РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 760 373**(13) **C2**

(51) МПК

| | | | |
|---|---|---|---|
| *C07D 213/64* | (2006.01) | *C07D 498/04* | (2006.01) |
| *C07D 213/65* | (2006.01) | *A61K 31/4425* | (2006.01) |
| *C07D 239/34* | (2006.01) | *A61K 31/444* | (2006.01) |
| *C07D 241/18* | (2006.01) | *A61K 31/4709* | (2006.01) |
| *C07D 401/12* | (2006.01) | *A61K 31/4725* | (2006.01) |
| *C07D 401/14* | (2006.01) | *A61K 31/498* | (2006.01) |
| *C07D 405/14* | (2006.01) | *A61K 31/4985* | (2006.01) |
| *C07D 413/14* | (2006.01) | *A61K 31/506* | (2006.01) |
| *C07D 417/14* | (2006.01) | *A61K 31/535* | (2006.01) |
| *C07D 471/04* | (2006.01) | (см. продолжение) | |

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК

***C07D 213/64*** *(2021.08);* ***C07D 241/18*** *(2021.08);* ***C07D 401/12*** *(2021.08);* ***C07D 401/14*** *(2021.08);* ***C07D 405/14*** *(2021.08);* ***C07D 413/14*** *(2021.08);* ***C07D 417/14*** *(2021.08);* ***C07D 471/04*** *(2021.08);* ***C07D 498/04*** *(2021.08);* ***A61K 31/4425*** *(2021.08);* ***A61K 31/444*** *(2021.08);* ***A61K 31/4709*** *(2021.08);* ***A61K 31/4725*** *(2021.08);* ***A61K 31/498*** *(2021.08);* ***A61K 31/4985*** *(2021.08);* ***A61K 31/506*** *(2021.08);* ***A61K 31/535*** *(2021.08);* ***A61K 31/5355*** *(2021.08);* ***A61P 31/10*** *(2021.08)*

(21)(22) Заявка: **2018114077, 14.09.2016**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
**14.09.2016**

Дата регистрации:
**24.11.2021**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
**18.09.2015 JP 2015-185966**

(43) Дата публикации заявки: **18.10.2019** Бюл. № **29**

(45) Опубликовано: **24.11.2021** Бюл. № **33**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **18.04.2018**

(86) Заявка PCT:
**JP 2016/077029 (14.09.2016)**

(87) Публикация заявки PCT:
**WO 2017/047602 (23.03.2017)**

Адрес для переписки:
**129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"**

(72) Автор(ы):
**ВАТАНАБЕ Ацуси (JP),**
**САТО Юуки (JP),**
**ОГУРА Кейдзи (JP),**
**ТАЦУМИ Йосиюки (JP)**

(73) Патентообладатель(и):
**КАКЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP)**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 1996/029301 A1, 26.09.1996. WO 1996/036633 A1, 21.11.1996. RAN ZHAOJIN и др.: "Pyridine derivatives (VIII)", Chinese Journal of Pesticide Science, 2010, 12(3), стр.269-273. WO 2010/126895 A1, 04.11.2010. WO 2004/080972 A1, 23.09.2004. WO 2004/052280 A2, 24.06.2004. WO 2011/099764 A2, 18.08.2011. WO 2006/124692 A2, 23.11.2006. WO 2004/035564** (см. прод.)

(54) **БИАРИЛЬНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ И СОДЕРЖАЩЕЕ ЕГО ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО**

(57) Реферат:

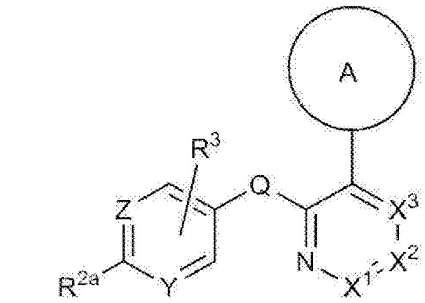
Настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I) или его фармакологически приемлемой соли, где Q представляет собой O, $X^1$ и $X^3$ представляют собой CH, $X_2$ представляет собой $CR^1$ или N, Y представляет собой CH или N, Z представляет собой $CR^{2b}$ или N, $R^1$ представляет собой атом водорода, атом галогена или $C_1$-$C_6$ алкильную группу, значения $R^{2a}$ и $R^{2b}$ указаны в п.1 или каждый из $R^{2a}$ и $R^{2b}$ представляет собой группу,



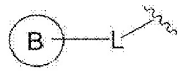
RU 2760373 C2

RU 2760373 C2

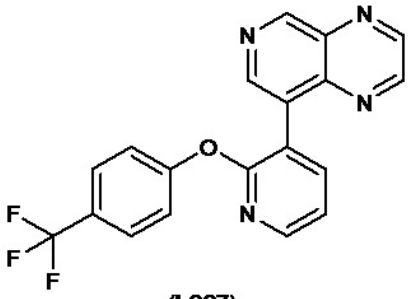
представленную формулой (I-A), где L представляет собой одинарную связь, -$(CH_2)_p$-, -$O(CH_2)_p$-, -$(CH_2)_pO$-, -$(CH_2)_pO(CH_2)_q$-, -$NR^c(CH_2)_p$- или -$(CH_2)_pNR^c$, где каждый из двух атомов водорода $(CH_2)_p$ и $(CH_2)_q$ необязательно замещен атомом галогена, p равен 1 или 2, q равен 1 или 2, $R^c$ представляет собой атом водорода или метильную группу, и кольцо B представляет собой фенил, имидазолил, триазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, оксадиазолил, пиридил или пиримидинил, соответственно, необязательно замещенный $C_1$-$C_4$ алкильной группой, при условии, что $R^{2a}$ и $R^{2b}$ одновременно не являются атомами водорода или, когда Z представляет собой $CR^{2b}$, $R^{2a}$ и $R^{2b}$ могут образовывать -$(CH_2)_r$-, где r равен 3, 4 или 5, необязательно замещенный атомом галогена, гидроксильной группой или оксогруппой, и $R^3$ представляет собой атом водорода, атом галогена, $C_1$-$C_6$ алкильную группу или $C_1$-$C_6$ галогеналкильную группу, кольцо A выбирают из группы, состоящей из формул, указанных в п.1, значения n, $R^4$, $R^{5a}$, $R^{5b}$, $R^{5c}$, $X^4$, $R^{6a}$ и $R^{6b}$ также указаны в п.1, или соединения (I-227). Также изобретение относится к лекарственному и противогрибковому средству, терапевтическому агенту на основе соединения формулы (I), применению соединения формулы (I) или средств и агентов на его основе, а также к способу предотвращения или лечения грибковых инфекций, поверхностного микоза или дерматофитного микоза. Технический результат: получены новые гетероциклические соединения, обладающие превосходной противогрибковой активностью. 7 н. и 13 з.п. ф-лы, 80 табл., 439 пр.




( I )




(I–A),




(I-227)

(51) МПК (продолжение)
***A61K 31/5355*** (2006.01)
***A61P 31/10*** (2006.01)

(56) (продолжение):
**A1, 29.04.2004. SANJIB DAS и др.: "Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel polycyclic heteroarene ethers as PDE10A inhibitors: Part II", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 24(15), 01.08.2014, c.3238-3242. SMITH, A. L. и др.: "Structure-Based Design of a Novel Series of Potent, Selective Inhibitors of the Class I Phosphatidylinositol 3-Kinases", Journal of Medicinal Chemistry, 55(11), 2012, c.5188-5219;. RU 2380365 C1, 27.01.2010.**

RU 2760373 C2

RU 2760373 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 760 373**(13) **C2**

(51) Int. Cl.

| | | | |
|---|---|---|---|
| *C07D 213/64* | (2006.01) | *C07D 498/04* | (2006.01) |
| *C07D 213/65* | (2006.01) | *A61K 31/4425* | (2006.01) |
| *C07D 239/34* | (2006.01) | *A61K 31/444* | (2006.01) |
| *C07D 241/18* | (2006.01) | *A61K 31/4709* | (2006.01) |
| *C07D 401/12* | (2006.01) | *A61K 31/4725* | (2006.01) |
| *C07D 401/14* | (2006.01) | *A61K 31/498* | (2006.01) |
| *C07D 405/14* | (2006.01) | *A61K 31/4985* | (2006.01) |
| *C07D 413/14* | (2006.01) | *A61K 31/506* | (2006.01) |
| *C07D 417/14* | (2006.01) | *A61K 31/535* | (2006.01) |
| *C07D 471/04* | (2006.01) | (to be continued) | |

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

***C07D 213/64*** *(2021.08);* ***C07D 241/18*** *(2021.08);* ***C07D 401/12*** *(2021.08);* ***C07D 401/14*** *(2021.08);* ***C07D 405/14*** *(2021.08);* ***C07D 413/14*** *(2021.08);* ***C07D 417/14*** *(2021.08);* ***C07D 471/04*** *(2021.08);* ***C07D 498/04*** *(2021.08);* ***A61K 31/4425*** *(2021.08);* ***A61K 31/444*** *(2021.08);* ***A61K 31/4709*** *(2021.08);* ***A61K 31/4725*** *(2021.08);* ***A61K 31/498*** *(2021.08);* ***A61K 31/4985*** *(2021.08);* ***A61K 31/506*** *(2021.08);* ***A61K 31/535*** *(2021.08);* ***A61K 31/5355*** *(2021.08);* ***A61P 31/10*** *(2021.08)*

(21)(22) Application: **2018114077, 14.09.2016**

(24) Effective date for property rights:
**14.09.2016**

Registration date:
**24.11.2021**

Priority:
(30) Convention priority:
**18.09.2015 JP 2015-185966**

(43) Application published: **18.10.2019** Bull. № **29**

(45) Date of publication: **24.11.2021** Bull. № **33**

(85) Commencement of national phase: **18.04.2018**

(86) PCT application:
**JP 2016/077029 (14.09.2016)**

(87) PCT publication:
**WO 2017/047602 (23.03.2017)**

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):
**WATANABE Atsushi (JP),**
**SATO Yuuki (JP),**
**OGURA Keiji (JP),**
**TATSUMI Yoshiyuki (JP)**

(73) Proprietor(s):
**KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)**

RU 2760373 C2

(54) **BIARYL DERIVATIVE AND DRUG CONTAINING IT**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceutics.

SUBSTANCE: present invention relates to a compound of the general formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt, where Q is O, $X^1$ and $X^3$ are CH, $X_2$ is $CR^1$ or N, Y is CH or N, Z is $CR^{2b}$ or N, R1 is a hydrogen atom, a halogen atom or $C_1$-$C_6$ alkyl group, values of $R^{2a}$ and $R^{2b}$ are specified in cl. 1, or each of $R^{2a}$ and $R^{2b}$ is a group represented by the formula (I-A), where L is a single bond, -$(CH_2)_p$-, -O$(CH_2)_p$-, -$(CH_2)_p$O-, -$(CH_2)_p$O$(CH_2)_q$-, -$NR^c(CH_2)_p$- or -$(CH_2)_pNR^c$, where each of two hydrogen atoms $(CH_2)_p$ and $(CH_2)_q$ is optionally substituted with a halogen atom, p is 1 or 2, q is 1 or 2, $R^c$ is a hydrogen

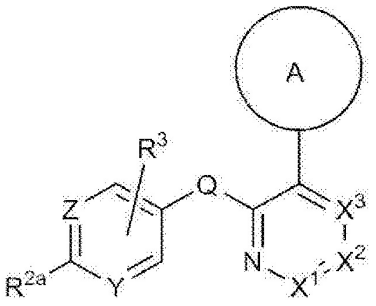


RU 2760373 C2

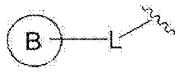
atom or a methyl group, and ring B is phenyl, imidazolyl, triazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, pyridyl or pyrimidinyl, respectively, optionally substituted with $C_1$-$C_4$ alkyl group, provided that $R^{2a}$ and $R^{2b}$ are not simultaneously hydrogen atoms or, when Z is $CR^{2b}$, $R^{2a}$ and $R^{2b}$ can form -$(CH_2)_r$-, where r is 3, 4 or 5, optionally substituted with a halogen atom, a hydroxyl group or an oxo group, and $R^3$ is a hydrogen atom, a halogen atom, $C_1$-$C_6$ alkyl group or $C_1$-$C_6$ halogenalkyl group, ring A is selected from a group consisting of formulas specified in cl. 1, values of n, $R^4$, $R^{5a}$, $R^{5b}$, $R^{5c}$, $X^4$, $R^{6a}$ and $R^{6b}$ are also specified in cl. 1, or compounds (I-227). The invention also relates to a drug and antifungal agent, a therapeutic agent based on the compound of the formula (I), the use of the compound of the formula (I) or drugs and agents based on it, as well as to a method for preventing or treating fungal infections, superficial mycosis or dermatophytic mycosis.

EFFECT: new heterocyclic compounds with excellent antifungal activity are obtained.

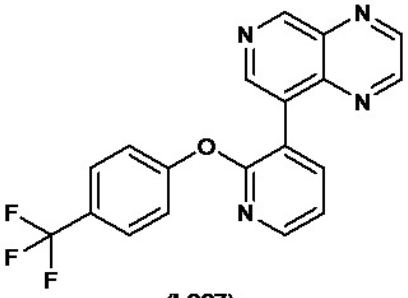
(51) Int. Cl.
*A61K 31/5355* (2006.01)
*A61P 31/10* (2006.01)




(I),




(I-A),




**(I-227)**

20 cl, 80 tbl, 439 ex

RU 2760373 C2

RU 2760373 C2

Область техники

[0001]

Настоящее изобретение относится к новому биарильному производному и лекарственному средству и противогрибковому средству, причем каждое содержит биарильное производное в качестве активного ингредиента.

Уровень техники

[0002]

Микоз включает поверхностный микоз, представленный различными стригущими лишаями, кожным кандидозом, отрубевидным лишаем и подобными, и глубокий микоз, представленный грибковым менингитом, грибковой респираторной инфекцией, фунгемией, микозом мочевыводящих путей и подобными.

Поверхностный микоз представляет собой микоз, при котором эпидермис, волосы, ногти и подобные заражены грибком, и стригущий лишай, вызванный грибком рода Трихофитон в качестве основного болезнетворного микроорганизма, обуславливает приблизительно 90% всех случаев, и кандидоз и отрубевидный лишай обуславливают оставшиеся 10%. Подсчитано, что количество пациентов внутри страны со стригущим лишаем составляет 21 миллионов для эпидермофитии стоп и 12 миллионов для лечения дерматофитного онихомикоза.

Дерматофитный онихомикоз представляет собой респираторное заболевание, и для лечения обычно применяют пероральные противогрибковые средства, такие как тербинафин, итраконазол и подобные. Поскольку данное лечение требует перорального введения лекарственного средства в течение, по меньшей мере, 3 месяцев, приверженность пациентов к лечению является низкой. Кроме того, недостаточный эффект ликвидации грибка в месте заражения также создает проблемы рецидива и обострения после лечения. Более того, лекарственное взаимодействие и побочные эффекты, такие как гепатопатия, заболевания желудочно-кишечного тракта и подобные, также создают проблемы, и лечение иногда ограничивается пожилыми людьми и пациентами с осложнениями или доклинической стадией болезни.

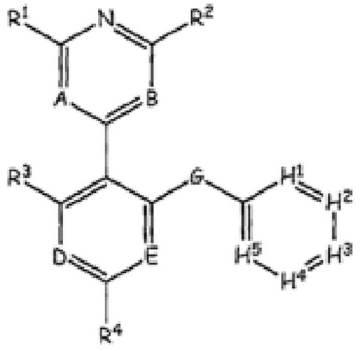
Следовательно, требуется противогрибковое средство с высокой эффективностью против дерматофитного онихомикоза при местном введении без системных побочных эффектов и лекарственного взаимодействия. Для проявления эффектов при местном введении, требуется, чтобы лекарственное средство в достаточной степени проникало в толстый роговой слой ногтевой пластинки и проявляло противогрибковую активность против грибка стригущего лишая в ногте и ногтевом ложе.

В качестве внешнего препарата для лечения дерматофитного онихомикоза, препарат в виде лака для ногтей аморолфина уже применяют клинически за границей. Тогда как аморолфин проявляет превосходную активность против трихофитона, он обладает низкой проникающей способностью в ноготь, и его клинический эффект не является достаточным.

[0003]

В качестве биарильного производного является известным следующее соединение. Патентный документ 1 описывает соединение, представленное формулой:

[0004]

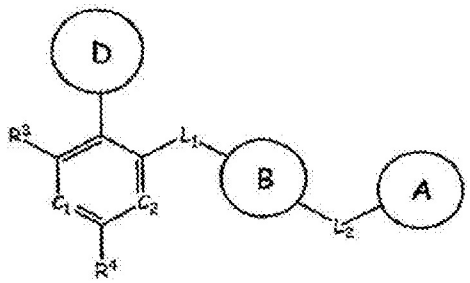


[0005]

где каждый символ представляет собой, как определено в патентном документе 1, в качестве соединения, обладающего ингибирующей активностью относительно киназ, таких как Tie-2 и подобных.

Патентный документ 2 описывает соединение, представленное формулой:

[0006]

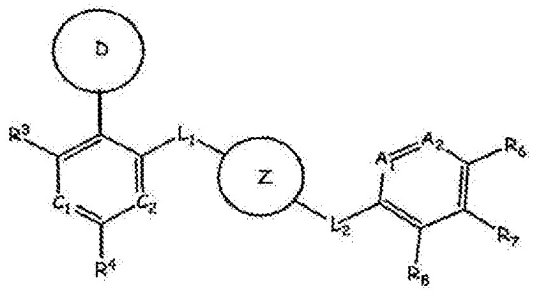


[0007]

где каждый символ представляет собой, как определено в патентном документе 2, в качестве соединения, ингибирующего активность относительно протеинкиназ, таких как Tie-2 и подобных.

