⁷	R ²	HPLC T _r	(M+H) ⁺
179	1-(4-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-3-(2-хлорфенил)мочевина			H	13.20 ^d	539
180	1-(4-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-3-фенилмочевина			H	12.96 ^d	505
181	1-(4-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-3-отолилмочевина			H	13.10 ^d	519

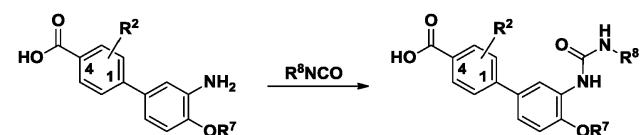
182	1-(4-(2- <i>трем</i> -бутилфенокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-3-метилмочевина			H	13.18 ^d	519
183	1-(4-(2- <i>трем</i> -бутилфенокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-3-(2-(трифторметил)фенил)мочевина			H	12.94 ^d	573
184	1-фенил-3-(4-(5,6,7,8-тетрагидронфталин-1-илокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-мочевина			H	13.04 ^d	503
185	1-(4-(5,6,7,8-тетрагидронфталин-1-илокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-3-метилмочевина			H	4.84 ^l	517
186	1-(2-хлорфенил)-3-(4-(5,6,7,8-тетрагидронфталин-1-илокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-мочевина			H	13.39 ^d	537
187	1-(4-(5,6,7,8-тетрагидронфталин-1-илокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-3-метилмочевина			H	13.11 ^d	517

188	1-(2-фторфенил)-3-(4-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-1-илокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-мочевина				H	13.19 ^d	521
189	1-(4-хлорфенил)-3-(4-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-1-илокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-мочевина				H	13.53 ^d	537
190	1-(4-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-3-(2-фторфенил)-мочевина				H	12.89 ^d	523
191	1-бутил-3-(4-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-мочевина				H	12.73 ^d	485
192	1-(4-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-4'-метокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-3-(2-хлорфенил)-мочевина				4-MeO	7.86 ^m	569
193	1-(4-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-4'-метокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-3-о-толилмочевина				4-MeO	8.08 ^m	549
195	1-(4-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-4'-фтор-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-3-(2-хлорфенил)-мочевина				4-F	7.8 ^m	557
197	1-(4-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-4'-фтор-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-3-п-толилмочевина				4-F	7.87 ^m	537
198	1-(4-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-4'-хлор-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(2-хлорфенил)-мочевина				4-Cl	8.26 ^m	573
199	1-(4-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-4'-хлор-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-3-п-толилмочевина				4-Cl	8.28 ^m	553

Примеры 200-218.

Методами, описанными выше (типичной является методика получения 2 из 2A), были получены нижеприведенные соединения по изобретению, показанные в табл. 7.

Таблица 7



(V)

(I)

Пр. No.	Название	R ⁸	-OR ⁷	R ²	HPLC T _r	(M+H) ⁺
200	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-о-толилуреидо)-бифенил-4-карбоновая кислота			H	13.29 ^d	495
201	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3- <i>м</i> -толилуреидо)-бифенил-4-карбоновая кислота			H	13.34 ^d	495
202	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)бифенил-4-карбоновая кислота			H	13.42 ^d	515
203	3-хлор-3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4'-(2-(трифторметил)-фенокси)бифенил-4-карбоновая кислота			3-Cl	12.77 ^d	561
204	3-хлор-3'-(3- <i>м</i> -толилуреидо)-4'-(2-(трифторметил)-фенокси)бифенил-4-карбоновая кислота			3-Cl	12.71 ^d	541
205	3-хлор-3'-(3-п-толилуреидо)-4'-(2-(трифторметил)-фенокси)бифенил-4-карбоновая кислота			3-Cl	12.68 ^d	541

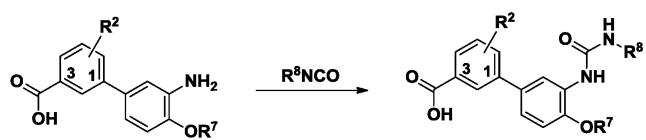
206	3-хлор-3'-(3-(4-хлорфенил)уреидо)-4'-(2-(трифторметил)-фенокси)бифенил-4- карбоновая кислота			3-Cl	12.86 ^d	561
207	3-хлор-4'-(2-(трифторметил)-фенокси)-3'-(3-(4-(трифторметил)-фенил)уреидо)-бифенил-4- карбоновая кислота			3-Cl	12.74 ^d	595
209	4'-(2- <i>трет</i> -бутил фенокси)-3'-(3-(4-(трифторметил)-фенил)уреидо)-бифенил-4- карбоновая кислота			H	13.24 ^d	549
210	4'-(2- <i>трет</i> -бутил фенокси)-3'-(3-(2-(трифторметил)-фенил)уреидо)-бифенил-4- карбоновая кислота			H	12.94 ^d	549
211	4'-(2- <i>трет</i> -бутил фенокси)-3- метокси-3'-(3-о-толилуреидо)-бифенил-4- карбоновая кислота			3-MeO	13.14 ^d	525

212	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3-метокси-3'-(3-метилуреидо)-бифенил-4-карбоновая кислота			3-MeO	13.26 ^d	525
213	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3-хлор-3'-(3-метилуреидо)бифенил-4-карбоновая кислота			3-Cl	13.40 ^d	529
214	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3-хлор-3'-(3-(2-(трифторметил)фенил)уреидо)бифенил-4-карбоновая кислота			3-Cl	13.10 ^d	583
215	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3-хлор-3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)бифенил-4-карбоновая кислота			3-Cl	13.54 ^d	549
216	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3-хлор-3'-(3-метилуреидо)бифенил-4-карбоновая кислота			3-Cl	13.30 ^d	529
217	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-3-фторбифенил-4-карбоновая кислота			3-F	13.21 ^d	533
218	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3-фтор-3'-(3-метилуреидо)бифенил-4-карбоновая кислота			3-F	13.19 ^d	514

Примеры 220-254.

Методами, описанными выше (типичной является методика получения 2 из 2A), были получены нижеприведенные соединения по изобретению, показанные в табл. 8.