Патентный документ 3 описывает соединение, представленное формулой:

[0008]

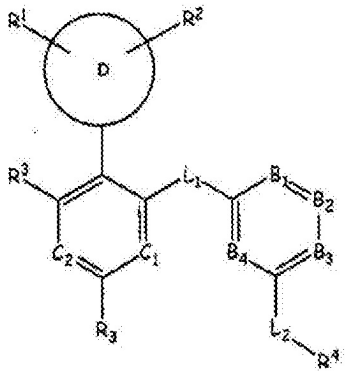


[0009]

где каждый символ представляет собой, как определено в патентном документе 3, в качестве соединения, обладающего активностью, ингибирующей аврора-киназу.

Патентный документ 4 описывает соединение, представленное формулой:

[0010]



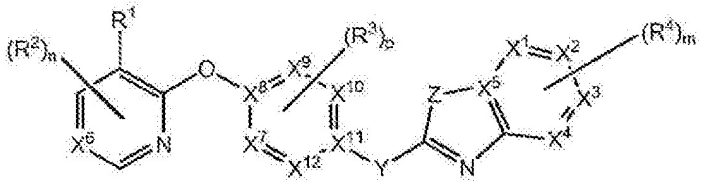
[0011]

где каждый символ представляет собой, как определено в патентном документе 4, в качестве соединения, обладающего ингибирующей активностью относительно протеинкиназ, таких как Tie-2 и подобных.

Описывают, что приведенные выше соединения являются пригодными для лечения ангиогенеза и рака ингибированием различных киназ.

С другой стороны, патентный документ 5 описывает соединение, представленное формулой:

[0012]

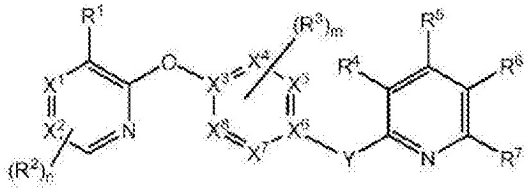


[0013]

где каждый символ представляет собой, как определено в патентном документе 5, в качестве соединения, обладающего ингибирующей фосфодиэстеразу 10 активностью.

Патентный документ 6 описывает соединение, представленное формулой:

[0014]



[0015]

где каждый символ представляет собой, как определено в патентном документе 6, в качестве соединения, обладающего ингибирующей фосфодиэстеразу 10 активностью.

Описывают, что данные приведенные выше соединения являются пригодными для лечения ожирения, инсулиннезависимого сахарного диабета, шизофрении, биполярного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства и подобных ингибированием фосфодиэстеразы 10.

Однако данные документы предшествующего уровня техники конкретно не описывают соединение формулы (I) настоящего изобретения, и не описывают или указывают на то, что данное соединение обладает активностью против трихофитона и является пригодным для лечения заболеваний, вызванных грибком стригущего лишая.

Список документов

Патентные документы

[0016]

Патентный документ 1: WO 05/113494

Патентный документ 2: WO 07/100646

Патентный документ 3: WO 07/087276

Патентный документ 4: WO 08/057280

Патентный документ 5: WO 10/057126

Патентный документ 6: WO 10/077992

Сущность настоящего изобретения

Проблемы, которые решает настоящее изобретение

[0017]

Цель настоящего изобретения заключается в обеспечении нового соединения или его соли, которое показывает высокую эффективность против заболеваний, вызванных грибком стригущего лишая, поскольку оно обладает превосходной противогрибковой активностью в отношении грибка стригущего лишая, который представляет собой основной болезнетворный микроорганизм поверхностного микоза. Более того, настоящее изобретение направлено на обеспечение соединения или его соли, которое является пригодным в качестве местного терапевтического агента для лечения дерматофитного онихомикоза, благодаря его превосходной проницаемости в ногтях.

Способы решения проблем

[0018]

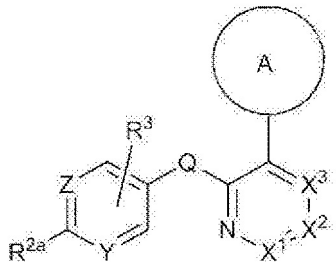
Авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования в попытке решить приведенные выше проблемы и обнаружили, что биарильное производное, представленное следующей формулой (I), обладает превосходной противогрибковой активностью в отношении грибка стригущего лишая, и завершили настоящее изобретение.

[0019]

Соответственно, настоящее изобретение относится к следующему.

(1) Биарильное производное, представленное формулой (I), или его соль:

[0020]




(I)

[0021]

где,

кольцо A представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил (указанное кольцо A необязательно дополнительно конденсировано, образуя необязательно замещенное конденсированное кольцо),

Q представляет собой CH2, CF2, S=O, SO2, C=O, NH, O или S,

каждый X1, X2 и X3 независимо представляет собой CH, CR1 или N,

Y представляет собой CH или N,

Z представляет собой CR2b или N,

R1 представляет собой атом водорода, атом галогена, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C1-C6 алкокси группу или C1-C6 галогеналкокси группу,

R2a и R2b независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, цианогруппу, формильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу, необязательно замещенную C1-C6 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкокси группу, необязательно замещенную C1-C6 галогеналкокси группу, необязательно замещенную C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильную группу, необязательно замещенную C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкилкарбонилокси группу, необязательно замещенную C3-C7 циклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкилокси группу, необязательно замещенную C2-C6 алкенильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкенилокси группу, необязательно замещенную C2-C6 алкенил-C1-C6 алкильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкенил-C1-C6 алкокси группу, необязательно замещенную C2-C6 алкенилокси-C1-C4 алкильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкенилокси-C1-C4 алкокси группу, необязательно замещенную C2-C6 алкенилокси-C1-C4 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкенилокси-C1-C4 галогеналкокси группу, необязательно замещенную C2-C6 алкинильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкинилокси группу, необязательно замещенную C2-C6 алкинил-C1-C6 алкильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкинил-C1-C6 алкокси группу, необязательно замещенную C2-C6 алкинилокси-C1-C4 алкильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкинилокси-C1-C4 алкокси группу, необязательно замещенную C2-C6 алкинилокси-C1-C4 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкинилокси-C1-C4 галогеналкокси группу, -NRaRb {каждый Ra и Rb независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу (при условии, что Ra и Rb не являются атомами водорода одновременно)}, необязательно замещенную C1-C6 алкилтио группу, необязательно замещенную C1-C6 галогеналкилтио группу, пентафторсульфанильную группу или группу, представленную формулой (I-A)

[0022]




(I-A)

[0023]

{где

L представляет собой простую связь, -(CH2)p-, -O(CH2)p-, -(CH2)pO-, -(CH2)pO(CH2)q-, -NRc(CH2)p-, -(CH2)pNRc- или -(CH2)pNRc(CH2)q-, где один или более атомов водорода (CH2)p и (CH2)q необязательно замещен атомом галогена, C1-C4 алкильной группой или C3-C7 циклоалкильной группой,

p равен 1, 2 или 3,

q равен 1, 2 или 3,

Rc представляет собой атом водорода или C1-C6 алкильную группу, и

кольцо B представляет собой необязательно замещенный карбоцикл, или необязательно замещенный гетероцикл}, или

когда Z представляет собой CR2b, R2a и R2b необязательно образуют, вместе с атомами углерода, соединенными с ними, необязательно замещенный карбоцикл или

необязательно замещенный гетероцикл, и

R3 представляет собой атом водорода, атом галогена, необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкокси группу, необязательно замещенную C3-C7 циклоалкильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкенильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкинильную группу или необязательно замещенную аралкильную группу.

(1-A) Биарильное производное (1) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), Q представляет собой CH2, C=O, NH, O или S,

каждый X1, X2 и X3 независимо представляет собой CR1 или N,

каждый R2a и R2b независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, цианогруппу, формильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкокси группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильную группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкилкарбонилокси группу, необязательно замещенную C3-C7 циклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкенильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкенил-C1-C6 алкильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкенил-C1-C6 алкокси группу, необязательно замещенную C2-C6 алкинильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкинил-C1-C6 алкильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкинил-C1-C6 алкокси группу, -NRaRb {каждый Ra и Rb независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу (при условии, что Ra и Rb одновременно не являются атомами водорода)}, необязательно замещенную C1-C6 алкилтио группу, пентафторсульфанильную группу или группу, представленную формулой (I-A) {где L представляет собой -(CH2)p-, -O(CH2)p-, -(CH2)pO-, -(CH2)pO(CH2)q-, -NRc(CH2)p-, -(CH2)pNRc- или -(CH2)pNRc(CH2)q-, где каждый (CH2)p и (CH2)q необязательно замещен атомом галогена, C1-C4 алкильной группой или C3-C7 циклоалкильной группой, и p, q, Rc и кольцо B представляют собой, как определено в (1)}, и

когда Z представляет собой CR2b, R2a и R2b необязательно образуют, вместе с атомами углерода, соединенными с ними, необязательно замещенный карбоцикл или необязательно замещенный гетероцикл.

[0024]

(2) Биарильное производное (1) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), Q представляет собой NH, O или S.

(3) Биарильное производное (2) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), Q представляет собой O.

(4) Биарильное производное по любому из (1)-(3) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), X1 и X3 представляют собой CH, X2 представляет собой CR1 или N, и R1 представляет собой атом водорода или атом галогена.

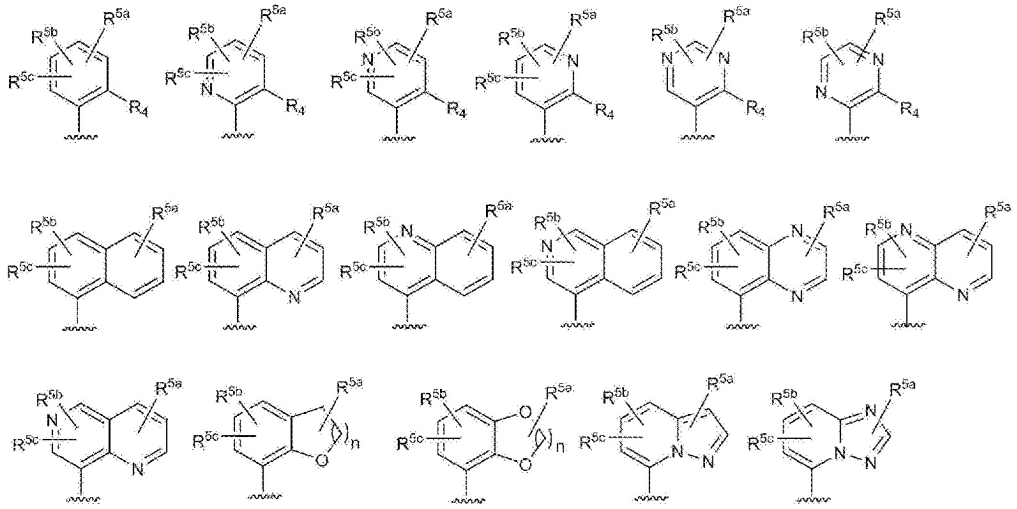
(4-A) Биарильное производное по любому из (1)-(3) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), X1 и X3 представляют собой CR1, X2 представляет собой CR1 или N, и R1 представляет собой атом водорода или атом галогена.

(5) Биарильное производное (4) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), X1 и X3 представляют собой CH, и X2 представляет собой CH или N.

(6) Биарильное производное по любому из (1)-(5) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), кольцо A представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 6-членный гетероарил (указанное кольцо A необязательно дополнительно конденсировано, образуя необязательно замещенное конденсированное кольцо).

(7) Биарильное производное по любому из (1)-(6) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0025]



[0026]

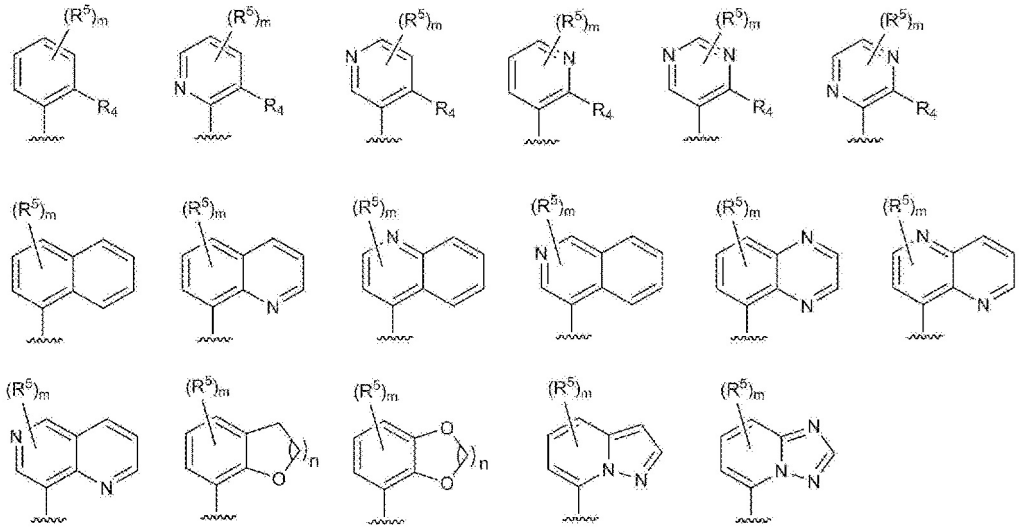
где n равен 1 или 2,

R4 представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, гидроксильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C3-C7 циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, гетероциклоалкилокси группу, 5-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкокси группу, C2-C6 алкенильную группу, C2-C6 алкенил-C1-C6 алкокси группу, C2-C6 алкинильную группу, C2-C6 алкинил-C1-C6 алкокси группу, C1-C6 алкилтио группу, -NRdRe (каждый Rd и Re независимо представляет собой атом водорода или C1-C6 алкильную группу), нитро группу, формильную группу, C1-C6 алкилкарбонильную группу, C1-C6 алкоксикарбонильную группу или C1-C6 алкилкарбонилокси группу, и

каждый R5a, R5b и R5c независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C1-C6 галогеналкокси группу, C3-C7 циклоалкильную группу, C1-C6 алкилкарбонильную группу или C1-C6 алкоксикарбонильную группу.

(7-A) Биарильное производное по любому из (1)-(6) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0027]



[0028]

где m равен 0, 1 или 2,

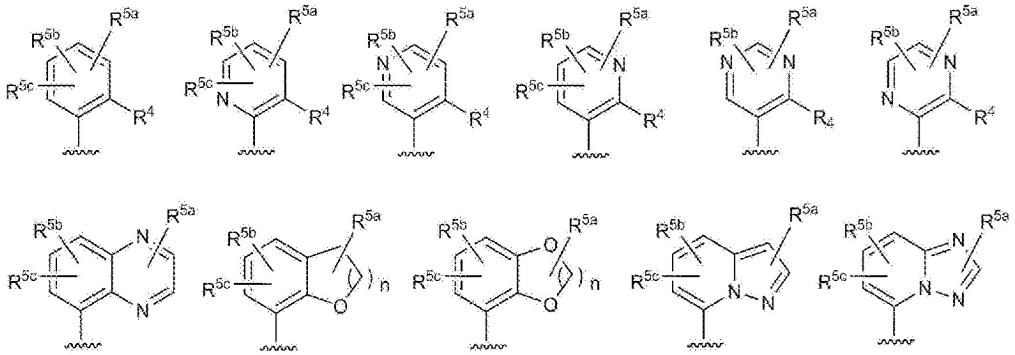
n равен 1 или 2,

R4 представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, гидроксильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C3-C7 циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, 5-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкокси группу, C2-C6 алкенильную группу, C2-C6 алкинильную группу, C1-C6 алкилтио группу, -NRdRe (каждый Rd и Re независимо представляет собой атом водорода или C1-C6 алкильную группу), нитро группу, формильную группу, C1-C6 алкилкарбонильную группу, C1-C6 алкоксикарбонильную группу или C1-C6 алкилкарбонилокси группу, и

каждый R5 независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C1-C6 галогеналкокси группу, C3-C7 циклоалкильную группу, C1-C6 алкилкарбонильную группу или C1-C6 алкоксикарбонильную группу.

(8) Биарильное производное (7) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0029]



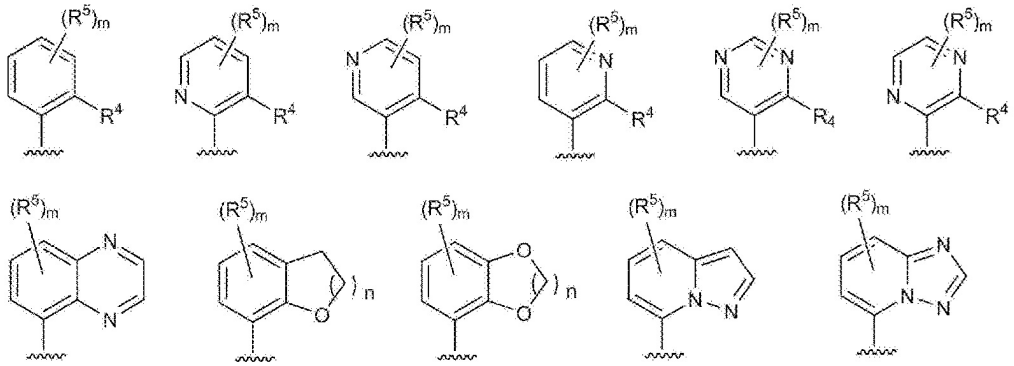
[0030]

где n, R4, R5a, R5b и R5c представляют собой, как определено в (7).

(8-A) Биарильное производное (7-A) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих

формул:

[0031]



[0032]

где m, n, R4 и R5 представляют собой, как определено в (7-A).

(9) Биарильное производное (7) или (8) или его соль, где R4 представляет собой атом галогена, цианогруппу, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C3-C7 циклоалкильную группу, C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкокси группу, винильную группу, этинильную группу или C1-C6 алкилтио группу.

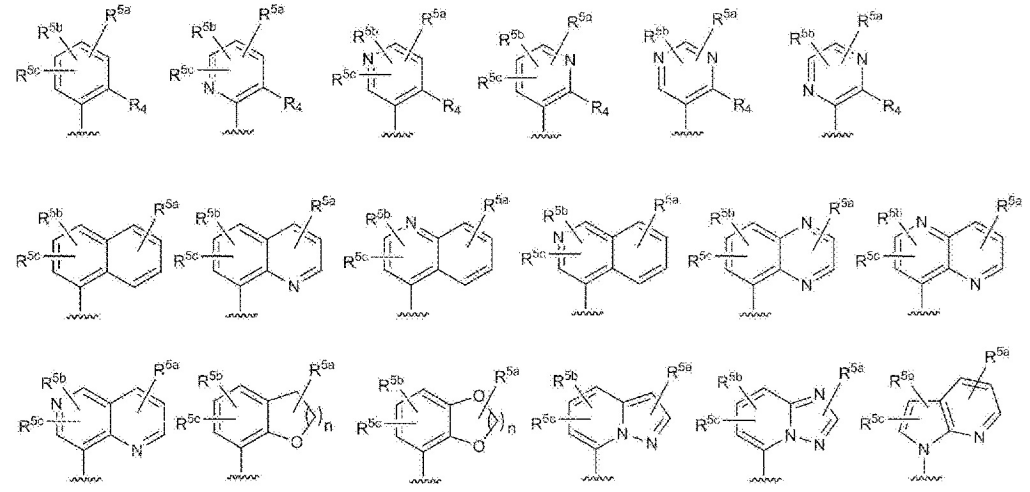
(10) Биарильное производное (9) или его соль, где R4 представляет собой атом галогена, C1-C4 алкильную группу, C1-C4 галогеналкильную группу, циклопропильную группу, C1-C4 алкокси группу или C1-C4 галогеналкокси группу.

(11) Биарильное производное (1) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I),

Q представляет собой O,

кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0033]



[0034]

где n равен 1 или 2,

R4 представляет собой атом галогена, цианогруппу, гидроксильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C3-C7 циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, 5-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкокси группу, C2-C6 алкенильную группу, C2-C6 алкинильную группу, C1-C6 алкилтио группу, -NRdRe (каждый Rd и Re независимо представляет

собой атом водорода или C1-C6 алкильную группу), нитро группу, формильную группу, C1-C6 алкилкарбонильную группу, C1-C6 алкоксикарбонильную группу или C1-C6 алкилкарбонилокси группу, и

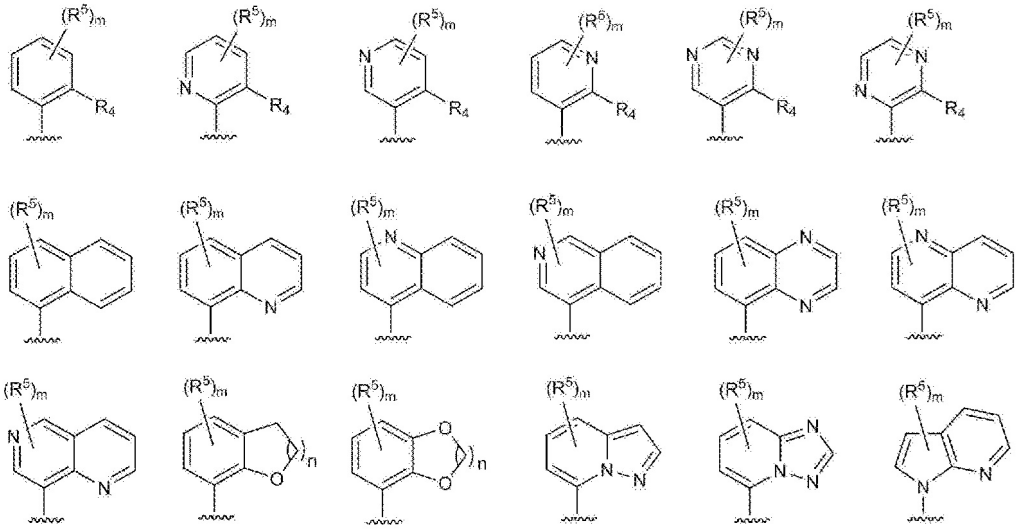
каждый R5a, R5b и R5c независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C1-C6 галогеналкокси группу, C3-C7 циклоалкильную группу, C1-C6 алкилкарбонильную группу или C1-C6 алкоксикарбонильную группу.

(11-A) Биарильное производное (1) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I),

Q представляет собой O,

кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0035]



[0036]

где m равен 0, 1 или 2,

n равен 1 или 2,

R4 представляет собой атом галогена, цианогруппу, гидроксильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C3-C7 циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, 5-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкокси группу, C2-C6 алкенильную группу, C2-C6 алкинильную группу, C1-C6 алкилтио группу, -NRdRe (Rd и Re каждый независимо представляет собой атом водорода или C1-C6 алкильную группу), нитро группу, формильную группу, C1-C6 алкилкарбонильную группу, C1-C6 алкоксикарбонильную группу или C1-C6 алкилкарбонилокси группу, и

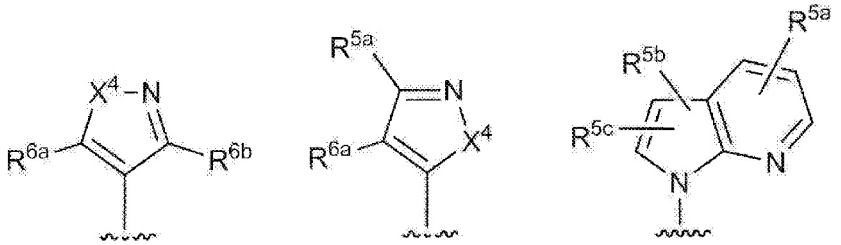
каждый R5 независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C1-C6 галогеналкокси группу, C3-C7 циклоалкильную группу, C1-C6 алкилкарбонильную группу или C1-C6 алкоксикарбонильную группу.

(12) Биарильное производное по любому из (1)-(5) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил (указанное кольцо A необязательно дополнительно конденсировано, образуя необязательно замещенное конденсированное кольцо).

(13) Биарильное производное (12) или его соль, где, в приведенной выше формуле

(I), кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0037]



[0038]

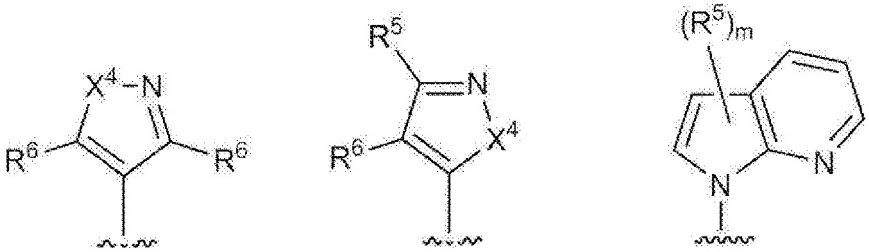
где X4 представляет собой NRf (Rf представляет собой атом водорода или C1-C6 алкильную группу), O или S,

каждый R5a, R5b и R5c независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C1-C6 галогеналкокси группу, C3-C7 циклоалкильную группу, C1-C6 алкилкарбонильную группу или C1-C6 алкоксикарбонильную группу, и

каждый R6a и R6b независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C3-C7 циклоалкильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкокси группу или необязательно замещенную C1-C6 алкилтио группу.

(13-A) Биарильное производное (12) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0039]



[0040]

где X4 представляет собой NRf (Rf представляет собой атом водорода или C1-C6 алкильную группу), O или S,

m равен 0, 1 или 2,

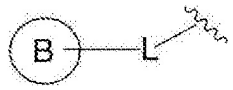
каждый R5 независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C1-C6 галогеналкокси группу, C3-C7 циклоалкильную группу, C1-C6 алкилкарбонильную группу или C1-C6 алкоксикарбонильную группу, и

каждый R6 независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C3-C7 циклоалкильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкокси группу или необязательно замещенную C1-C6 алкилтио группу).

(14) Биарильное производное по любому из (1)-(13) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), когда Z представляет собой CR2b, каждый R2a и R2b независимо

представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу, необязательно замещенную C1-C6 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкокси группу, необязательно замещенную C1-C6 галогеналкокси группу, необязательно замещенную C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильную группу, необязательно замещенную C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную C3-C7 циклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкенил-C1-C6 алкокси группу, необязательно замещенную C2-C6 алкинил-C1-C6 алкокси группу, -NRaRb {каждый Ra и Rb независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу (при условии, что Ra и Rb одновременно не являются атомами водорода)}, необязательно замещенную C1-C6 алкилтио группу, пентафторсульфанильную группу или группу, представленную формулой (I-A)

[0041]




(I-A)

[0042]

{где,

L представляет собой простую связь, -(CH2)p-, -O(CH2)p-, -(CH2)pO-, -NRc(CH2)p- или -(CH2)pNRc-, где один или более атомов водорода (CH2)p необязательно замещены атомом галогена,

p равен 1 или 2,

Rc представляет собой атом водорода или метильную группу, и

кольцо B представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил} или

R2a и R2b необязательно образуют, вместе с атомами углерода, соединенными с ними, необязательно замещенный карбоцикл.

(14-A) Биарильное производное (14) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), когда Z представляет собой CR2b, каждый R2a и R2b независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкокси группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильную группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную C3-C7 циклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкенил-C1-C6 алкокси группу, необязательно замещенную C2-C6 алкинил-C1-C6 алкокси группу, -NRaRb {каждый Ra и Rb независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу (при условии, что Ra и Rb одновременно не являются атомами водорода)}, необязательно замещенную C1-C6 алкилтио группу, пентафторсульфанильную группу или группу, представленную формулой (I-A) {где L представляет собой -(CH2)p-, -O(CH2)p-, -(CH2)pO-, -NRc(CH2)p- или -(CH2)pNRc-, где (CH2)p необязательно замещен атомом галогена, и p, Rc и кольцо B представляют собой, как определено в (14)}, или

R2a и R2b необязательно образуют, вместе с атомами углерода, соединенными с

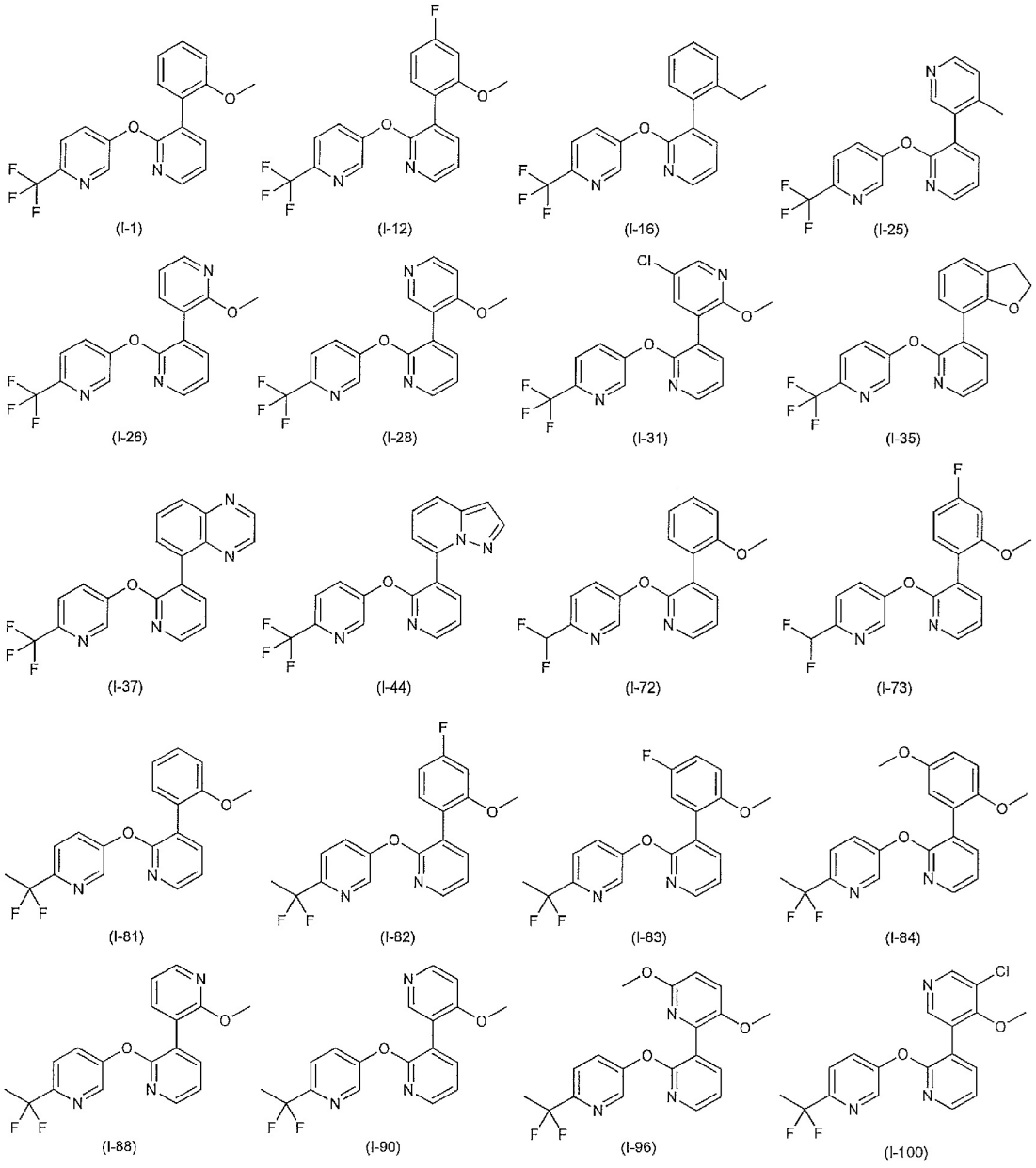
ними, необязательно замещенный карбоцикл.

(15) Биарильное производное (14) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), когда Z представляет собой CR2b, каждый R2a и R2b независимо представляет собой атом водорода, C1-C4 алкильную группу, C1-C4 галогеналкильную группу, C1-C4 алкокси группу, C1-C4 галогеналкокси группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильную группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильную группу или C3-C7 циклоалкильную группу (при условии, что R2a и R2b одновременно не являются атомами водорода).

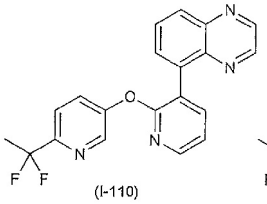
(16) Биарильное производное по любому из (1)-(15) или его соль, где, в приведенной выше формуле (I), когда Z представляет собой CR2b, R2b представляет собой атом водорода или C1-C4 алкильную группу.

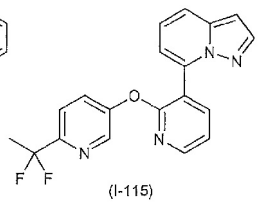
(17) Биарильное производное (1) или его соль, где соединение, представленное приведенной выше формулой (I), представляет собой любое из:

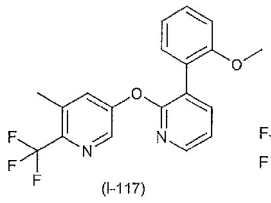
[0043]

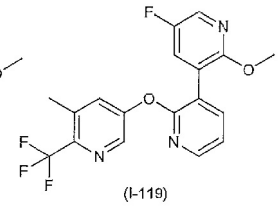


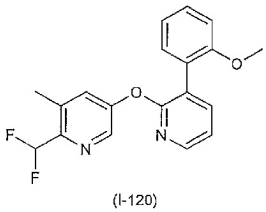

[0044]

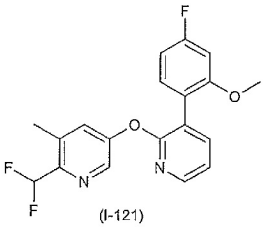

(I-110)

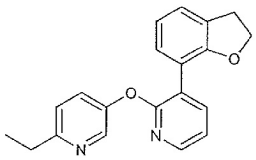

(I-115)

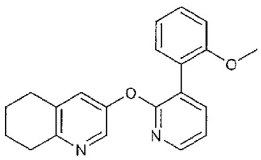

(I-117)

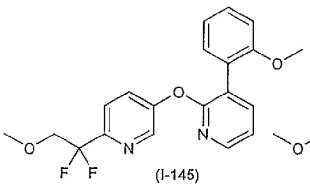

(I-119)

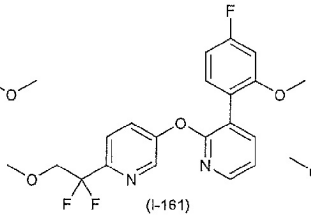

(I-120)

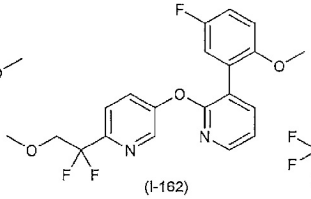

(I-121)

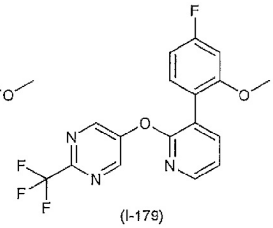

(I-125)

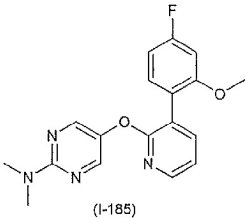

(I-134)

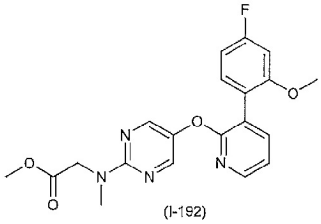

(I-145)

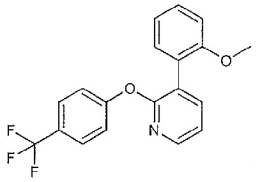

(I-161)

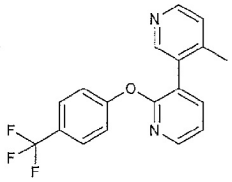

(I-162)


(I-179)

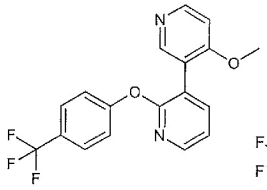

(I-185)