Таблица 8



Пр. No.	Название	R^8	$-OR^7$	R^2	HPLC T_r	$(M+H)^+$
220	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-этилуреидо)-бифенил-3-карбоновая кислота			H	10.03 ^h	433
221	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-циклогексилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			H	10.80 ^h	487

222	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-5-фтор-3'-(3-(4-(трифторметокси)-фенил)уреидо)-бифенил-3-карбоновая кислота			5-F	11.47 ^h	583
223	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-(4-(дифторметокси)-фенил)уреидо)-бифенил-3-карбоновая кислота			H	10.76 ^h	547
224	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-о-толилуреидо)-бифенил-3-карбоновая кислота			H	13.32 ^d	495
225	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3- <i>п</i> -толилуреидо)-бифенил-3-карбоновая кислота			H	13.42 ^d	495
226	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3- <i>п</i> -толилуреидо)-бифенил-3-карбоновая кислота			H	13.39 ^d	495
227	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-(2-метоксифенил)-уреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			H	10.63 ^h	511

228	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-(2-хлорфенил)-уреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			H	10.85 ^h	515
229	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-(3-метоксифенил)-уреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			H	10.64 ^h	511
230	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-(4-метоксифенил)-уреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			H	10.54 ^h	511
231	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-(3-хлорфенил)-уреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			H	11.10 ^h	515
232	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-(4-хлорфенил)-уреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			H	13.70 ^d	515
233	3'-(3-(4-бромфенил)-уреидо)-4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-бифенил-3-карбоновая кислота			H	13.83 ^d	561

234	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-фенилуреидо)-бифенил-3-карбоновая кислота			H	13.19 ^d	481
235	4'-фенокси-3'-(3-п-толилуреидо)-бифенил-3-карбоновая кислота			H	12.61 ^d	439
236	3'-(3-(4-фторфенил)уреидо)-4'-феноксибифенил-3-карбоновая кислота			H	12.48 ^d	443
238	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-5-хлор-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			5-Cl	14.31 ^d	529
239	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-5-хлор-3'-(3-м-толилуреидо)-бифенил-3-карбоновая кислота			5-Cl	14.38 ^d	529
240	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-5-хлор-3'-(3-(4-цианофенил)уреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			5-Cl	14.20 ^d	540

241	4'-(2- <i>premet</i> - бутилфенокси)-5- хлор-3'-(3-(4- (трифторметил)- фенил)уреидо)- бифенил-3- карбоновая кислота			5-Cl	14.43 ^d	583
242	4'-(4- хлорфенокси)-3'- (3-(2-хлорфенил)- уреидо)бифенил-3- карбоновая кислота			H	13.14 ^d	493
243	4'-(4- хлорфенокси)-3'- (3-(4- (трифторметокси)- фенил)уреидо)- бифенил-3- карбоновая кислота			H	13.12 ^d	543
244	4'-(3- хлорфенокси)-3'- (3-о-толилуреидо)- бифенил-3- карбоновая кислота			H	12.86 ^d	473
245	4'-(3- хлорфенокси)-3'- (3-п-толилуреидо)- бифенил-3- карбоновая кислота			H	12.92 ^d	473
246	4'-(2- <i>premet</i> - бутилфенокси)-5- хлор-3'-(3-п- толил- уреидо)бифенил-3- карбоновая кислота			5-Cl	14.15 ^d	529

247	4'-(2,6-дихлорфенокси)-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			H	12.59 ^d	507
248	4'-(4-хлорфенокси)-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			H	12.85 ^d	473
249	4'-(4-хлорфенокси)-3'-(3-м-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			H	12.91 ^d	473
250	5-хлор-4'-фенокси-3'-(3-(2-(трифторметил)-фенил)уреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			5-Cl	13.08 ^d	527
251	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-5-фтор-3'-(3-м-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			5-F	13.63 ^d	514
252	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-5-фтор-3'-(3-п-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			5-F	13.62 ^d	514
253	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-5-фторбифенил-3-карбоновая кислота			5-F	13.69 ^d	534
254	4'-(2- <i>трет</i> -бутилфенокси)-5-фтор-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота			5-F	15.82 ^b	513

Примеры 255-266.

Ниже, в табл. 9, приводятся соединения, полученные из промежуточных бромидов (интермедиатов)

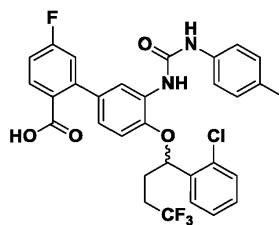
iv и соответствующей бороновой кислоты,

и соответствующей бороновой кислоты, $\text{B}(\text{OH})_2$, методом, описанным для получения 1 из 1С.

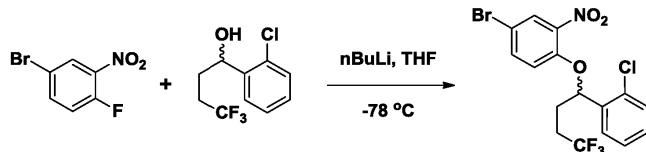
Таблица 9

Пр. No.	Название		R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) +
			(IV)	(I)		
255	4'-(2- <i>tert</i> -бутилфенокси)-4'-метокси-3'- (3- <i>п</i> -толилуреидо) бифенил-3-карбоновая кислота				13.09 ^d	525
256	4'-(2- <i>tert</i> - бутилфенокси)-3'- (3- <i>п</i> - толилуреидо)бифенил- 4- карбоновая кислота				13.37 ^d	495
257	4'-(2- <i>tert</i> -бутилфенокси)-3-хлор-3'- (3- <i>п</i> - толилуреидо) бифенил-4- карбоновая кислота				13.47 ^d	529
258	4'-(2- <i>tert</i> - бутилфенокси)- -3-метокси-3'- (3- <i>п</i> - толилуреидо) бифенил-4- карбоновая кислота				13.18 ^d	525
259	3'-(2- хлорфенил)уреидо) -4'-(2-(трифторметил) фенокси) бифенил-3- карбоновая кислота				12.64 ^d	527
260	5-хлор-4'-(2- хлорфенокси) -3'-(3-(4- (трифторметокси) фенил)уреидо)бифенил-3- карбоновая кислота				13.71 ^d	577
261	4'-(2- <i>tert</i> - бутилфенокси) -6-фтор-3'- (4-(трифторметокси) фенил)уреидо)бифенил-3- карбоновая кислота				13.61 ^d	583
262	4'-(2- <i>tert</i> - бутилфенокси)-5-хлор- 3'-(3-(4-(трифтор- метокси)фенил)уреидо) бифенил-3- карбоновая кислота				14.55 ^d	599
263	4'-(2- <i>tert</i> - бутилфенокси)-6- метокси-3'- (3-(4- (трифторметокси) фенил)уреидо)бифенил- 3- карбоновая кислота				13.35 ^d	595
265	4'-(2- <i>tert</i> - бутилфенокси) -3'-3-(4- (трифторметокси) фенил)уреидо)бифенил -4- карбоновая кислота				13.38 ^d	565
266	5-(4-(2- <i>tert</i> - бутилфенокси)-3-(3-(4- (трифторметокси) фенил)уреидо)фенил) никотиновая кислота					

Пример 267. 4'-(1-(2-Хлорфенил)-4,4,4-трифторбутокси)-5-фтор-3'-(3-(п-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



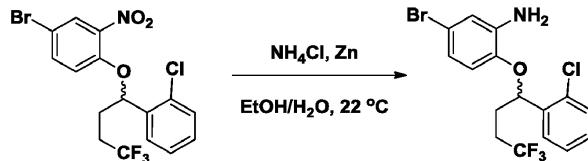
267A. 4-Бром-1-(1-(2-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутокси)-2-нитробензол



267A

К раствору 1-(2-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутан-1-ола (0.529 г, 2.216 ммоль) в THF (17.05 мл) при -78°C в атмосфере инертного газа прибавили $n\text{-BuLi}$ (0.886 мл, 2.216 ммоль). Через 20 мин прибавили раствор 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (0.375 г, 1.705 ммоль) в 5 мл THF и баню отставляли. Перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли воду и EtOAc . Органический слой отделяли, а водный слой промывали (2×20 мл) EtOAc . Органические вытяжки объединяли, промывали водой и рассолом, затем сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования получали темное масло. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM и очищали фляш-хроматографией (SiO_2 , от 0% EtOAc /гексан до 30% EtOAc /гексан, колонка 40 г, 40 мл/мин, 20 мин градиент, контроль при 254 нм). Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме, получали 4-бром-1-(1-(2-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутокси)-2-нитробензол (0.715 г, 1.614 ммоль, выход 95%) в виде масла бледно-желтого цвета. HPLC $R_t=3.198$ мин^c. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ- d) δ 7.95 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.61 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.84-5.64 (m, 1H), 2.49-2.31 (m, 2H), 2.31-2.16 (m, 2H).