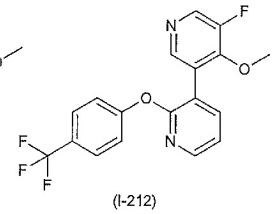

(I-192)

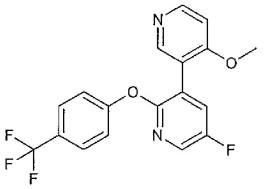

(I-201)

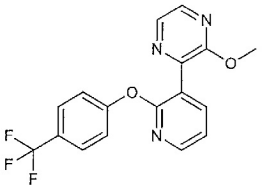

(I-206)

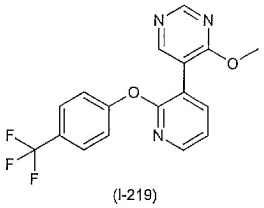
[0045]

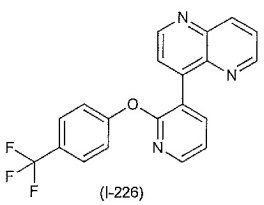

(I-210)

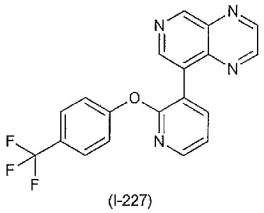

(I-212)

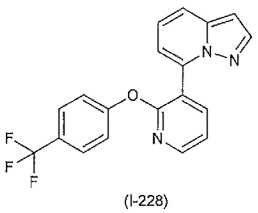

(I-216)

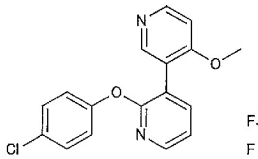

(I-218)

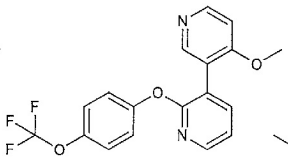

(I-219)

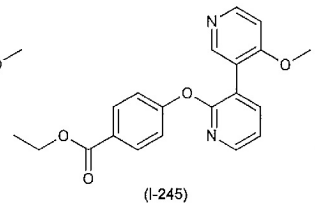

(I-226)

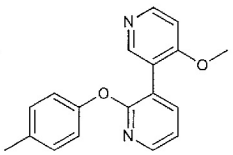

(I-227)

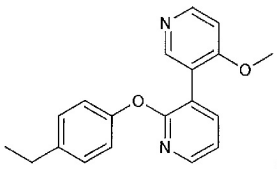

(I-228)

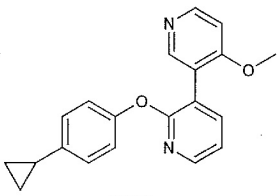

(I-235)

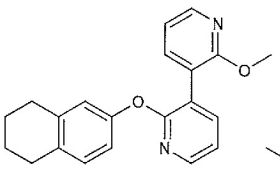

(I-237)

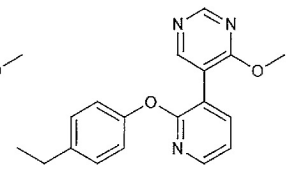

(I-245)

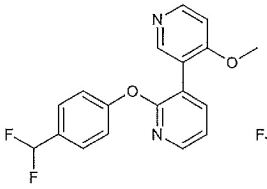

(I-252)

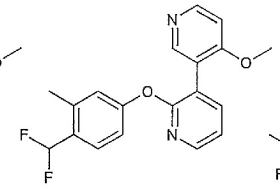

(I-253)

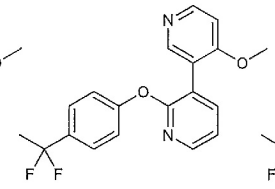

(I-261)

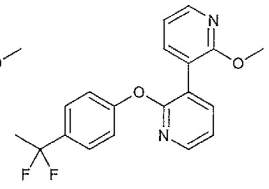

(I-269)


(I-282)

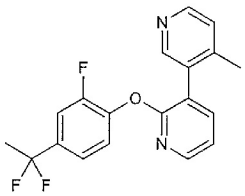

(I-294)

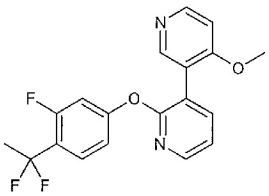

(I-295)

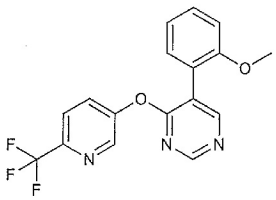

(I-297)

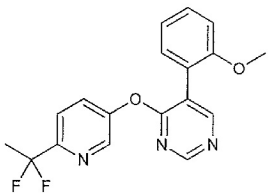

(I-298)

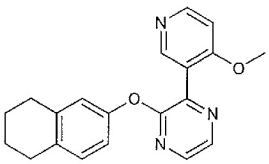
[0046]

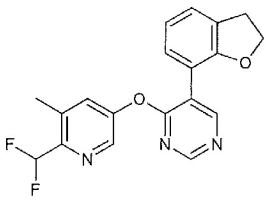

(I-303)

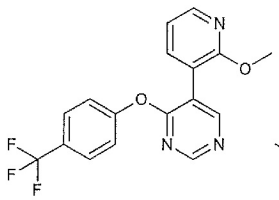

(I-304)

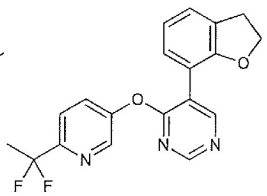

(I-310)

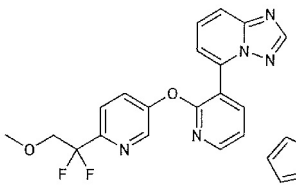

(I-312)

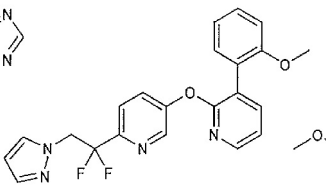

(I-317)

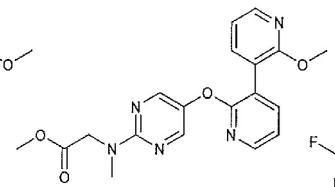

(I-324)

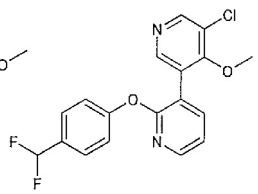

(I-330)

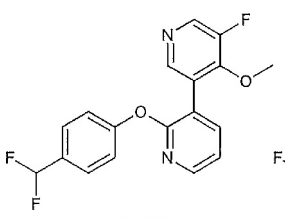

(I-335)

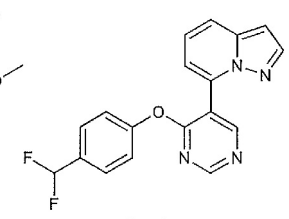

(I-343)

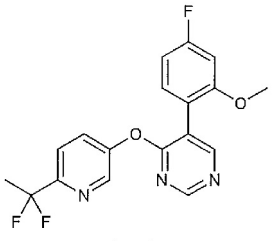

(I-350)

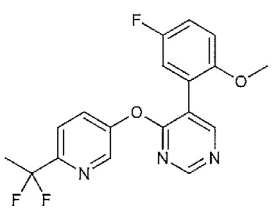

(I-354)


(I-355)


(I-356)


(I-358)


(I-359)


(I-360)

[0047]

(18) Лекарственное средство, содержащее биарильное производное по любому из

(1)-(17) или его соль.

(19) Противогрибковое средство, содержащее биарильное производное по любому из (1)-(17) или его соль в качестве активного ингредиента.

(20) Терапевтический агент для лечения поверхностного микоза, содержащий биарильное производное по любому из (1)-(17) или его соль в качестве активного ингредиента.

(21) Терапевтический агент для лечения дерматофитного онихомикоза, содержащий биарильное производное по любому из (1)-(17) или его соль в качестве активного ингредиента.

(22) Применение биарильного производного по любому из (1)-(17) или его соли в получении противогрибкового средства, терапевтического агента для лечения поверхностного микоза или терапевтического агента для лечения дерматофитного онихомикоза.

(23) Биарильное производное по любому из (1)-(17) или его соль для применения в профилактике или лечении грибковых инфекций, поверхностного микоза или дерматофитного онихомикоза.

(24) Способ предотвращения или лечения грибковых инфекций, поверхностного микоза или дерматофитного онихомикоза у млекопитающего, включающий введение эффективного количества биарильного производного по любому из (1)-(17) или его соли млекопитающему.

Эффект настоящего изобретения

[0048]

Биарильное производное или его соль настоящего изобретения обладает превосходной противогрибковой активностью в отношении грибка стригущего лишая, который представляет собой основной болезнетворный микроорганизм поверхностного микоза, и является пригодным в качестве профилактического или терапевтического лекарственного средства для инфекций, вызванных грибком стригущего лишая, у млекопитающих, включая людей. Более того, поскольку биарильное производное или его соль настоящего изобретения также обладает превосходной ногтевой проницаемостью, оно является особенно пригодным в качестве местного терапевтического агента для лечения дерматофитного онихомикоза.

Описание вариантов осуществления

[0049]

Каждый заместитель в приведенной выше формуле (I) поясняют ниже.

Конкретные примеры "атома галогена" включают атом фтор, атом хлора, атом брома или атом йода.

"C1-C6 алкильная группа" обозначает нормальную или разветвленную алкильную группу, содержащую 1-6 атомов углерода, и ее конкретные примеры включают метильную группу, этильную группу, н-пропильную группу, изопропильную группу, н-бутильную группу, изобутильную группу, трет-бутильную группу, втор-бутильную группу, н-пентильную группу, трет-пентильную группу, 3-метилбутильную группу (изопентильную группу), неопентильную группу, н-гексильную группу и подобные.

"C1-C4 алкильная группа" обозначает нормальную или разветвленную алкильную группу, содержащую 1-4 атомов углерода, и ее конкретные примеры включают метильную группу, этильную группу, н-пропильную группу, изопропильную группу, н-бутильную группу, изобутильную группу, трет-бутильную группу, втор-бутильную группу и подобные.

"C1-C6 галогеналкильная группа" обозначает алкильную группу, где один или более

атомов водорода приведенной выше "C1-C6 алкильной группы" замещены атомом галогена, и ее конкретные примеры включают трифторметильную группу, дифторметильную группу, монофторметильную группу, 1,1-дифторэтильную группу, 2,2,2-трифторэтильную группу, 1,1,2-трифторэтильную группу, 1,1,2,2,2-пентафторэтильную группу, 2-бром-1,1-дифторэтильную группу и подобные.

"C1-C4 галогеналкильная группа" обозначает алкильную группу, где один или более атомов водорода приведенной выше "C1-C4 алкильной группы" замещены атомом галогена, и ее конкретные примеры включают трифторметильную группу, дифторметильную группу, монофторметильную группу, 1,1-дифторэтильную группу, 2,2,2-трифторэтильную группу, 1,1,2-трифторэтильную группу, 1,1,2,2,2-пентафторэтильную группу, 2-бром-1,1-дифторэтильную группу и подобные.

[0050]

"C1-C6 алкокси группа" обозначает алкокси группу, где алкильный фрагмент представляет собой, как определено в приведенной выше "C1-C6 алкильной группе", и ее конкретные примеры включают метокси группу, этокси группу, н-пропокси группу, изопропокси группу, н-бутокси группу, изобутокси группу, трет-бутокси группу, втор-бутокси группу, н-пентилокси группу, трет-амилокси группу, 3-метилбутокси группу, неопентилокси группу, н-гексилокси группу и подобные.

"C1-C4 алкокси группа" обозначает алкокси группу, где алкильный фрагмент представляет собой, как определено в приведенной выше "C1-C4 алкильной группе", и ее конкретные примеры включают метокси группу, этокси группу, н-пропокси группу, изопропокси группу, н-бутокси группу, изобутокси группу, трет-бутокси группу, втор-бутокси группу и подобные.

"C1-C6 галогеналкокси группа" обозначает галогеналкокси группу, где галогеналкильный фрагмент представляет собой, как определено в приведенной выше "C1-C6 галогеналкильной группе", и ее конкретные примеры включают трифторметокси группу, дифторметокси группу, 2,2,2-трифторэтокси группу и подобные.

"C1-C4 галогеналкокси группа" обозначает галогеналкокси группу, где галогеналкильный фрагмент представляет собой, как определено в приведенной выше "C1-C4 галогеналкильной группе", и ее конкретные примеры включают трифторметокси группу, дифторметокси группу, 2,2,2-трифторэтокси группу и подобные.

[0051]

"C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильная группа" представляет собой приведенную выше "C1-C4 алкильную группу", замещенную приведенной выше "C1-C4 алкокси группой", и они могут быть присоединены по любым замещаемым положениям. Например, можно упомянуть метоксиметильную группу, этоксиметильную группу, метоксиэтильную группу, этоксиэтильную группу и подобные.

"C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильная группа" представляет собой приведенную выше "C1-C4 галогеналкильную группу", замещенную приведенной выше "C1-C4 алкокси группой", и они могут быть присоединены по любым замещаемым положениям. Например, можно упомянуть дифтор(метокси)метильную группу, дифтор(этокси) метильную группу, 1,1-дифтор-2-метоксиэтильную группу, 1,1-дифтор-2-этоксиэтил и подобные.

"C1-C6 алкилкарбонильная группа" обозначает алкилкарбонильную группу, где алкильный фрагмент представляет собой приведенную выше "C1-C6 алкильную группу", и ее конкретные примеры включают метилкарбонильную группу, этилкарбонильную группу, н-пропилкарбонильную группу, изопропилкарбонильную группу, н-бутилкарбонильную группу, изобутилкарбонильную группу, трет-бутилкарбонильную

группу, втор-бутилкарбонильную группу, н-пентилкарбонильную группу, трет-амилкарбонильную группу, 3-метилбутилкарбонильную группу, неопентилкарбонильную группу, н-гексилкарбонильную группу и подобные.

"C1-C6 алкоксикарбонильная группа" обозначает алкоксикарбонильную группу, где алкокси группа представляет собой приведенную выше "C1-C6 алкокси группу", и ее конкретные примеры включают метоксикарбонильную группу, этоксикарбонильную группу, н-пропоксикарбонильную группу, изопропоксикарбонильную группу, н-бутоксикарбонильную группу, изобутоксикарбонильную группу, трет-бутоксикарбонильную группу, втор-бутоксикарбонильную группу, н-пентилоксикарбонильную группу, трет-пентилоксикарбонильную группу, 3-метилбутоксикарбонильную группу, неопентилоксикарбонильную группу, н-гексилоксикарбонильную группу и подобные.

"C1-C6 алкилкарбонилокси группа" обозначает алкилкарбонилокси группу, где алкилкарбонильная группа представляет собой приведенную выше "C1-C6 алкилкарбонильную группу", и ее конкретные примеры включают метилкарбонилокси группу, этилкарбонилокси группу, н-пропилкарбонилокси группу, изопропилкарбонилокси группу и подобные.

"C3-C7 циклоалкильная группа" представляет собой моноциклическую насыщенную карбоциклическую группу, содержащую 3-7 атомов углерода. Ее конкретные примеры включают циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, циклогептильную группу и подобные.

[0052]

"Гетероциклоалкильная группа" представляет собой моноциклическую насыщенную гетероциклическую группу. Ее конкретные примеры включают пирролидинильную группу (например, 1-пирролидинильную группу, 2-пирролидинильную группу, 3-пирролидинильную группу), пиперидинильную группу (например, 1-пиперидинильную группу, 4-пиперидинильную группу), гомопиперидинильную группу (например, 1-гомопиперидинильную группу, 4-гомопиперидинильную группу), тетрагидрофуранильную группу (например, 2-тетрагидрофуранильную группу, 3-тетрагидрофуранильную группу), тетрагидропиранильную группу (например, 4-тетрагидропиранильную группу), пиперазинильную группу (например, 1-пиперазинильную группу), гомопиперазинильную группу (например, 1-гомопиперазинильную группу), морфолино группу и подобные. Подходящие примеры "гетероциклоалкильной группы" включают 5-7-членную моноциклическую насыщенную гетероциклическую группу, содержащую, помимо атома углерода, один или более (например, 1-4) гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

"Гетероциклоалкилокси группа" обозначает гетероциклоалкилокси группу, где гетероциклоалкильный фрагмент представляет собой приведенную выше "гетероциклоалкильную группу", и ее конкретные примеры включают пирролидинилокси группу и тетрагидропиранилокси группу.

[0053]

"C2-C6 алкенильная группа" обозначает нормальную или разветвленную алкенильную группу, содержащую 2-6 атомов углерода и содержащую одну или более двойных связей, и ее конкретные примеры включают винильную группу, 1-пропенильную группу, изопропенильную группу, аллильную группу, 2-метилаллильную группу, 1-бутенильную группу, 2-бутенильную группу, 3-бутенильную группу, изобутенильную группу, 2-метил-1-пропенильную группу, 1-метил-1-пропенильную группу, 1-пентенильную группу, 2-пентенильную группу, 1-гексенильную группу, 2-метилбут-3-ен-1-ильную

группу и подобные.

[0054]

"C2-C6 алкенилокси группа" обозначает алкенилокси группу, где алкенильная группа представляет собой приведенную выше "C2-C6 алкенильную группу", и ее конкретные примеры включают винилокси группу, аллилокси группу, 1-бутенилокси группу, 2-бутенилокси группу, 3-бутенилокси группу и подобные.

[0055]

"C2-C6 алкенил-C1-C6 алкильная группа" представляет собой приведенную выше "C1-C6 алкильную группу", замещенную приведенной выше "C2-C6 алкенильной группой", и они могут быть присоединены по любым замещаемым положениям. Например, можно упомянуть аллильную группу, 2-метилаллильную группу, бут-3-ен-1-ильную группу, 2-метилбут-3-ен-1-ильную группу и подобные.

"C2-C6 алкенил-C1-C6 алкокси группа" представляет собой приведенную выше "C1-C6 алкокси группу" замещенную приведенной выше "C2-C6 алкенильной группой", и они могут быть присоединены по любым замещаемым положениям. Например, можно упомянуть аллилокси группу, 2-метилаллилокси группу, бут-3-ен-1-илокси группу, 2-метилбут-3-ен-1-илокси группу и подобные.

[0056]

"C2-C6 алкенилокси-C1-C4 алкильная группа" представляет собой приведенную выше "C1-C4 алкильную группу", замещенную приведенной выше "C2-C6 алкенилокси", и они могут быть присоединены по любым замещаемым положениям. Например, можно упомянуть аллилоксиметильную группу и подобные.

"C2-C6 алкенилокси-C1-C4 алкокси группа" представляет собой приведенную выше "C1-C4 алкокси группу", замещенную приведенной выше "C2-C6 алкенилокси", и они могут быть присоединены по любым замещаемым положениям. Например, можно упомянуть аллилоксиметокси группу и подобные.

"C2-C6 алкенилокси-C1-C4 галогеналкильная группа" представляет собой приведенную выше "C1-C4 галогеналкильную группу", замещенную приведенной выше "C2-C6 алкенилокси", и они могут быть присоединены по любым замещаемым положениям.

"C2-C6 алкенилокси-C1-C4 галогеналкокси группа" представляет собой приведенную выше "C1-C4 галогеналкокси группу", замещенную приведенной выше "C2-C6 алкенилокси", и они могут быть присоединены по любым замещаемым положениям.

[0057]

"C2-C6 алкинильная группа" обозначает нормальную или разветвленную алкинильную группу, содержащую 2-6 атомов углерода и содержащую одну или более тройных связей, и ее конкретные примеры включают этинильную группу, 1-пропинильную группу, 2-пропинильную группу, 1-бутинильную группу, 2-бутинильную группу, 3-бутинильную группу, 3-метил-1-бутинильную группу, 1-пентинильную группу, 2-пентинильную группу, 3-метил-1-пентинильную группу, 4-метил-2-пентинильную группу, 1-гексинильную группу и подобные.

[0058]

"C2-C6 алкинилокси группа" обозначает алкинилокси группу, где алкинильная группа представляет собой приведенную выше "C2-C6 алкинильную группу", и ее конкретные примеры включают 2-пропинилокси группу, 2-бутинилокси группу, 2-пентинилокси группу, 4-метил-2-пентинилокси группу и подобные.

[0059]

"C2-C6 алкинил-C1-C6 алкильная группа" представляет собой приведенную выше

"C1-C6 алкильную группу", замещенную приведенной выше "C2-C6 алкинильной группой", и они могут быть присоединены по любым замещаемым положениям. Например, можно упомянуть 2-пропинильную группу, 2-бутинильную группу, 2-пентинильную группу, 4-метил-2-пентинильную группу и подобные.

"C2-C6 алкинил-C1-C6 алкокси группа" представляет собой приведенную выше "C1-C6 алкокси группу", замещенную приведенной выше "C2-C6 алкинильной группой", и они могут быть присоединены по любым замещаемым положениям. Например, можно упомянуть 2-пропинилокси группу, 2-бутинилокси группу, 2-пентинилокси группу, 4-метил-2-пентинилокси группу и подобные.

[0060]

"C2-C6 алкинилокси-C1-C4 алкильная группа" представляет собой приведенную выше "C1-C4 алкильную группу", замещенную приведенной выше "C2-C6 алкинилокси", и они могут быть присоединены по любым замещаемым положениям.

"C2-C6 алкинилокси-C1-C4 алкокси группа" представляет собой приведенную выше "C1-C4 алкокси группу", замещенную приведенной выше "C2-C6 алкинилокси", и они могут быть присоединены по любым замещаемым положениям.

"C2-C6 алкинилокси-C1-C4 галогеналкильная группа" представляет собой приведенную выше "C1-C4 галогеналкильную группу", замещенную приведенной выше "C2-C6 алкинилокси", и они могут быть присоединены по любым замещаемым положениям. Ее конкретные примеры включают 1,1-дифтор-2-(проп-2-ин-1-илокси) этильную группу и подобные.

"C2-C6 алкинилокси-C1-C4 галогеналкокси группа" представляет собой приведенную выше "C1-C4 галогеналкокси группу", замещенную приведенной выше "C2-C6 алкинилокси", и они могут быть присоединены по любым замещаемым положениям.

[0061]

"C1-C6 алкилтио группа" обозначает алкилтио группу, где алкильный фрагмент представляет собой, как определено в приведенной выше "C1-C6 алкильной группе", и ее конкретные примеры включают метилтио группу, этилтио группу, н-пропилтио группу, изопропилтио группу, н-бутилтио группу, изобутилтио группу, трет-бутилтио группу, втор-бутилтио группу, н-пентилтио группу, трет-пентилтио группу, 3-метилбутилтио группу, неопентилтио группу, н-гексилтио группу и подобные.

"C1-C6 галогеналкилтио группа" обозначает алкилтио группу, где один или более атомов водорода приведенной выше "C1-C6 алкилтио группы" замещены атомом галогена, и ее конкретные примеры включают трифторметилтио группу и подобные.

[0062]

"Карбоцикл" обозначает фенил или 5-7-членный моноциклический насыщенный или ненасыщенный карбоцикл. "Гетероцикл" обозначает "5- или 6-членный гетероарил" или 5-7-членный моноциклический насыщенный или ненасыщенный гетероцикл. "5- или 6-членный гетероарил" обозначает "5-членный кольцевой гетероарил" или "6-членный кольцевой гетероарил".

[0063]

"5-членный кольцевой гетероарил" представляет собой 5-членный моноциклический ароматический гетероцикл, содержащий, помимо атома углерода, один или более (например, 1-4) гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода. Например, можно упомянуть пиррол, фуран, тиофен, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, тиадиазол, оксадиазол, триазол, тетразол и подобные.

Примеры "5-членной кольцевой гетероарильной" группы включают пирролильную группу (например, 2-пирролильную группу), фурильную группу (например, 3-фурильную

группу), тиенильную группу (например, 2-тиенильную группу), имидазолильную группу (например, 4-имидазолильную группу), пиразолильную группу (например, 3-пиразолильную группу), оксазолильную группу (например, 2-оксазолильную группу), изоксазолильную группу (например, 3-изоксазолильную группу, 4-изоксазолильную группу, 5-изоксазолильную группу), тиазолильную группу (например, 2-тиазолильную группу, 5-тиазолильную группу), изотиазолильную группу (например, 3-изотиазолильную группу, 4-изотиазолильную группу), тиадиазолильную группу, оксадиазолильную группу, триазолильную группу (например, 1,2,3-триазол-2-ильную группу), тетразолильную группу и подобные.

[0064]

"6-Членный кольцевой гетероарил" обозначает 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл, содержащий, помимо атома углерода, один или более (например, 1-3) атомов азота. Например, можно упомянуть пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, триазин и подобные.

Примеры "6-членной кольцевой гетероарильной" группы включают пиридильную группу (например, 2-пиридильную группу, 3-пиридильную группу, 4-пиридильную группу), пиридазинильную группу (например, 3-пиридазинильную группу), пиримидинильную группу (например, 5-пиримидинильную группу), пиразинильную группу (например, 2-пиразинильную группу) и подобные.

[0065]

Кольцо А может быть "дополнительно конденсировано, образуя необязательно замещенное конденсированное кольцо". В настоящем изобретении, "дополнительно конденсированное" обозначает то, что карбоцикл или гетероцикл дополнительно конденсирован по положению в кольце А, по которому возможна конденсация. Например, когда кольцо А представляет собой "фенил", образуется "конденсированное кольцо, в котором конденсированы фенил и карбоцикл" или "конденсированное кольцо, в котором конденсированы фенил и гетероцикл"; когда кольцо А представляет собой "5-членный кольцевой гетероарил", образуется "конденсированное кольцо, в котором конденсированы 5-членный кольцевой гетероарил и карбоцикл" или "конденсированное кольцо, в котором конденсированы 5-членный кольцевой гетероарил и гетероцикл"; и когда кольцо А представляет собой "6-членный кольцевой гетероарил", образуется "конденсированное кольцо, в котором конденсированы 6-членный кольцевой гетероарил и карбоцикл" или "конденсированное кольцо, в котором конденсированы 6-членный кольцевой гетероарил и гетероцикл".

[0066]

Примеры приведенного выше "конденсированного кольца, в котором конденсированы фенил и карбоцикл", включают индан, инден, нафталин, дигидронафталин, тетрагидронафталин и подобные.

Примеры группы "конденсированного кольца, в котором конденсированы фенил и карбоцикл", включают индан-4-ил, индан-5-ил, 1Н-инден-4-ил, 1Н-инден-5-ил, нафталин-1-ил, нафталин-2-ил, 5,6-дигидронафталин-1-ил, 7,8-дигидронафталин-1-ил, 5,6-дигидронафталин-2-ил, 5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил, 5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил и подобные.

Примеры приведенного выше "конденсированного кольца, в котором конденсированы фенил и гетероцикл", включают хинолин, тетрагидрохинолин, изохинолин, тетрагидроизохинолин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, индол, индолин, изоиндол, изоиндолин, индазол, индазолин, бензофуран, дигидробензофуран, изобензофуран, 1,3-бензодиоксол, 1,4-бензодиоксан, бензотиофен, бензимидазол,

бензотиазол, бензоксазол, бензизоксазол, бензизотиазол, хроман, хромен и подобные.

Примеры группы "конденсированного кольца, в котором конденсированы фенил и гетероцикл", включают хинолин-5-ил, хинолин-6-ил, хинолин-8-ил, изохинолин-5-ил, изохинолин-6-ил, хиноксалин-5-ил, хиноксалин-6-ил, хиназолин-5-ил, хиназолин-6-ил, индол-4-ил, индол-5-ил, бензофуран-4-ил, бензофуран-5-ил, дигидробензофуран-7-ил, бензо[d][1,3]диоксол-4-ил, 1,4-бензодиоксан-5-ил, бензотиофен-4-ил, бензотиофен-5-ил, бензимидазол-4-ил, бензимидазол-5-ил, бензотиазол-4-ил, бензотиазол-5-ил, бензоксазол-4-ил, бензоксазол-5-ил, бензоксазол-7-ил, хроман-8-ил и подобные.

Примеры приведенного выше "конденсированного кольца, в котором конденсированы 5-членный кольцевой гетероарил и карбоцикл", включают индол, бензофуран, бензотиофен, бензимидазол, бензотиазол, бензоксазол, индазол, бензизоксазол, бензизотиазол и подобные.

Примеры группы "конденсированного кольца, в котором конденсированы 5-членный кольцевой гетероарил и карбоцикл", включают индол-1-ил, индол-2-ил, индол-3-ил, бензофуран-2-ил, бензофуран-3-ил, бензотиофен-2-ил, бензотиофен-3-ил, бензимидазол-2-ил, бензоксазол-2-ил, бензотиазол-2-ил, индазол-3-ил, бензизоксазол-3-ил, бензизотиазол-3-ил и подобные.

[0067]

Примеры приведенного выше "конденсированного кольца, в котором конденсированы 5-членный кольцевой гетероарил и гетероцикл", включают пирролопиридин, пиразолопиридин, пиразолопиримидин, имидазопиридин, триазолопиридин, дигидропиразолооксазол и подобные.

Примеры группы "конденсированного кольца, в котором конденсированы 5-членный кольцевой гетероарил и гетероцикл", включают 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил, пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил, 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-7-ил, [5,6,7,8]тетрагидропиразоло[5,1-b][1,3]оксазепин-3-ил и подобные.

Примеры приведенного выше "конденсированного кольца, в котором конденсированы 6-членный кольцевой гетероарил и карбоцикл", включают хинолин, изохинолин, хиназолин и подобные.

Примеры группы "конденсированного кольца, в котором конденсированы 6-членный кольцевой гетероарил и карбоцикл", включают хинолин-4-ил, изохинолин-1-ил, изохинолин-4-ил, хиназолин-4-ил и подобные.

Примеры приведенного выше "конденсированного кольца, в котором конденсированы 6-членный кольцевой гетероарил и гетероцикл ", включают пиразолопиридин, пиразолопиримидин, имидазопиридин, имидазопиримидин, имидазопиразин, триазолопиридин, нафтиридин, пиридопиразин, азаиндазол и подобные.

Примеры группы "конденсированного кольца, в котором конденсированы 6-членный кольцевой гетероарил и гетероцикл", включают пиразоло[1,5-a]пиридин-7-ил, пиразоло [1,5-a]пиримидин-7-ил, имидазо[1,5-a]пиридин-8-ил, имидазо[1,2-c]пиримидин-8-ил, имидазо[1,2-a]пиразин-5-ил, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил, 1,5-нафтиридин-4-ил, пиридо[3,4-b]пиразин-8-ил, азаиндазолил и подобные.

[0068]

"Аралкильная группа" представляет собой приведенную выше "C1-C6 алкильную группу", замещенную фенильной группой, 5-членную гетероарильную группу, 6-членную кольцевую гетероарильную группу или подобные, и они могут быть присоединены по любым замещаемым положениям. Например, можно упомянуть бензильную группу, фенэтильную группу, 1-фенилэтильную группу, 1-фенилпропильную группу, 3-фенилпропильную группу и подобные.

[0069]

Термин "замещенный" в настоящем описании обозначает, если не указано конкретно, что один или более атомов водорода замещены атомом, отличным от атома водорода или функциональной группой в указанных положениях.

[0070]

В формуле (I), заместитель "необязательно замещенного фенила" и "необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероарила" для кольца A представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, гидроксильной группы, необязательно замещенной C1-C6 алкильной группы (такой же как "необязательно замещенная C1-C6 алкильная группа" для R4), C1-C6 галогеналкильной группы, необязательно замещенной C3-C7 циклоалкильной группы (такой же как "необязательно замещенная C3-C7 циклоалкильная группа" для R4), гетероциклоалкильной группы, гетероциклоалкилокси группы, 5-членной гетероарильной группы, необязательно замещенной C1-C6 алкокси группы (такой же как "необязательно замещенная C1-C6 алкокси группа" для R4), C1-C6 галогеналкокси группы, C2-C6 алкенильной группы, C2-C6 алкенилокси группы, C2-C6 алкинильной группы, C2-C6 алкинилокси группы, C1-C6 алкилтио группы, -NRdRe (каждый Rd и Re независимо представляет собой атом водорода или C1-C6 алкильную группу), нитро группы, формильной группы, C1-C6 алкилкарбонильной группы, C1-C6 алкоксикарбонильной группы и C1-C6 алкилкарбонилокси группы. Один или более из них можно замещать по любому замещаемому положению.

В формуле (I), заместитель "необязательно замещенного конденсированного кольца" для кольца A представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из оксо группы, атома галогена, цианогруппы, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 алкокси группы, C1-C6 галогеналкильной группы, C1-C6 галогеналкокси группы, C3-C7 циклоалкильной группы, C1-C6 алкилкарбонильной группы, C1-C6 алкоксикарбонильной группы и C1-C6 алкилкарбонилокси группы. Одну или более из них можно заместить по любым замещаемым положениям.

[0071]

В формуле (I-A), заместитель "необязательно замещенного карбоцикла" и "необязательно замещенного гетероцикла" для кольца B представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 галогеналкильной группы, C1-C6 алкокси группы и C1-C6 галогеналкокси группы. Одну или более из них можно заместить по любым замещаемым положениям.

[0072]

В формуле (I), заместитель "необязательно замещенной C1-C6 алкильной группы", "необязательно замещенной C1-C6 галогеналкильной группы", "необязательно замещенной C1-C6 алкокси группы" и "необязательно замещенной C1-C6 галогеналкокси группы" для R2a и R2b представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, гидроксильной группы, -ORg {Rg представляет собой C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильную группу, C2-C6 алкенил-C1-C6 алкильную группу, C2-C6 алкинил-C1-C6 алкильную группу, цианометильную группу, -CONRjRk (каждый Rj и Rk независимо представляет собой атом водорода или C1-C6 алкильную группу), C3-C7 циклоалкильную группу или C1-C6 алкилкарбонильную группу}, C1-C6 алкилкарбонильной группы, C1-C6 алкоксикарбонильной группы, C1-C6 алкилкарбонилокси группы, гетероциклоалкильной группы и -NRhRi {Rh представляет собой C1-C6 алкильную группу, Ri представляет собой атом водорода, C1-C6 алкильную

группу, C1-C6 алкокси группу, цианометильную группу, C1-C6 алкилкарбонильную группу или C1-C6 алкоксикарбонильную группу}. Одну или более из них можно заместить по любым замещаемым положениям.

[0073]

В формуле (I), заместитель "необязательно замещенной C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильной группы", "необязательно замещенной C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильной группы", "необязательно замещенной C1-C6 алкилкарбонильной группы", "необязательно замещенной C1-C6 алкоксикарбонильной группы", "необязательно замещенной C1-C6 алкилкарбонилокси группы", "необязательно замещенной C3-C7 циклоалкильной группы", "необязательно замещенной гетероциклоалкильной группы", "необязательно замещенной гетероциклоалкилокси группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкенильной группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкенилокси группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкенил-C1-C6 алкильной группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкенил-C1-C6 алкокси группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкенилокси-C1-C4 алкильной группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкенилокси-C1-C4 алкокси группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкенилокси-C1-C4 галогеналкильной группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкенилокси-C1-C4 галогеналкокси группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкинильной группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкинилокси группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкинил-C1-C6 алкильной группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкинил-C1-C6 алкокси группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкинилокси-C1-C4 алкильной группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкинилокси-C1-C4 алкокси группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкинилокси-C1-C4 галогеналкильной группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкинилокси-C1-C4 галогеналкокси группы", "необязательно замещенной C1-C6 алкилтио группы" и "необязательно замещенной C1-C6 галогеналкилтио группы" для R2a и R2b представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 галогеналкильной группы, C1-C6 алкокси группы, C1-C6 галогеналкокси группы и C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильной группы. Одну или более из них можно заместить по любым замещаемым положениям.