267B. 5-Бром-2-(1-(2-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутокси)анилин

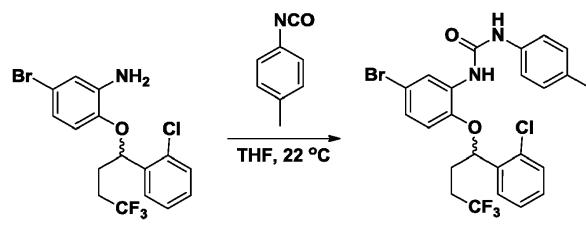


267A

267B

К раствору 4-бром-1-(1-(2-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутокси)-2-нитробензола (267A) (0.715 г, 1.630 ммоль) в EtOH (7.41 мл) прибавляли хлорид аммония (0.872 г, 16.30 ммоль) и воду (0.741 мл). Добавляли цинк (1.066 г, 16.30 ммоль) и смесь перемешивали 10 мин. К суспензии добавляли 40 мл DCM, а затем фильтровали через слой целита (CELITE®). Слои двухфазной смеси разделяли и органические вытяжки объединяли, промывали водой и рассолом, затем сушили безводным сульфатом натрия, получали 267B (0.6г, 90%). HPLC $R_t=3.026$ мин^c. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ- d) δ 7.44-7.30 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.82 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J=8.6, 2.2$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.57 (dd, $J=7.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.93 (br. s., 2H), 2.50-2.08 (m, 4H).

267C. 1-(5-Бром-2-(1-(2-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутокси)фенил)-3-(п-толил)мочевина



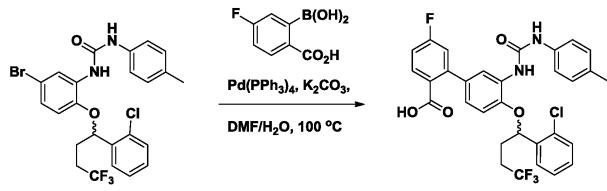
267B

267C

5-Бром-2-(1-(2-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутокси)анилин (267B) (0.3 г, 0.734 ммоль) растворяли в THF (1.835 мл) и добавляли 1-изоцианато-4-метилбензол (0.092 мл, 0.734 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель отгоняли и остаток растирали с DCM и отфильтровывали, получали 1-(5-бром-2-(1-(2-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутокси)фенил)-3-(п-толил)мочевину (0.340 г, 0.628 ммоль, выход 85%) в виде твердого вещества белого цвета. Продукт использовали без дополнительной очистки.

тельной обработки. HPLC R_t =3.263 мин^c.

267. 4'-(1-(2-Хлорфенил)-4,4,4-трифторбутокси)-5-фтор-3'-(3-(п-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



1-(5-Бром-2-(1-(2-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутокси)фенил)-3-(п-толил)мочевину (267C) (0.050 г, 0.092 ммоль), карбонат калия (0.064 г, 0.461 ммоль) и 2-бороно-4-фторбензойную кислоту (0.022 г, 0.120 ммоль) суспендировали в смеси DMF (0.8 мл) и воды (0.115 мл). Суспензию дегазировали в течение 10 мин, пропуская аргон через растворитель. Затем к дегазированной смеси добавляли тетракис(трифенилfosфин)палладий(0) (0.021 г, 0.018 ммоль). Реактор (виалу) продували аргоном и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и раствор фильтровали.

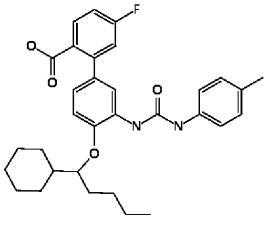
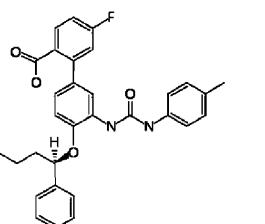
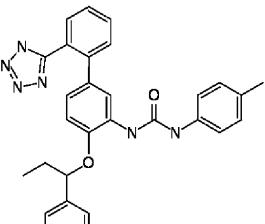
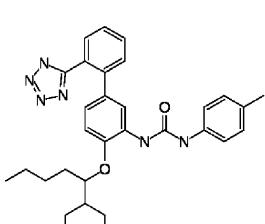
Сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, гранулы (неподвижная фаза) 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, неподвижная фаза гранулы 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-100% В в течение 15 мин, затем 5 мин выдерживали при 100% В; скорость потока 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на роторном испарителе (центробежного типа). Продукт дополнительно очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, неподвижная фаза гранулы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, неподвижная фаза гранулы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0.05% TFA; градиент: 35-75% В за 25 мин, затем выдерживание в течение 15 мин при 75% В; скорость потока 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на роторном испарителе, получали 4'-(1-(2-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутокси)-5-фтор-3'-(3-(п-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (8.2 мг, 0.014 ммоль, выход 15%). HPLC R_f =1.87 мин^j. MS (ES): m/z=601.0 [M+H]⁺.

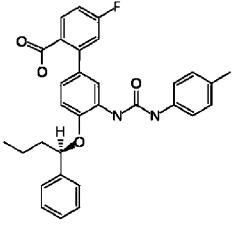
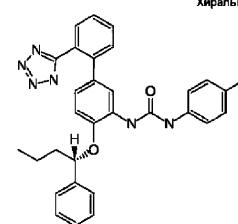
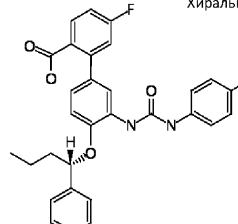
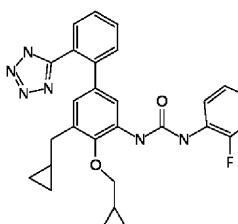
Примеры 268-331.

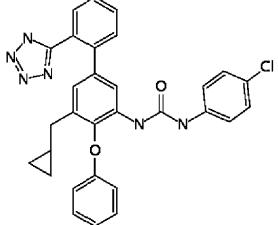
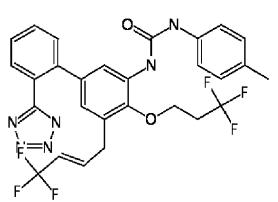
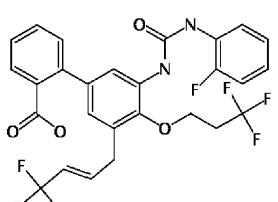
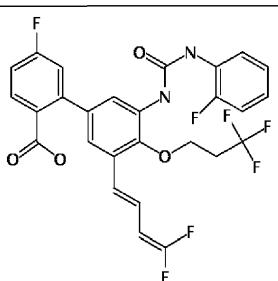
Применяя вышеописанные методы, получали другие соединения по изобретению, приведенные ниже, в табл. 10. Соединения 276 и 314 показаны в отдельных примерах и не включены в таблицу.

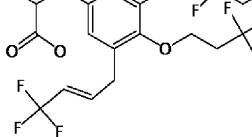
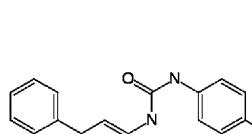
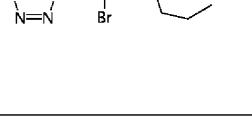
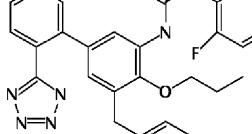
Таблица 10

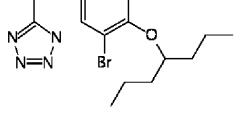
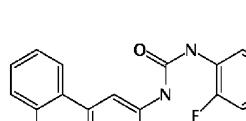
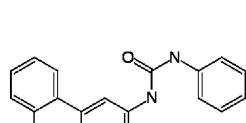
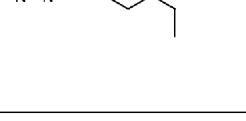
Пр. No.	Структура	HPLC T _r	(M+H) ⁺
268		1.68 ^j	499

269		2.17 ^j	533
270		1.78 ^j	513
271		1.68 ^j	505
272		2.11 ^j	539

273		Хирильное	1.80 ^j	519
274		Хирильное	2.46 ^j	519
275		Хирильное	1.77 ^j	513
277			1.99 ^j	517.2

278		1.91 ^v	535.2
279		2.76 ^r	591
280		4.83 ^l	551.3
281		4.96 ^l	569.3

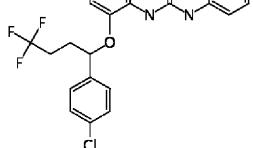
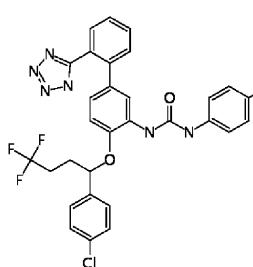
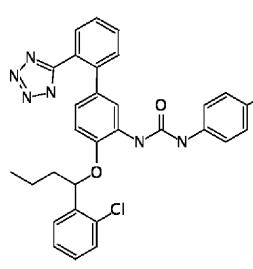
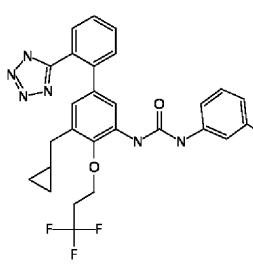
282		2.91 ^r	589.3
283		2.75 ^r	507
284		4.75 ^l	501.1
285		4.85 ^l	497.2

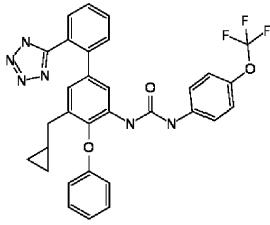
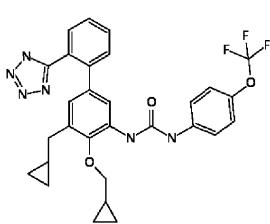
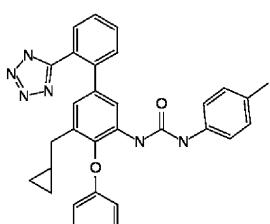
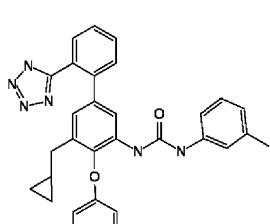
286		4.97 ^l	563.1
287		4.86 ^l	567.1
288		4.93 ^l	503.1
289		4.95 ^l	503.2

294		1.55 ^l	453
295		4.34 ^l	433.3
296		4.83 ^l	551.4
298		4.82 ^l	547.3

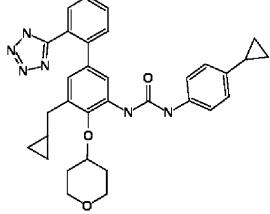
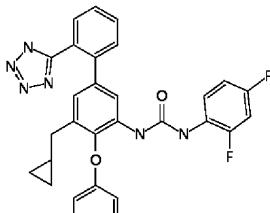
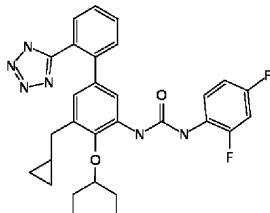
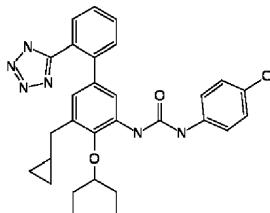
299		4.88 ^l	559.5
300		2.40 ^j	551.0
301		2.39 ^j	534.1
302		1.77 ^j	585

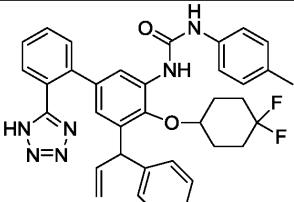
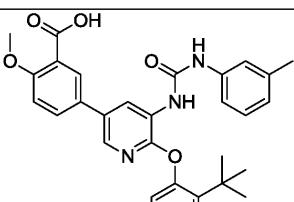
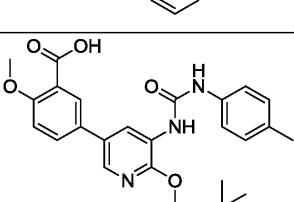
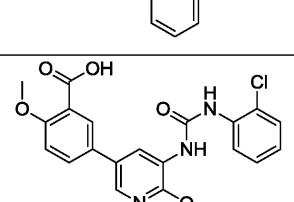
307		1.58 ^j	584
308		1.91 ^j	553
309		1.77 ^j	567
310		1.79 ^j	573

311		1.91 ^j	601
312		1.90 ^j	607
313		1.90 ^j	553
315		1.91 ^v	537

320		1.97 ^v	587.2
321		1.93 ^v	565.2
322		1.92 ^v	517.2
323		1.91 ^v	517.2

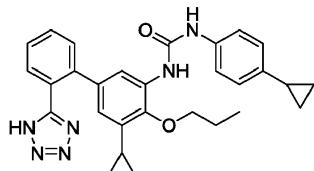
324		1.89 ^v	495.2
325		1.90 ^v	495.2
326		1.10 ^v	525.4
327		1.91 ^v	515.2

328		1.67 ^v	551.3
329		1.96 ^v	537.2 (M-H) ⁻
330		1.85 ^v	545.2
331		1.62 ^v	545.2

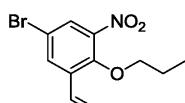
332		1.03 ^k	496
333		1.85 ^j	621
334		4.70 ^l	526
335		4.69 ^l	526
336		4.71 ^l	546

337		5.16 ^l	530
338		4.47 ^l	440
339		4.11 ^l	441

Пример 276. 1-(5-Циклопропил-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-циклопропилфенил)мочевина