[0074]

В формуле (I), заместитель "необязательно замещенной C1-C6 алкильной группы" для Ra и Rb представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, C1-C6 алкокси группы, C1-C6 галогеналкокси группы, C1-C6 алкилкарбонильной группы, C1-C6 алкоксикарбонильной группы, C1-C6 алкилкарбонилокси группы, C3-C7 циклоалкильной группы, гетероциклоалкильной группы, гетероциклоалкилокси группы, C2-C6 алкенильной группы, C2-C6 алкенилокси группы, C2-C6 алкинильной группы и C2-C6 алкинилокси группы. Одну или более из них можно заместить по любым замещаемым положениям.

[0075]

В формуле (I), когда Z представляет собой CR2b, заместитель "необязательно замещенного карбоцикла" и "необязательно замещенного гетероцикла", образованного R2a и R2b, вместе с атомами углерода, с которыми они соединены, представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из оксо группы, атома галогена, цианогруппы, гидроксильной группы, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 галогеналкильной группы, C1-C6 алкокси группы, C1-C6 галогеналкокси группы, C1-C6 алкилкарбонильной группы, C1-C6 алкоксикарбонильной группы, C1-C6 алкилкарбонилокси группы и -NRjRk (каждый Rj и Rk независимо представляет собой

атом водорода или C1-C6 алкильную группу). Одну или более из них можно заместить по любым замещаемым положениям.

[0076]

В формуле (I), заместитель "необязательно замещенной C1-C6 алкильной группы", "необязательно замещенной C1-C6 алкокси группы", "необязательно замещенной C3-C7 циклоалкильной группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкенильной группы", "необязательно замещенной C2-C6 алкинильной группы" и "необязательно замещенной аралкильной группы" для R3 представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 галогеналкильной группы, C1-C6 алкокси группы и C1-C6 галогеналкокси группы. Одну или более из них можно заместить по любым замещаемым положениям.

[0077]

В формуле (I), заместитель "необязательно замещенной C1-C6 алкильной группы" и "необязательно замещенной C1-C6 алкокси группы" для R4 представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, гидроксильной группы, C1-C6 алкокси группы, C1-C6 галогеналкокси группы, C2-C6 алкенильной группы, C2-C6 алкинильной группы, C3-C7 циклоалкильной группы и гетероциклоалкильной группы. Одну или более из них можно заместить по любым замещаемым положениям.

Заместитель "необязательно замещенной C3-C7 циклоалкильной группы" для R4 представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 галогеналкильной группы, C1-C6 алкокси группы и C1-C6 галогеналкокси группы. Одну или более из них можно заместить по любым замещаемым положениям.

[0078]

В формуле (I), заместитель "необязательно замещенной C1-C6 алкильной группы", "необязательно замещенной C1-C6 алкокси группы", "необязательно замещенной C3-C7 циклоалкильной группы" и "необязательно замещенной C1-C6 алкилтио группы" для R6, R6a и R6b представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 галогеналкильной группы, C1-C6 алкокси группы и C1-C6 галогеналкокси группы. Одну или более из них можно заместить по любым замещаемым положениям.

В приведенных выше определениях, количество заместителей предпочтительно составляет 1-5, более предпочтительно 1-3.

[0079]

Предпочтительный атом или заместитель для соединения формулы (I) или его фармакологически приемлемой соли настоящего изобретения описывают ниже.

Q предпочтительно представляет собой $CH_2$, CO, NH, O или S, более предпочтительно NH, O или S, более предпочтительно NH или O, особенно предпочтительно O.

каждый X1, X2 и X3 независимо представляет собой CR1 или N, предпочтительно, X1 представляет собой CR1, и каждый X2 и X3 представляет собой CR1 или N, более предпочтительно, каждый X1 и X3 представляет собой CR1, и X2 представляет собой CR1 или N.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, каждый X1, X2 и X3 независимо представляет собой CH, CR1 или N, предпочтительно, X1 представляет собой CH, и каждый X2 и X3 независимо представляет собой CR1 или N, более предпочтительно, X1 и X3 представляют собой CH, и X2 представляет собой CR1 или N, более предпочтительно, X1 и X3 представляют собой CH, и X2 представляет собой

CH или N.

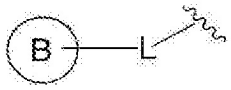
Z предпочтительно представляет собой CR2b.

R1 предпочтительно представляет собой атом водорода, атом галогена, метильную группу или метокси группу, более предпочтительно, атом водорода или атом галогена, более предпочтительно, атом водорода.

[0080]

Предпочтительно, каждый R2a и R2b независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу, необязательно замещенную C1-C6 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкокси группу, необязательно замещенную C1-C6 галогеналкокси группу, необязательно замещенную C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильную группу, необязательно замещенную C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную C1-C6 алкилкарбонилокси группу, необязательно замещенную C3-C7 циклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную C2-C6 алкенил-C1-C6 алкокси группу, необязательно замещенную C2-C6 алкинил-C1-C6 алкокси группу, -NRaRb {каждый Ra и Rb независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную C1-C6 алкильную группу (при условии, что Ra и Rb одновременно не являются атомами водорода)}, необязательно замещенную C1-C6 алкилтио группу, пентафторсульфанильную группу или группу, представленную формулой (I-A)

[0081]




(I-A)

[0082]

{где

L представляет собой простую связь, -(CH2)p-, -O(CH2)p-, -(CH2)pO-, -NRc(CH2)p- или -(CH2)pNRc-, где один или более атомов водорода (CH2)p необязательно замещены атомом галогена,

p равен 1 или 2,

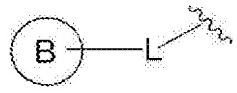
Rc представляет собой атом водорода или метильную группу, и

кольцо B представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил}, или

когда Z представляет собой CR2b, R2a и R2b необязательно образуют, вместе с атомами углерода, соединенными с ними, необязательно замещенный карбоцикл,

более предпочтительно, каждый R2a и R2b независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкокси группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильную группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильную группу, C1-C6 алкилкарбонильную группу, C1-C6 алкоксикарбонильную группу, C3-C7 циклоалкильную группу, C2-C6 алкенил-C1-C6 алкокси группу, C2-C6 алкинил-C1-C6 алкокси группу или группу, представленную формулой (I-A)

[0083]



(I-A)

[0084]

{где

L представляет собой простую связь, -(CH2)p-, -O(CH2)p- или -(CH2)pO-,

p равен 1 или 2, и

кольцо B представляет собой фенил, необязательно замещенный атомом галогена, C1-C4 алкильной группой, C1-C4 алкокси группой или цианогруппой, или 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный атомом галогена, C1-C4 алкильной группой, C1-C4 алкокси группой или цианогруппой} (R2a и R2b одновременно не являются атомами водорода),

более предпочтительно, каждый R2a и R2b независимо представляет собой атом водорода, C1-C4 алкильную группу, C1-C4 галогеналкильную группу, C1-C4 алкокси группу, C1-C4 галогеналкокси группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильную группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильную группу или C3-C7 циклоалкильную группу (R2a и R2b одновременно не являются атомами водорода),

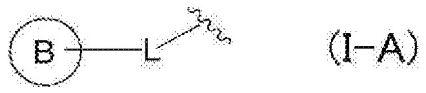
особенно предпочтительно, R2a представляет собой C1-C4 алкильную группу, C1-C4 галогеналкильную группу, C1-C4 алкокси группу, C1-C4 галогеналкокси группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильную группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильную группу или циклопропильную группу, и R2b представляет собой атом водорода или C1-C4 алкильную группу.

[0085]

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, каждый R2a и R2b предпочтительно независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 алкильную группу, замещенную -ORg {Rg представляет собой C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильную группу, C2-C6 алкенил-C1-C6 алкильную группу, C2-C6 алкинил-C1-C6 алкильную группу, цианометильную группу, -CONRjRk (каждый Rj и Rk независимо представляет собой атом водорода или C1-C6 алкильную группу), C3-C7 циклоалкильную группу или C1-C6 алкилкарбонильную группу}, C1-C6 алкильную группу, замещенную C1-C6 алкоксикарбонильной группой, C1-C6 алкильную группу, замещенную цианогруппой, C1-C6 галогеналкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, замещенную гетероциклоалкильной группой, C1-C6 галогеналкильную группу, замещенную -NRhRi {Rh представляет собой C1-C6 алкильную группу, и Ri представляет собой атом водорода, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 алкокси группу, цианометильную группу, C1-C6 алкилкарбонильную группу или C1-C6 алкоксикарбонильную группу}, C1-C6 алкокси группу, C1-C6 алкокси группу, замещенную C1-C6 алкоксикарбонильной группой, C1-C6 галогеналкокси группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильную группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильную группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильную группу, замещенную C1-C4 алкокси, C1-C6 алкилкарбонильную группу, C1-C6 алкоксикарбонильную группу, C1-C6 алкилкарбонилокси группу, C3-C7 циклоалкильную группу, C3-C7 циклоалкильную группу, замещенную C1-C6 алкильной группой, C3-C7 циклоалкильную группу, замещенную C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильной группой, гетероциклоалкильную группу, гетероциклоалкилокси группу, C2-C6 алкенильную группу, C2-C6 алкенилокси группу, C2-C6 алкенил-C1-C6 алкильную группу, C2-C6 алкенил-C1-C6 алкокси группу, C2-C6 алкенилокси-C1-C4 алкильную группу, C2-C6 алкенилокси-C1-C4 алкокси группу, C2-C6 алкенилокси-C1-C4 галогеналкильную

группу, C2-C6 алкенилокси-C1-C4 галогеналкокси группу, C2-C6 алкинильную группу, C2-C6 алкинилокси группу, C2-C6 алкинил-C1-C6 алкильную группу, C2-C6 алкинил-C1-C6 алкокси группу, C2-C6 алкинилокси-C1-C4 алкильную группу, C2-C6 алкинилокси-C1-C4 алкокси группу, C2-C6 алкинилокси-C1-C4 галогеналкильную группу, C2-C6 алкинилокси-C1-C4 галогеналкокси группу, -NRaRb {каждый Ra и Rb независимо представляет собой атом водорода, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 алкильную группу, замещенную цианогруппой, C1-C6 алкильную группу, замещенную C1-C4 алкокси группой, C1-C6 алкильную группу, замещенную C1-C6 алкоксикарбонильной группой, C1-C6 алкильную группу, замещенную C3-C7 циклоалкильной группой, или C1-C6 алкильную группу, замещенную C2-C6 алкенильной группой (при условии, что Ra и Rb одновременно не являются атомами водорода)}, C1-C6 алкилтио группу, C1-C6 галогеналкилтио группу, пентафторсульфанильную группу или группу, представленную формулой (I-A)

[0086]




(I-A)

[0087]

{где

L представляет собой простую связь, -(CH2)p-, -O(CH2)p-, -(CH2)pO-, -NRc(CH2)p- или -(CH2)pNRc-, где один или более атомов водорода (CH2)p необязательно замещены атомом галогена,

p равен 1 или 2,

Rc представляет собой атом водорода или метильную группу, и

кольцо B представляет собой фенил, пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, триазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил}, или

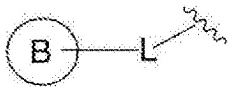
когда Z представляет собой CR2b, R2a и R2b могут быть соединены, образуя -(CH2)r- (r равен 3, 4, 5 или 6), необязательно замещенную атомом галогена, гидроксильной группой или оксо группой.

[0088]

Более предпочтительно, R2a представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 алкильную группу, замещенную -ORg {Rg представляет собой C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильную группу, C2-C6 алкенил-C1-C6 алкильную группу, C2-C6 алкинил-C1-C6 алкильную группу, цианометильную группу, -CONRjRk (каждый Rj и Rk независимо представляет собой атом водорода или C1-C6 алкильную группу), C3-C7 циклоалкильную группу или C1-C6 алкилкарбонильную группу}, C1-C6 алкильную группу, замещенную C1-C6 алкоксикарбонильной группой, C1-C6 алкильную группу, замещенную цианогруппой, C1-C6 галогеналкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, замещенную гетероциклоалкильной группой, C1-C6 галогеналкильную группу, замещенную -NRhRi {Rh представляет собой C1-C6 алкильную группу, и Ri представляет собой атом водорода, C1-C6 алкильную группу или C1-C6 алкилкарбонильную группу}, C1-C6 алкокси группу, C1-C6 алкокси группу, замещенную C1-C6 алкоксикарбонильной группой, C1-C6 галогеналкокси группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильную группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильную группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильную группу, замещенную C1-C4 алкокси, C1-C6 алкилкарбонильную группу, C1-C6 алкоксикарбонильную группу, C1-C6 алкилкарбонилокси группу, C3-C7 циклоалкильную

группу, C3-C7 циклоалкильную группу, замещенную C1-C6 алкильной группой, C3-C7 циклоалкильную группу, замещенную C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильной группой, гетероциклоалкильную группу, гетероциклоалкилокси группу, C2-C6 алкенильную группу, C2-C6 алкенилокси группу, C2-C6 алкинильную группу, C2-C6 алкинилокси группу, C2-C6 алкинилокси-C1-C4 алкильную группу, -NRaRb {каждый Ra и Rb независимо представляет собой атом водорода, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 алкильную группу, замещенную цианогруппой, C1-C6 алкильную группу, замещенную C1-C4 алкокси группой, C1-C6 алкильную группу, замещенную C1-C6 алкоксикарбонильной группой, C1-C6 алкильную группу, замещенную C3-C7 циклоалкильной группой, или C1-C6 алкильную группу, замещенную C2-C6 алкенильной группой (при условии, что Ra и Rb одновременно не являются атомами водорода)}, C1-C6 алкилтио группу, C1-C6 галогеналкилтио группу, пентафторсульфанильную группу или группу, представленную формулой (I-A)

[0089]




(I-A)

[0090]

{где

L представляет собой простую связь, -(CH2)p-, -O(CH2)p-, -(CH2)pO-, -NRc(CH2)p- или -(CH2)pNRc-, где один или более атомов водорода (CH2)p необязательно замещены атомом галогена,

p равен 1 или 2,

Rc представляет собой атом водорода или метильную группу, и

кольцо B представляет собой фенил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, тиазолил или оксадиазолил}, и

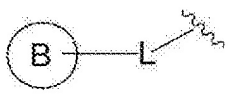
R2b представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкокси группу или C3-C7 циклоалкильную группу, или

когда Z представляет собой CR2b, R2a и R2b могут быть соединены, образуя -(CH2)r- (r равен 3, 4, 5 или 6), необязательно замещенную атомом галогена, гидроксильной группой или оксо группой.

[0091]

Более предпочтительно, R2a представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкокси группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильную группу, C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильную группу, C1-C6 алкилкарбонильную группу, C1-C6 алкоксикарбонильную группу, C3-C7 циклоалкильную группу, -NRaRb {каждый Ra и Rb независимо представляет собой атом водорода, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 алкильную группу, замещенную C1-C4 алкокси группой, или C1-C6 алкильную группу, замещенную C1-C6 алкоксикарбонильной группой (при условии, что Ra и Rb одновременно не являются атомами водорода)} или группу, представленную формулой (I-A)

[0092]




(I-A)

[0093]

{где

L представляет собой простую связь, -(CH2)p-, -O(CH2)p- или -(CH2)pO-, где один или более атомов водорода (CH2)p необязательно замещены атомом галогена,

p равен 1 или 2, и

кольцо B представляет собой фенил или пиразолил}, и

R2b представляет собой атом водорода, атом галогена или метильную группу, или

когда Z представляет собой CR2b, R2a и R2b могут быть соединены, образуя -(CH2)r- (r равен 3 или 4).

[0094]

R3 предпочтительно представляет собой атом водорода, атом фтора или метильную группу, более предпочтительно атом водорода.

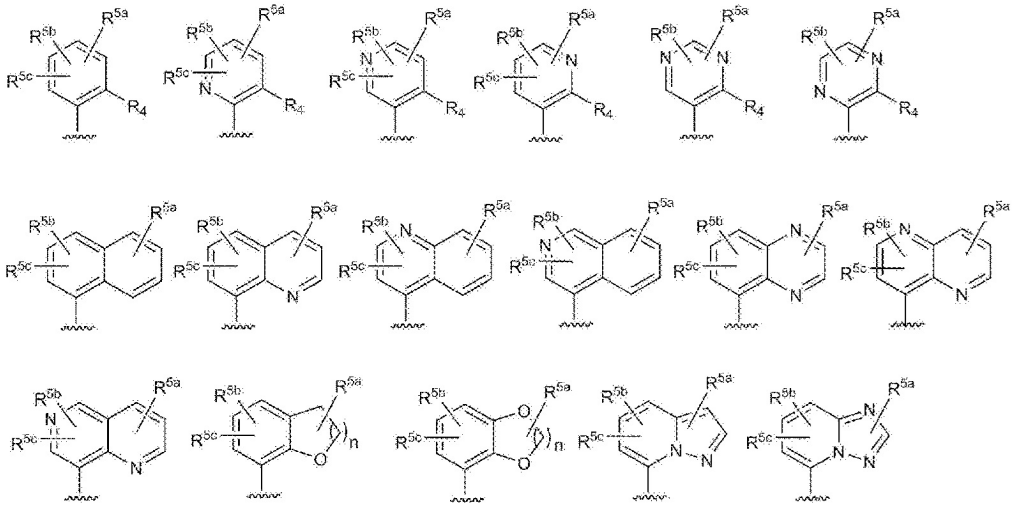
[0095]

Кольцо A представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил (указанное кольцо A необязательно дополнительно конденсировано, образуя конденсированное кольцо),

предпочтительно, кольцо A представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, нафтила, пиридила, пиримидинила, пиразинила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила, хинолила, изохинолила, хиноксалинила, нафтиридинила, пиридопиразинила, индолила, пиразолопиридила, пиразолопиразинила, триазолопиридила, дигидробензофуранила, хроманила, 1,3-бензодиоксолила, 1,4-бензодиоксанила, азаиндазолила, пиразолопиримидинила, бензоксазолила, имидазопиридила и имидазопиримидинила.