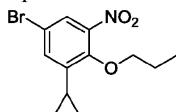
276A. 5-Бром-1-нитро-2-пропокси-3-винилбензол



276A

К раствору иодида метилтрифенилfosфона (9.86 г, 24.39 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) при *rt* прибавили бис-(trimетилсилил)амид натрия (50.8 мл, 50.8 ммоль). Перемешивали 3 ч при *rt*, затем при -78°C прибавляли раствор 5-бром-2-гидрокси-3-нитробензальдегида (5 г, 20.32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при *rt*. Добавляли 1-иодпропан (2.180 мл, 22.36 ммоль) и оставляли перемешиваться при *rt* в течение ночи. Растворитель упаривали. Добавляли DMF (20 мл), 1-иодпропан (2.180 мл, 22.36 ммоль) и карбонат калия (4.21 г, 30.5 ммоль). Перемешивали 7 ч, реакционную смесь охлаждали до *rt*, затем добавляли ("гасили" реакцию) H₂O и добавляли эфир. Отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали эфиром (2X). Органические вытяжки объединяли, промывали рассолом (1X), водой (2X), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получали твердое вещество оранжевого цвета. Сырой продукт растворяли в минимальном количестве CH₂Cl₂ и хроматографировали. Очисткой сырого продукта хроматографией на силикагеле с применением системы ISCO (колонка 80 г, 60 мл/мин, 0-20% EtOAc в гексане в течение 20 мин, *t_r*=12 мин) получали титульное соединение (2.17 г, 7.51 ммоль, выход 36.9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

276B. 5-Бром-1-циклопропил-3-нитро-2-пропоксибензол

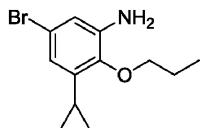


276B

К гидроксиду калия (9.20 г, 164 ммоль) в смеси эфира (29.1 мл) и воды (14.56 мл) при охлаждении

льдом маленькими порциями добавляли 1-метил-1-нитрозомочевину (3.60 г, 35.0 ммоль). Полученную смесь желтого цвета перемешивали в течение 15 мин при 0°C. Et₂O слой переносили в тefлоновую пипетку в тefлоновую колбу Эрленмейера, содержащую KOH в количестве, достаточном для того, чтобы покрыть дно колбы. Затем смесь добавляли к раствору 276A (0.500 г, 1.748 ммоль) и ацетата палладия(II) (0.020 г, 0.087 ммоль) в дихлорметане (14.56 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, фильтровали через слой целита и целит промывали CH₂Cl₂. Растворитель упаривали. NMR подтвердил, что получено титульное соединение (525 мг, 1.662 ммоль, выход 95%) в виде твердого вещества чисто желтого цвета.

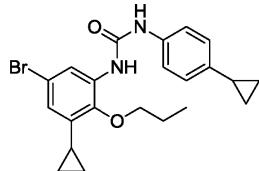
276C. 5-Бром-3-циклогексил-2-пропоксианилин



276C

К раствору хлорида аммония (0.561 г, 10.49 ммоль) в воде (1.046 мл) прибавляли этанол (7.32 мл). Реакционный сосуд (виалу) охлаждали до 0°C, затем помещали в него 942 мг цинковой стружки. К этой смеси в течение 5 мин добавили раствор 276B (0.525 г, 1.749 ммоль) в 1.9 мл этанола. Реакционную смесь оставляли доходить до *rt* при перемешивании в течение 2 ч, затем фильтровали через целит. Слой целита на фильтре промывали CH₂Cl₂. Фильтрат упаривали на две трети до одной трети объема, затем добавляли CH₂Cl₂ и воду. Слои разделяли. Органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получали желтое масло. Сырой продукт растворяли в минимальном количестве CH₂Cl₂ и хроматографировали. Очисткой сырого продукта хроматографией на силикагеле с применением системы ISCO (колонка 40 г, 40 мл/мин, 0-30% EtOAc в гексане за 17 мин, *t_r*=13.5 мин) получали титульное соединение (428 мг, 1.568 ммоль, выход 90%) в виде бесцветного остатка, который при стоянии становится коричневым. MS (ES): m/z=270.1 [M+H]⁺. HPLC *T_r*: 1.45^w.

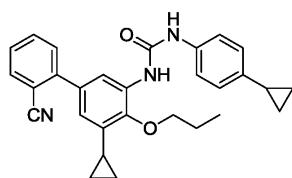
276D. 1-(5-Бром-3-циклогексил-2-пропоксифенил)-3-(4-циклогексилфенил)мочевина



276D

К раствору 276C (50 мг, 0.185 ммоль) в тетрагидрофуране (375 мкл) прибавляли 1-циклогексил-4-изоцианатобензол (88 мг, 0.555 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 35°C в течение 2 ч, затем оставляли охлаждаться до *rt*, добавляли воду и экстрагировали EtOAc (2X). Органические вытяжки сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получали твердое вещество белого цвета. Сырой продукт растворяли в минимальном количестве CH₂Cl₂ и хроматографировали. Очисткой сырого продукта хроматографией на силикагеле с применением системы ISCO (колонка 24 г, 35 мл/мин, 0-20% EtOAc в гексане в течение 25 мин, *t_r*=20 мин) получали титульное соединение (61 мг, 0.141 ммоль, выход 76%) в виде твердого вещества белого цвета. MS (ES): m/z=429.5 [M+H]⁺. HPLC *T_r*: 1.75^w.

276E. 1-(2'-Циано-5-циклогексил-4-пропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-циклогексилфенил)мочевина

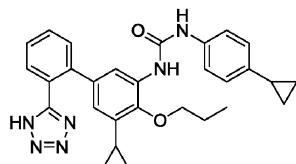


276E

К раствору 276D (35.7 мг, 0.083 ммоль) в диоксане (831 мкл) прибавляли 2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)бензонитрил (23.25 мг, 0.108 ммоль) и двухосновный фосфат калия (43.4 мг, 0.249 ммоль). Смесь дегазировали током азота в течение 5 мин. Затем добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3.40 мг, 4.16 мкмоль) и дегазировали (продували азотом) еще в течение 5 мин. Затем виалу герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение 17 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до *rt*, затем прибавляли EtOAc и H₂O. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2X). Органические вытяжки объединяли, сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получали сырой продукт в виде масла бурого (коричневого) цвета. Сырой продукт растворяли в минимальном количестве CH₂Cl₂ и хроматографировали. Очисткой сырого продукта хроматографией на силикагеле с применением системы

ISCO (колонка 24 г, 35 мл/мин, 0-30% EtOAc в гексане в течение 25 мин, $t_r=17$ мин) получали титульное соединение (13.9 мг, 0.029 ммоль, выход 35.2%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ES): $m/z=452.3$ [M+H]⁺. HPLC T_r : 1.70^w.

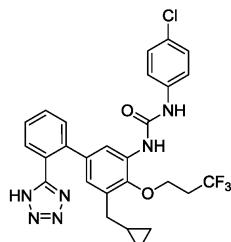
1-(5-Циклопропил-4-пропокси-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-циклопропилфенил)мочевина



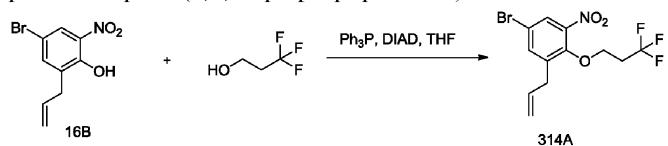
276

К раствору 276E (13.9 мг, 0.031 ммоль) в толуоле (123 мкл) прибавили азид трибутилолова (59.0 мкл, 0.215 ммоль) и нагревали при 105°C в течение 20 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до *rt*, затем концентрировали током N₂. Сырой продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, неподвижная фаза, гранулы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, гранулы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-100% B за 25 мин, затем 5 мин при 100% B; скорость потока 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на роторном испарителе. Продукт дополнительно очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, неподвижная фаза, гранулы 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, гранулы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-60% B за 25 мин, затем 10 мин при 65% B; скорость потока 20 мл/мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и сушили на роторном испарителе, получали титульное соединение (0.6 мг, выход 4%). MS (ES): $m/z=495.2$ [M+H]⁺. HPLC T_r : 1.29^w.

Пример 314. 1-(4-Хлорфенил)-3-(5-(циклопропилметил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-4-(3,3,3-трифторметилпропокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина



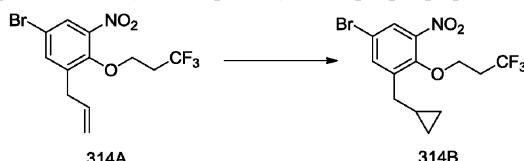
314A. 1-Алил-5-бром-3-нитро-2-(3,3,3-трифторметилпропокси)бензоль



К раствору соединения 16B (1 г, 3.87 ммоль) и 3,3,3-трифторметилпропан-1-ола (0.663 г, 5.81 ммоль) в THF (3 мл) прибавляли трифенилfosфин (1.525 г, 5.81 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (1.130 мл, 5.81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, упаривали и остаток очищали хроматографией на колонке (80 г, элюировали раствором от 0 до 50% EtOAc в гексане в течение 25 мин, получали 314A (0.995 г, 2.81 ммоль, выход 72.5%).

¹H NMR (400 MHz, метанол-*d*₄) δ 7.93 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.00 (ddt, *J*=16.9, 10.3, 6.4 Hz, 1H), 5.29-5.06 (m, 2H), 4.35-4.09 (m, 2H), 3.63-3.40 (m, 2H), 2.73 (qt, *J*=10.9, 6.1 Hz, 2H)

314B. 5-Бром-1-(циклопропилметил)-3-нитро-2-(3,3,3-трифторметилпропокси)бензоль



К раствору 314A (0.5 г, 1.412 ммоль) и PdOAc₂ (0.079 г, 0.353 ммоль) в диэтиловом эфире (15 мл) при 0°C прибавляли раствор диазометана в диэтиловом эфире, который получали, осторожно прибавляя N-нитрозо-N-метилмочевину (1.747 г, 16.94 ммоль) в раствор, содержащий 40% KOH (792 мг, 14.12 ммоль) в диэтиловом эфире (15 мл), при -10°C (баня-лед с солью). Спектр ¹H NMR аликвоты, снятый через 30 мин, показал, что реакция прошла. За ходом реакции следили также по TLC. К реакционной

смеси прибавляли 20% водный раствор уксусной кислоты, дважды экстрагировали этилацетатом, органические вытяжки промывали рассолом, сушили Na_2SO_4 , упаривали, получали 314В (450 мг, 1.222 ммоль, выход 87%) в виде жидкого вещества бледно-желтого цвета.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.61 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.97 (m, 1H), 0.63 (m, 2H); 0.26 (m, 2H) Соединение 314 можно получать из соединения 314В способами, описанными в примере 16. MS (ES); m/z=558.2 [M+H]⁺. HPLC T_r : 1.95^v мин.

Исследование биологической активности.

Соединения, приведенные в качестве примеров, проверяли на ингибиование IDO активности. Методики и результаты экспериментов приведены ниже.

Анализ IDO на кинуренин с использованием человеческих клеток IDO1/HEK293.

Человеческие клетки IDO1/HEK293 засевали при плотности 10000 клеток на 50 мкл в лунке на среду RPMI/не содержащую фенола красного, которая включает 10% FBS, в 384-луночном планшете для тканевых культур с черными стенками и прозрачным дном (Matrix Technologies LLC). Затем в каждую лунку добавляли 125 нл раствора с определенной концентрацией соединения, используя автоматизированную систему дозирования жидкостей ECHO. Клетки инкубировали 20 ч при температуре в термостате 37°C с 5% CO_2 .

Реакцию с соединением прекращали, добавляя трихлоруксусную кислоту (Sigma-Aldrich) до конечной концентрации 0.2%. Планшет с клетками инкубировали при 50°C еще в течение 30 мин. В новом 384-луночном планшете с прозрачным дном смешивали равные объемы супернатанта (20 мкл) и 0.2% (вес./об.) раствора реагента Эрлиха (4-диметиламинобензальдегида, Sigma-Aldrich) в ледяной уксусной кислоте. Затем этот планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Оптическую плотность считывали при длине волны 490 нм на планшет-ридере EnVision.

Значения IC_{50} для соединений рассчитывали, используя значение, полученное в результате стандартной обработки с помощью 500 нМ эталона, как 100%-ное ингибиование, а результат обработки DMSO в отсутствие соединения - как ингибиование 0%.

Реагенты: клетки Hela (ATCC, CCL-2).

IFNg (R&D, 28-IF-100) ресусспендировали с концентрацией 10 мкг/мл в PBS с 0.1% BSA 30% TCA.

Реагент Эрлиха (2% вес./об. раствор п-диметиламинобензальдегида в ледяной уксусной кислоте).

Набор для анализа пролиферации нерадиоактивных клеток в водном растворе CellTiter96TM Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay, MTS (Promega, Cat # G5430).

Линии клеток и условия культивирования.

Линии раковых клеток Hela получали от Американской коллекции типовых культур. Клетки хранили в не содержащей фенола красного среде RPMI1640 с высоким содержание глюкозы и L-глутамина (Invitrogen), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS; Invitrogen). Клеточные культуры инкубировали при 37°C, 5% CO_2 и влажности 100%.

Обработка клеток и анализ на кинуренин.

Клетки Hela засевали на 96-луночные планшеты (40000 клеток на лунку) и оставляли для адгезии на 5-6 ч. Затем к клеткам добавляли носитель (DMSO) или ингибитор IDO в максимальной дозе 30 мкМ (в 3-кратном разведении вплоть до 1.5 нМ). Для стимуляции экспрессии IDO к клеткам сразу же добавляли человеческий рекомбинантный IFN- γ (R&D, 28-IF-100) с конечной концентрацией 100 нг/мл. Затем обрабатываемые клетки инкубировали в течение 20 ч при 37°C. По окончании инкубирования, через 20 ч, реакцию прекращали, добавляя в каждую лунку 30% TCA. Планшеты инкубировали 30 мин при 50°C, чтобы гидролизовать N-формилкинуренин до кинуренина. Клетки центрифугировали 10 мин при 2400 об/мин 100 мкл супернатанта переносили в новые 96-луночные плоскодонные планшеты и смешивали со 100 мкл реагента Эрлиха. Полученный раствор инкубировали 10 мин при RT. Оптическую плотность/поглощение при 490 нм считывали на планшет-ридере SpectraMax 384 (Molecular Devices).