Более предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0096]

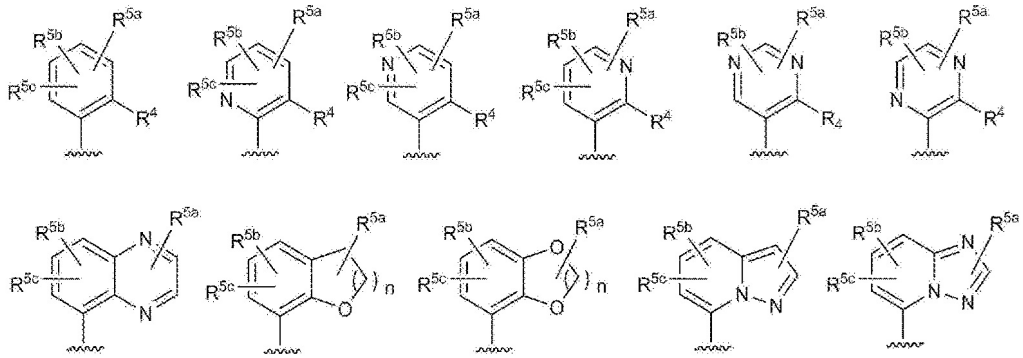


[0097]

где R4, R5a, R5b, R5c и n представляют собой, как определено в приведенном выше варианте осуществления (7),

более предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0098]



[0099]

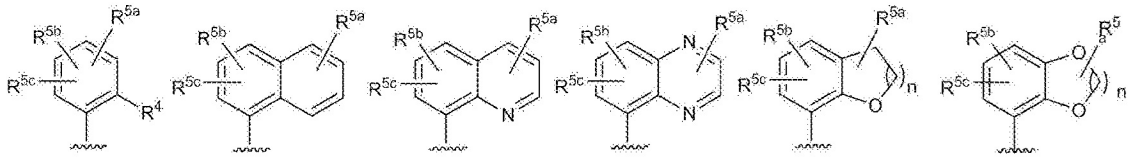
где R4, R5a, R5b, R5c и n представляют собой, как определено в приведенном выше варианте осуществления (7).

[0100]

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, кольцо A представляет собой фенил (указанное кольцо A необязательно дополнительно конденсировано, образуя конденсированное кольцо),

предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

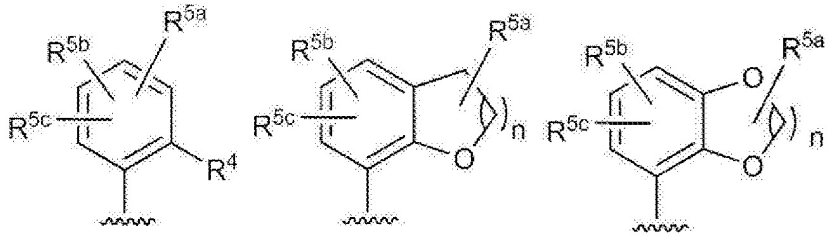
[0101]



[0102]

где R4, R5a, R5b, R5c и n представляют собой, как определено в приведенном выше варианте осуществления (7), более предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0103]



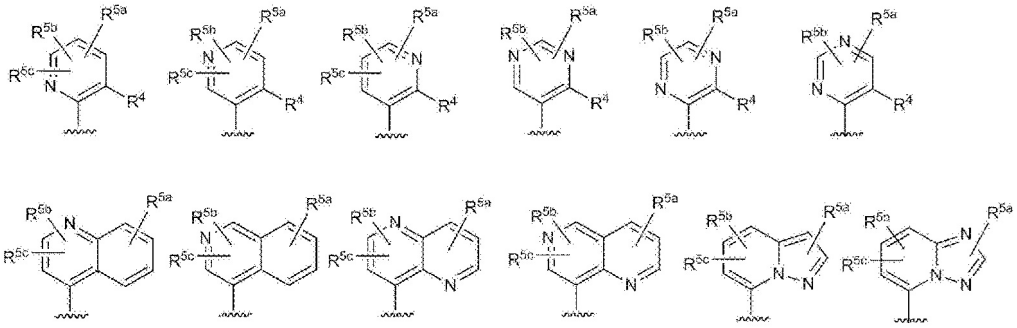
[0104]

где R4, R5a, R5b, R5c и n представляют собой, как определено в приведенном выше варианте осуществления (7).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, кольцо A представляет собой 6-членный кольцевой гетероарил (указанное кольцо A необязательно дополнительно конденсировано, образуя конденсированное кольцо),

предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0105]

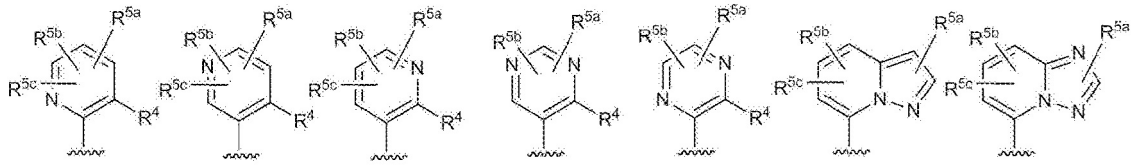


[0106]

где R4, R5a, R5b и R5c представляют собой, как определено в приведенном выше варианте осуществления (7),

более предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0107]



[0108]

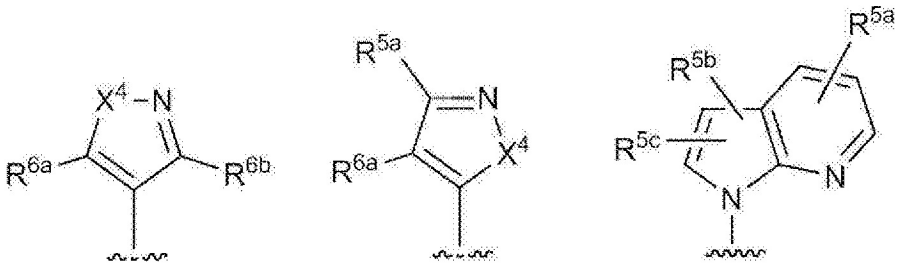
где R4, R5a, R5b и R5c представляют собой, как определено в приведенном выше варианте осуществления (7).

[0109]

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, кольцо A представляет собой 5-членный кольцевой гетероарил (указанное кольцо A необязательно дополнительно конденсировано, образуя конденсированное кольцо),

предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0110]

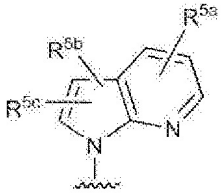


[0111]

где R5a, R5b, R5c, R6a, R6b и X4 представляют собой, как определено в приведенном выше варианте осуществления (13),

более предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, представленное следующей формулой:

[0112]



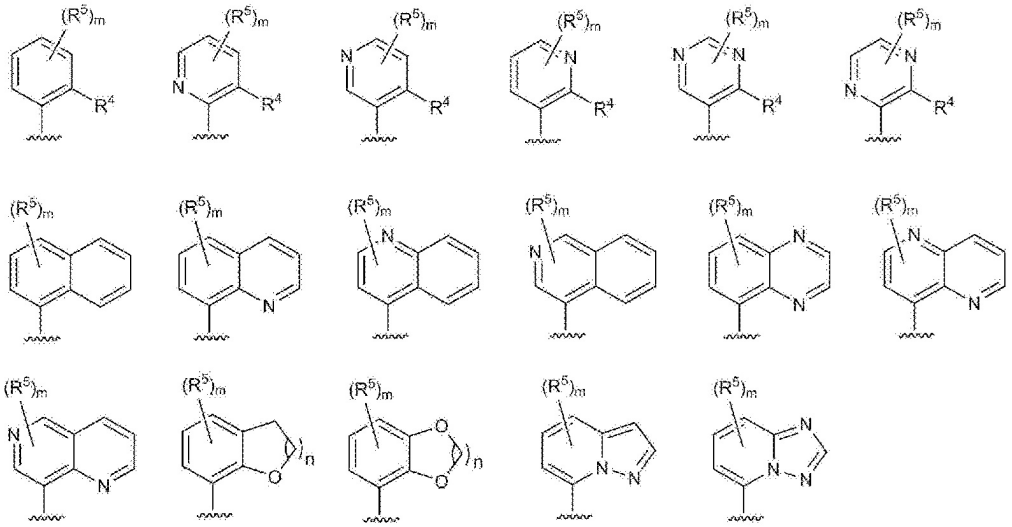
[0113]

где R5a, R5b и R5c представляют собой, как определено в приведенном выше варианте осуществления (13).

[0114]

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, более предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0115]

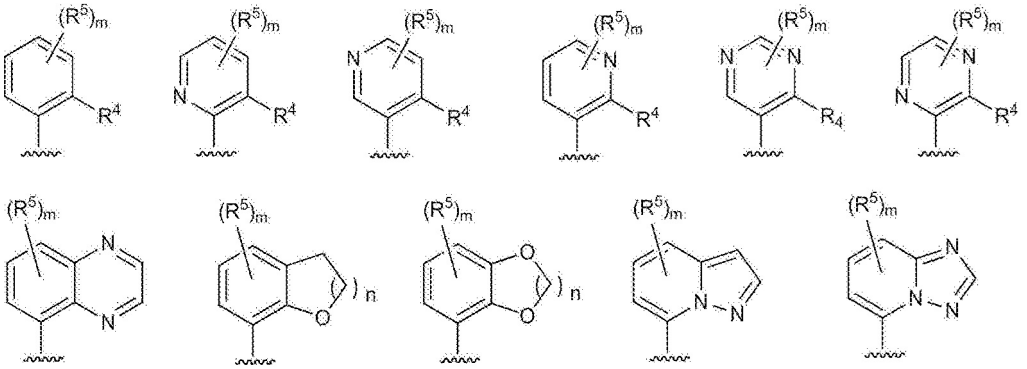


[0116]

где R4, R5, m и n представляют собой, как определено в приведенном выше варианте осуществления (7-A),

более предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0117]



[0118]

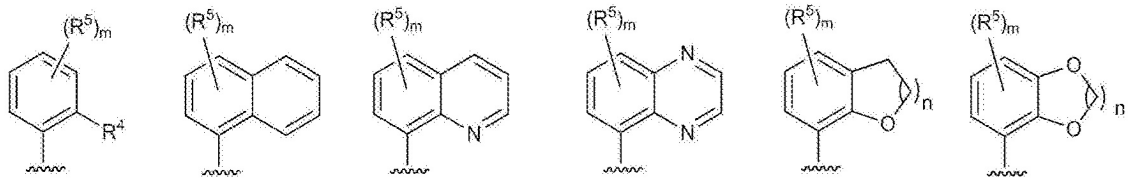
где R4, R5, m и n представляют собой, как определено в приведенном выше варианте осуществления (7-A).

[0119]

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, кольцо A представляет собой фенил (указанное кольцо A необязательно дополнительно конденсировано, образуя конденсированное кольцо),

предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0120]

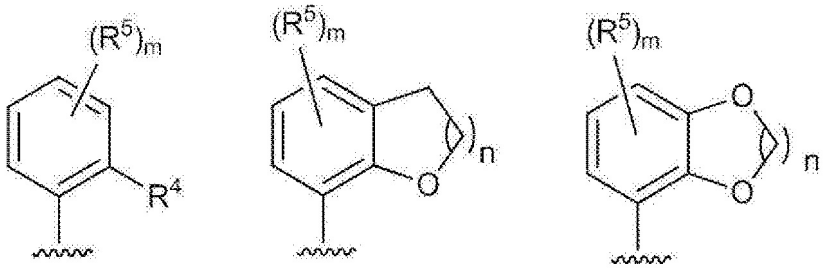


[0121]

где R4, R5, m и n представляют собой, как определено в приведенном выше варианте осуществления (7-A),

более предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0122]



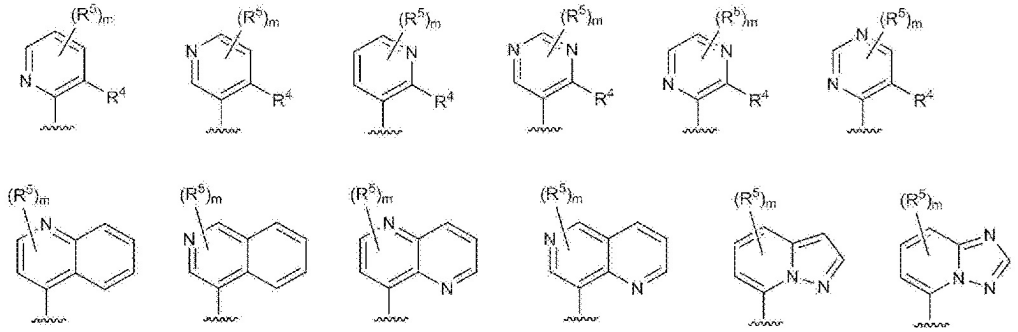
[0123]

где R4, R5, m и n представляют собой, как определено в приведенном выше варианте осуществления (7-A).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, кольцо A представляет собой 6-членный кольцевой гетероарил (указанное кольцо A необязательно дополнительно конденсировано, образуя конденсированное кольцо),

предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0124]

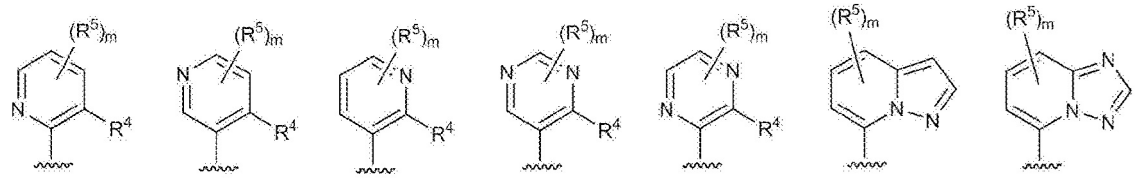


[0125]

где R4, R5 и m представляют собой, как определено в приведенном выше варианте осуществления (7-A),

более предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0126]



[0127]

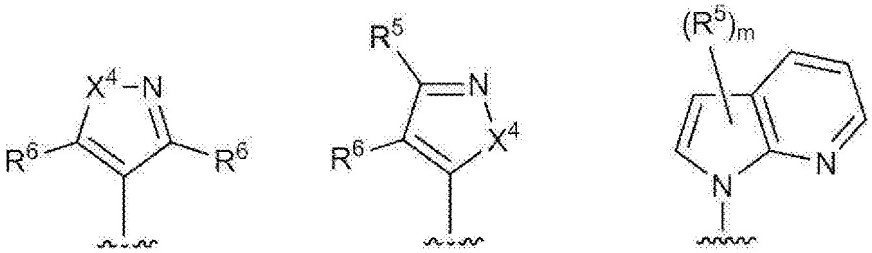
где R4, R5 и m представляют собой, как определено в приведенном выше варианте осуществления (7-A).

[0128]

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, кольцо A представляет собой 5-членный кольцевой гетероарил (указанное кольцо A необязательно дополнительно конденсировано, образуя конденсированное кольцо),

предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0129]

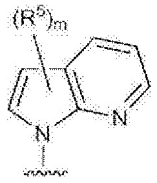


[0130]

где R5, R6, X4 и m представляют собой, как определено в приведенном выше варианте осуществления (13-A),

более предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, представленное следующей формулой:

[0131]



[0132]

где R5 и m представляют собой, как определено в приведенном выше варианте осуществления (13-A).

[0133]

R4 предпочтительно представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C3-C7 циклоалкильную группу, C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкокси группу, винильную группу, этинильную группу, C1-C6 алкилтио группу, -NRdRe (каждый Rd и Re независимо представляет собой атом водорода или C1-C6 алкильную группу), C1-C6 алкилкарбонильную группу или C1-C6 алкоксикарбонильную группу,

более предпочтительно, атом галогена, цианогруппу, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C3-C7 циклоалкильную группу, C1-C6 алкокси группу, C1-C6 галогеналкокси группу, винильную группу, этинильную группу или C1-C6 алкилтио группу,

более предпочтительно, атом галогена, C1-C4 алкильную группу, C1-C4 галогеналкильную группу, циклопропильную группу, C1-C4 алкокси группу или C1-C4 галогеналкокси группу,

особенно предпочтительно, атом галогена, метильную группу, этильную группу или метокси группу.

[0134]

каждый R5, R5a, R5b и R5c предпочтительно представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, C1-C4 алкильную группу, C1-C4 галогеналкильную группу или C3-C7 циклоалкильную группу,

более предпочтительно, атом водорода, атом галогена, C1-C4 алкильную группу или C1-C4 галогеналкильную группу.

[0135]

R6 каждый, R6a и R6b предпочтительно представляет собой атом водорода, атом галогена, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 галогеналкильную группу, C1-C6 алкокси группу или C1-C6 галогеналкокси группу,

более предпочтительно, атом водорода, атом галогена, C1-C4 алкильную группу или C1-C4 галогеналкильную группу.

[0136]

X4 предпочтительно представляет собой NRf (Rf представляет собой атом водорода или C1-C4 алкильную группу) или O, более предпочтительно, NRf (Rf представляет собой атом водорода или метильную группу) или O.