Результаты анализов IDO в приведенной ниже таблице.

№ примера	HEK человека IDO-1 (IC50, мкМ)	Ингибиование кинуренина в LE группе (IC50, мкМ)	HeLa кинуренин (IC50, мкМ)
1	6.18		2.42
2	0.56	0.07	0.06
3		4.81	3.38
4			0.03
5	1.83	1.01	0.12
6			0.73
7	0.75	0.32	0.11
8	0.03	0.01	
9		0.03	
10		0.72	
11		0.16	
12		0.82	
13		0.03	
14		0.60	
15		0.38	
16	0.03	0.03	
17		0.20	
18		0.31	
19	0.03	0.02	
20		0.17	
21		0.15	
22	5.92E-03	0.02	
23		0.13	
24		0.08	

25		0.16	
26		0.65	
27		0.85	
28		0.25	
29	0.03	0.03	
30	0.02	9.95E-03	
31	0.02	0.04	
32	0.01	9.47E-03	
33		0.11	
34		0.17	
35		0.10	
36	0.02	0.03	
37		0.13	
38		0.21	
39		0.05	
40		0.13	
41			0.43
42	0.62	0.34	0.09
43		10.00	0.44
44			0.49
45		0.39	0.15
46	0.54	0.32	0.05
47			0.54
48			1.23

49		2.63	0.59
50			0.90
51			0.83
52			1.27
53			2.18
54		2.54	0.51
55			0.11
56			0.13
57		0.39	0.13
58		0.77	0.24
59			0.88
60		1.15	0.31
61			0.31
62		0.53	0.14
63	1.60	1.61	0.39
64		0.64	0.18
65		0.63	0.20
66		1.59	0.82
67			0.58
68			0.49
69	6.19		2.09
70			0.39
71			0.18
72			0.38

73	2.97	1.57	0.84
74		0.52	0.40
75		0.55	0.37
76		2.04	0.60
77	2.33	0.78	0.33
78			0.08
79	0.42	0.13	0.06
80			0.13
81		0.32	0.13
82			0.84
83		1.19	0.21
84			0.16
85			0.11
86			0.23
87			0.28
88			0.13
89			0.12
90			0.26
91			0.25
92			0.24
93			0.62
94		3.06	0.17
95			0.26
96			0.18

97			
98			0.16
99			0.22
100			0.47
101			1.01
102			0.22
103	1.31	0.47	0.09
104			0.10
105			0.37
106			0.47
107			0.32
108			0.72
109			0.60
110		2.05	0.13
111		0.43	0.18
112		1.05	0.37
113	1.66	0.88	0.69
114	0.12	0.10	0.02
115	0.24	0.20	0.05
116	0.79	0.78	0.10
117			
118		1.06	0.92
119			0.78
120	0.26	0.43	0.08

121		0.39	0.11
122	0.66	0.25	0.08
123	0.68	0.73	0.16
124		0.82	0.14
125		0.73	0.17
126		0.76	0.19
127	3.29	2.43	0.49
128		0.25	0.04
129	0.29	0.30	0.07
130		0.48	0.12
131	0.77	0.77	0.16
132		1.46	0.99
133		1.83	0.59
134			1.39
135	5.17		2.24
136	0.07	0.14	0.02
137			2.43
138		2.34	0.39
139		2.64	0.68
140		3.85	0.97
141	0.42	0.33	0.05
142	0.38	0.16	0.04
143	0.53	0.20	0.05
144		0.51	0.15

145	1.59	0.79	0.28
146		0.58	0.27
147		1.32	0.46
148	2.42	0.49	0.26
149		2.05	0.53
150		7.19	0.71
151	1.12	0.30	0.06
152	0.45	0.29	0.05
153	0.92	0.53	0.04
154		0.54	0.14
155			0.45
156		0.68	0.64
157		3.68	2.12
158		4.06	0.86
159		3.47	0.87
160			1.32
161		0.24	0.05
162		2.24	1.25
163		0.47	0.16
164		0.33	0.28
165		0.46	0.39
166		3.63	1.30
167		3.81	1.67
168		0.66	0.24

169		2.34	0.66
170		2.23	0.81
171		0.31	0.09
172		1.92	1.28
173		3.07	1.63
174		0.32	0.28
175		2.58	1.48
176		0.28	0.09
177		0.42	0.20
178		1.74	0.89
179			0.21
180		0.27	0.15
181		0.74	0.09
182			1.05
183			0.69
184			1.10
185		0.68	0.16
186			1.13
187		2.33	0.86
188		1.83	0.87
189		1.24	0.36
190		0.45	0.17
191		1.21	0.34
192		1.44	0.37

193		1.16	0.25
194			
195		1.86	
196			
197		0.20	
198		1.49	
199		0.09	
200			1.52
201		8.15	0.78
202			1.69
203			0.50
204			1.25
205			0.85
206		3.35	0.85
207			1.23
208			
209			1.74
210			1.54
211			1.63
212			1.07
213		2.56	0.93
214			0.15
215		1.83	0.30
216			1.09

217			1.25
218			0.65
219			
220			0.93
221			1.01
222			1.63
223	7.50		2.64
224	7.50		1.02
225	7.65	2.90	0.57
226	9.19		0.79
227		10.00	0.93
228	null		0.42
229	7.50		1.89
230	7.50		1.81
231			0.72
232	7.50		1.80
233	7.50		2.89
234			1.85
235			1.43
236			
237			0.80
238		10.00	0.44
239			1.02
240			0.54

241			1.04
242			1.15
243			1.82
244			0.84
245	6.58	2.25	0.25
246		3.94	0.70
247			1.34
248			1.49
249			2.55
250			1.06
251			0.74
252			0.66
253			1.10
254	1.62	1.16	0.35
255			0.37
256			0.31
257		1.25	0.44
258			2.25
259			2.21
260			5.59
261			0.42
262			4.56
263			
264			0.58

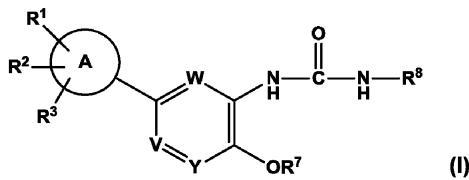
265			3.46
266		2.15	
267		0.39	
268		0.69	
269		1.10	
270		0.02	
271		0.03	
272		0.10	
273		0.04	
274		3.51	
275		1.74	
276		0.69	
277		0.03	
278		0.04	
279		0.65	
280		0.19	
281		0.82	
282		1.38	
283	0.06	0.03	
284	6.49E-03	5.56E-03	
285		0.14	
286		0.47	
287	4.49E-03	3.25E-03	
288	0.02	7.26E-03	

289	0.05	9.83E-03	
290		1.49	
291		0.73	
292		3.35	
293		4.88	
294		0.52	
295		0.05	
296			
297	0.09	0.05	
298	0.03	0.03	
299		0.10	
300		0.14	
301		0.21	
302		0.10	
303		0.16	
304		0.14	
305		0.82	
306		5.45	
307		0.04	
308		0.86	
309		0.09	
310		1.72	
311		0.20	
312		0.08	

313	0.61	0.09	
314		2.36	
315		0.08	
316	0.04	0.04	
317		0.33	
318		0.32	
319	0.09	0.05	
320		0.22	
321	0.03	0.01	
322		0.46	
323	0.06	0.04	
324		1.07	
325		2.97	
326		0.13	
327		0.31	
328		0.13	
329		1.66	
330		0.29	
331		0.81	0.52
332		0.18	
333		1.48	1.03
334		16.67	0.38
335			0.34
336		1.11	0.76
337	7.50		2.26
338			87.93
339	6.18		2.42

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где W обозначает CR^4 ,

V обозначает CH ;

Y обозначает CR^6 ;

Ⓐ обозначает фенил, замещенный радикалами R^1 , R^2 , R^3 , или пиридин-3-ил, замещенный карбокси;

R^1 обозначает H, COOH, мезилкарбамоил, трифтормульфониламино;

R^2 обозначает H, хлор, фтор, трифторметил, C_1 - C_2 -алкокси, тетразол-5-ил;

R^3 обозначает H, MeO;

R^4 обозначает H, Me;

R^6 обозначает H, бром, 1-фенилпроп-2-енил, пропил, бензил, бут-2-енил, 4,4,4-трифтормубут-1-енил, 4,4,4-трифтормубут-2-енил, 4,4-дифтормубта-1,3-диенил, 4,4,4-дифтормубтил, 3-фенилпроп-2-енил, 3-фенилпропил, циклопропилметил, пентил, пент-2-енил;

R^7 обозначает фенил, возможно замещенный 1-2 радикалами, выбранными из хлора, фтора, C_1 - C_4 -алкила, метокси, трифторметила, циклопропила, пропаргила; C_3 - C_7 -алкила, бензила, нафтила, 1,2,3,4-тетрагидрофен-5-ила, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидрофен-5-ила, индан-4-ила, циклогексила, необязательно замещенного метилом или двумя атомами фтора, 2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-7-ила, циклопропилметила, 3,3,3-трифтормопропила, 1-фенил-4,4,4-трифтормубтила, необязательно замещенного в кольце атомом хлора, 1-(o-хлорфенил)бутила, 1-циклогексилпентила, 3-(морфолин-4-ил)-1-фенилпропила, 1-фенил C_3 - C_5 -алкила, тетрагидропиран-4-ила;

R^8 обозначает фенил, возможно замещенный 1-2 радикалами, выбранными из брома, хлора, фтора, циано, C_1 - C_4 -алкила, трифторметила, трифторметокси, метокси, дифторметокси, диметиламино, циклопропила; C_2 - C_4 -алкила, пропаргила, циклогексила, индан-5-ила,

и/или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1,

где W обозначает CR^4 ;

V обозначает CH ;

Y обозначает CR^6 ;

R^4 обозначает H;

R^6 обозначает H, бром, пропил, бут-2-енил, 4,4,4-трифтормубут-1-енил, 4,4,4-трифтормубут-2-енил, 4,4-дифтормубта-1,3-диенил, 4,4,4-дифтормубтил, циклопропил, циклопропилметил, пентил, пент-2-енил, и/или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, где Ⓐ обозначает фенил, замещенный R^1 , R^2 , R^3 , и/или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1,

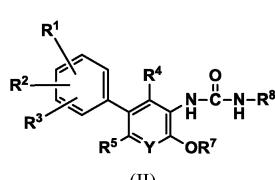
где R^1 обозначает COOH;

R^2 обозначает H, хлор, фтор, трифторметил, C_1 - C_2 -алкокси;

R^3 обозначает H или MeO,

и/или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение формулы (II)



где Y обозначает CR^6 ;

R^1 обозначает COOH, мезилкарбамоил, трифтормульфониламино;

R^2 обозначает H, трифторметил, C_1 - C_2 -алкокси;

R^3 обозначает H, MeO;

R^4 обозначает H;

R^5 обозначает H;

R^6 обозначает H, 1-фенилпроп-2-енил, пропил, бензил, бут-2-енил, 4,4,4-трифтторбут-1-енил, 4,4,4-трифтторбут-2-енил, 4,4-дифторбута-1,3-диенил, 4,4,4-дифторбутил, 3-фенилпроп-2-енил, 3-фенилпропил, циклопропил, циклопропилметил, пентил, пент-2-енил;

R^7 выбран из фенила, возможно замещенного 1-2 радикалами, выбранными из хлора, фтора, C_1 - C_4 -алкила, метокси, трифторметила, циклопропила, пропаргила; C_3 - C_7 -алкила, бензила, нафтила, 1,2,3,4-тетрагидрофен-5-ила, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидрофен-5-ила, индан-4-ила, циклогексила, необязательно замещенного метилом или двумя атомами фтора, 2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-7-ила, циклопропилметила, 3,3,3-трифторметила, 1-фенил-4,4,4-трифторметила, необязательно замещенного в кольце атомом хлора, 1-(о-хлорфенил)бутила, 1-циклогексилпентила, 3-(морфолин-4-ил)-1-фенилпропила, 1-фенил C_3 - C_5 -алкила, тетрагидропиран-4-ила;

R^8 обозначает фенил, возможно замещенный 1-2 радикалами, выбранными из брома, хлора, фтора, циано, C_1 - C_4 -алкила, трифторметила, трифторметокси, метокси, дифторметокси, диметиламино, циклопропила; C_2 - C_4 -алкила, пропаргила, циклогексила, индан-5-ила,

и/или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

6. Соединение по п.5,

где R^1 обозначает COOH;

R^2 обозначает H или CH_3O ;

R^3 обозначает H или CH_3O ,

и/или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений по любому из пп.1-6 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

8. Применение соединения по любому из пп.1-6 для лечения онкологического заболевания (рака), вирусных инфекций, депрессии, отторжения трансплантата или аутоиммунного заболевания.

9. Применение по п.8, где указанное онкологическое заболевание (рак) выбрано из рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, рака яичника, рака шейки матки, рака почки, рака головы и шеи, лимфомы, лейкоза и меланомы.

10. Способ лечения онкологического заболевания (рака), вирусных инфекций, депрессии, отторжения трансплантата или аутоиммунного заболевания у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-6 и/или его фармацевтической соли.

11. Способ по п.10, дополнительно включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества антивирусного агента, химиотерапевтического агента, иммунодепрессанта, проведение лучевой терапии, введение противоопухолевой вакцины, антивирусной вакцины, проведение терапии цитокинами и/или введение ингибитора тирозинкиназы до введения, одновременно с введением или после введения соединения.

12. Способ ингибирования активности индоламин-2,3-диоксигеназы, включающий осуществление контакта указанной индоламин-2,3-диоксигеназы с соединением по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой солью.