[0137]

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, кольцо A предпочтительно представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, пирролила, фурила, тиенила, имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, инданила, инденила, нафтила, дигидронафтила, тетрагидронафтила, хинолила, изохинолила, хиноксалинила, хиназолинила, индолила, бензофуранила, дигидробензофуранила, 1,3-бензодиоксолила, 1,4-бензодиоксанила, бензотиофенила, бензимидазолила, бензотиазолила, бензоксазолила, хроманила, индазолила, бензизоксазолила, бензизотиазолила, пирролопиридила, пиразолопиридила, дигидропиразолооксазолила, тетрагидропиразолооксазепинила, пиразолопиримидинила, имидазопиридила, имидазопиримидинила, имидазопиразинила, триазолопиридила, нафтиридинила, пиридопиразинила и азаиндазолила, каждый которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, гидроксильной группы, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 алкильной группы, замещенную C1-C6 алкокси группой, C1-C6 галогеналкильной группы, C3-C7 циклоалкильной группы, гетероциклоалкильной группы, гетероциклоалкилокси группы, пирролильной группы, фурильной группы, тиенильной группы, имидазолильной группы, пиразолильной группы, оксазолильной группы, изоксазолильной группы, тиазолильной группы, изотиазолильной группы, тиадиазолильной группы, оксадиазолильной группы, C1-C6 алкокси группы, C1-C6 алкокси группы, замещенную C3-C7 циклоалкильной группы, C1-C6 галогеналкокси группы, C2-C6 алкенильной группы, C2-C6 алкенилокси группы, C2-C6 алкинильной группы, C2-C6 алкинилокси группы, C1-C6 алкилтио группы, -NRdRe (каждый Rd и Re независимо представляет собой атом водорода или C1-C6 алкильную группу), нитро группы, формильной группы, C1-C6 алкилкарбонильной группы, C1-C6 алкоксикарбонильной группы и C1-C6

алкилкарбонилокси группы.

[0138]

Более предпочтительно, кольцо A предпочтительно представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, хинолила, изохинолила, хиноксалинила, хиназолинила, индолила, дигидробензофуранила, хроманила, бензизоксазолила, пирролопиридила, пиразолопиридила, пиразолопиримидинила, имидазопиразинила, триазолопиридила, нафтиридинила и пиридопиразинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, гидроксильной группы, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 алкильной группы, замещенной C1-C6 алкокси группой, C1-C6 галогеналкильной группы, C3-C7 циклоалкильной группы, гетероциклоалкильной группы, гетероциклоалкилокси группы, имидазолильной группы, пиразолильной группы, C1-C6 алкокси группы, C1-C6 алкокси группы, замещенной C3-C7 циклоалкильной группой, C1-C6 галогеналкокси группы, C2-C6 алкинилокси группы, C1-C6 алкилтио группы, -NRdRe (каждый Rd и Re независимо представляет собой атом водорода или C1-C6 алкильную группу), нитро группы, формильной группы, C1-C6 алкилкарбонильной группы, C1-C6 алкоксикарбонильной группы и C1-C6 алкилкарбонилокси группы.

[0139]

Более предпочтительно, кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиразинила, хиноксалинила, дигидробензофуранила, пиразолопиридила, триазолопиридила, нафтиридинила и пиридопиразинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 галогеналкильной группы и C1-C6 алкокси группы.

[0140]

Предпочтительный вариант осуществления соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли настоящего изобретения представляет собой соединение, содержащее комбинацию предпочтительных атомов и групп приведенных выше Q, кольца A, X1, X2, X3, X4, Z, R1, R2a, R2b, R3, R4, R5 и R6. Например, следующие соединения являются предпочтительными.

(i) Соединение где, в формуле (I), Q представляет собой O;

X1 и X3 представляют собой CR1;

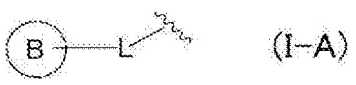
X2 представляет собой CR1 или N;

R1 представляет собой атом водорода или атом галогена;

Z представляет собой CR2b;

каждый R2a и R2b независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, цианогруппы, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 галогеналкильной группы, C1-C6 алкокси группы, C1-C6 галогеналкокси группы, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильной группы, C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильной группы, C1-C6 алкилкарбонильной группы, C1-C6 алкоксикарбонильной группы, C3-C7 циклоалкильной группы, C2-C6 алкенил-C1-C6 алкокси группы, C2-C6 алкинил-C1-C6 алкокси группы и группы, представленной формулой (I-A)

[0141]




(I-A)

[0142]

{где

L представляет собой простую связь, -(CH2)p-, -O(CH2)p- или -(CH2)pO-,

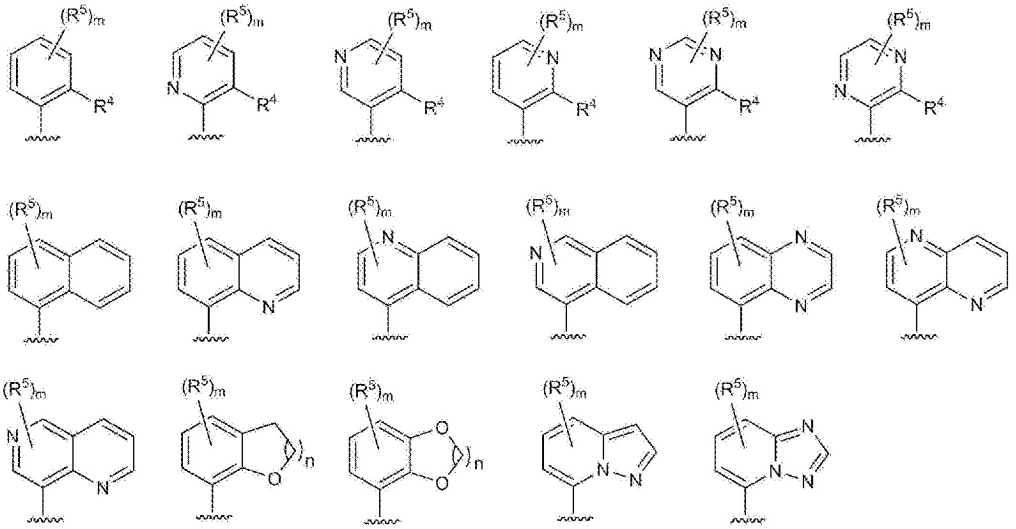
p равен 1 или 2, и

кольцо B представляет собой фенил, необязательно замещенный атомом галогена, C1-C4 алкильной группой, C1-C4 алкокси группой или цианогруппой, или 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный атомом галогена, C1-C4 алкильной группой, C1-C4 алкокси группой или цианогруппой} (при условии, что R2a и R2b одновременно не являются атомами водорода);

R3 представляет собой атом водорода; и

кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0143]

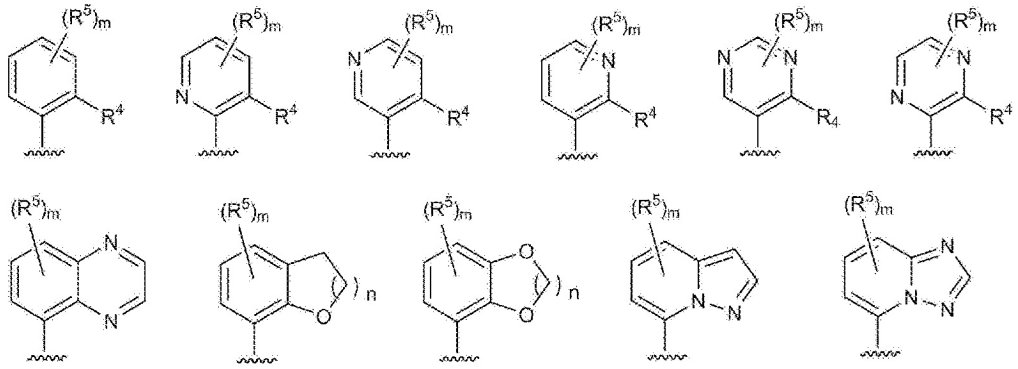


[0144]

когда m равен 0, 1 или 2, n равен 1 или 2, R4 выбран из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 галогеналкильной группы, C3-C7 циклоалкильной группы, C1-C6 алкокси группы, C1-C6 галогеналкокси группы, винильной группы, этинильной группы и C1-C6 алкилтио группы, и R5 выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, C1-C4 алкильной группы и C1-C4 галогеналкильной группы.

(ii) Соединение где, в приведенном выше соединении (i), кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0145]



[0146]

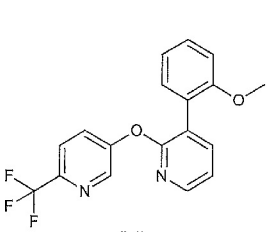
где m, n, R4 и R5 представляют собой, как определено в (i).

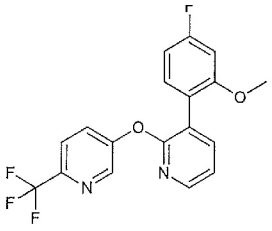
(iii) Соединение где, в приведенном выше соединении (i), R4 выбран из группы, состоящей из атома галогена, C1-C4 алкильной группы, C1-C4 галогеналкильной группы, циклопропильной группы, C1-C4 алкокси группы и C1-C4 галогеналкокси группы.

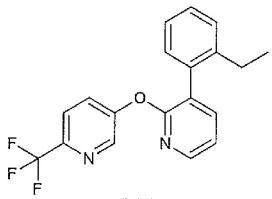
(iv) Соединение где, в приведенном выше соединении (i), каждый R2a и R2b независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C1-C4 алкильной группы, C1-C4 галогеналкильной группы, C1-C4 алкокси группы, C1-C4 галогеналкокси группы, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильной группы, C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильной группы и C3-C7 циклоалкильной группы (при условии, что R2a и R2b одновременно не являются атомами водорода).

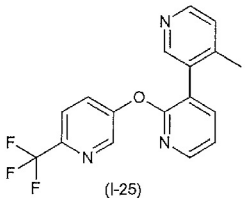
(v) Конкретно, соединения, выбранные из следующих, являются более предпочтительными.

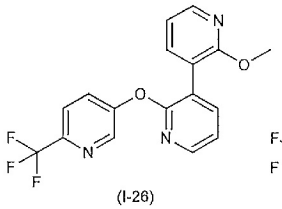
[0147]

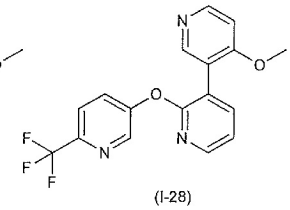

(I-1)

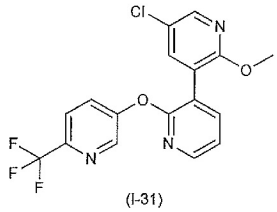

(I-12)

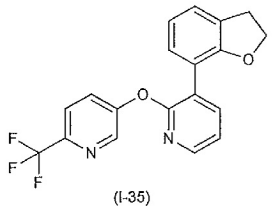

(I-16)

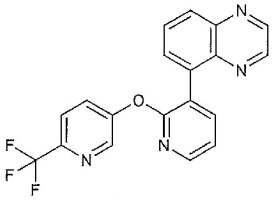

(I-25)

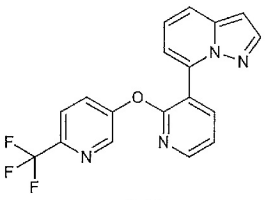

(I-26)

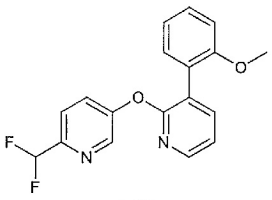

(I-28)

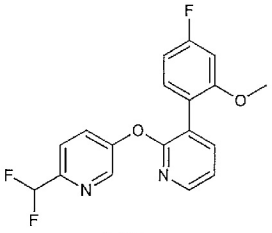

(I-31)

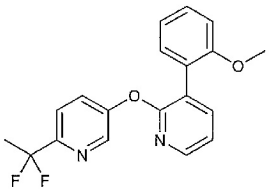

(I-35)

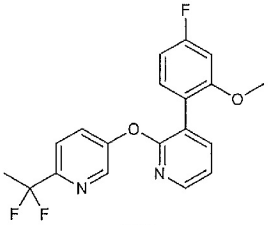

(I-37)

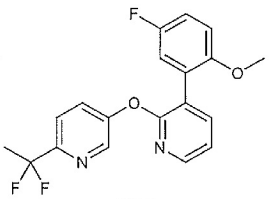

(I-44)

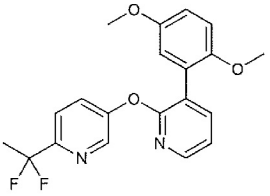

(I-72)

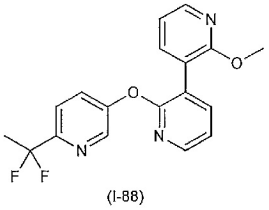

(I-73)

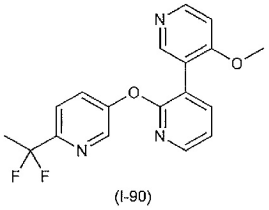

(I-81)

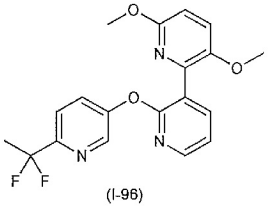

(I-82)

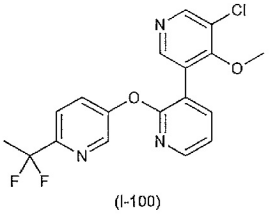

(I-83)


(I-84)

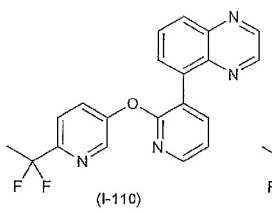

(I-88)

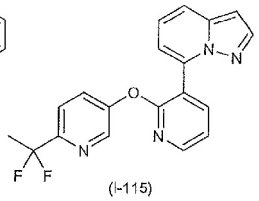

(I-90)

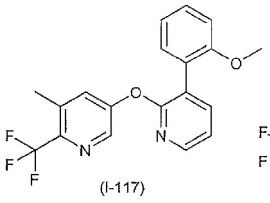

(I-96)

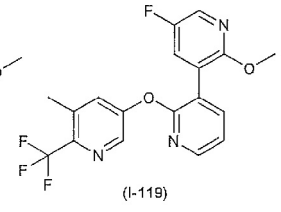

(I-100)

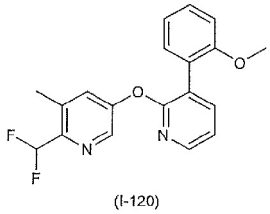
[0148]

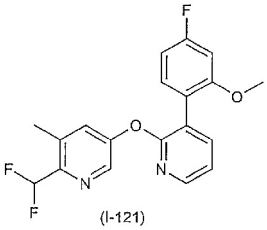

(I-110)

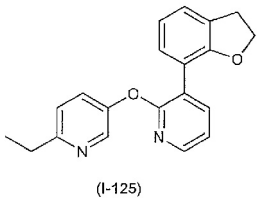

(I-115)

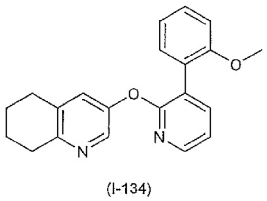

(I-117)

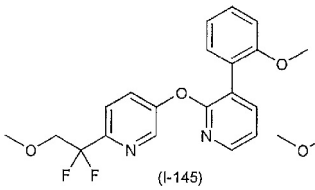

(I-119)

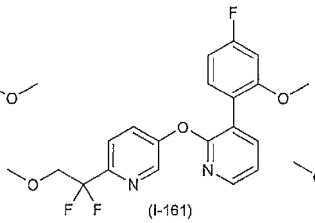

(I-120)

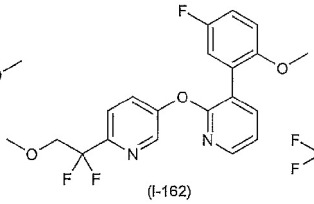

(I-121)

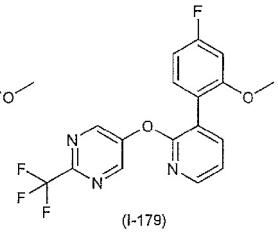

(I-125)

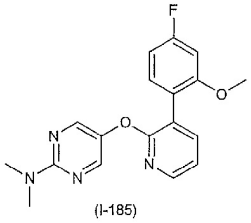

(I-134)

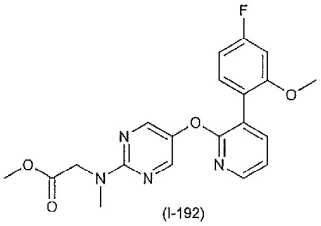

(I-145)

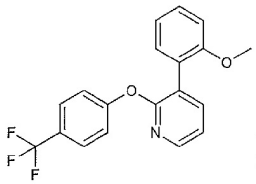

(I-161)

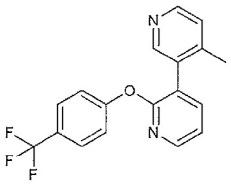

(I-162)


(I-179)

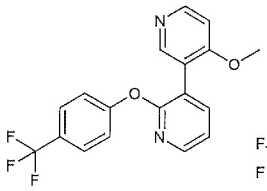

(I-185)

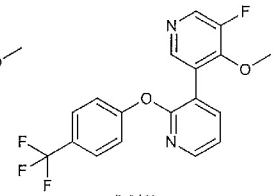

(I-192)

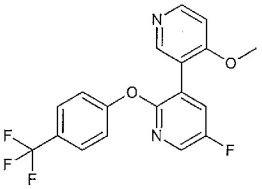

(I-201)

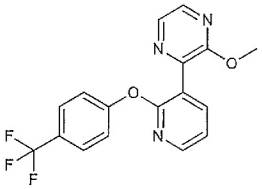

(I-206)

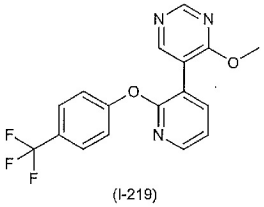
[0149]

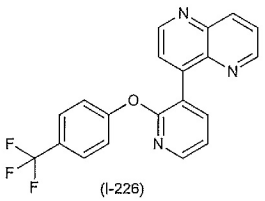

(I-210)

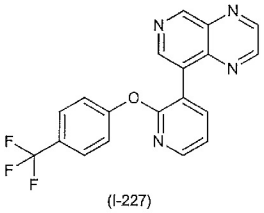

(I-212)

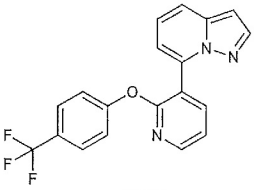

(I-216)

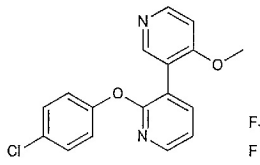

(I-218)

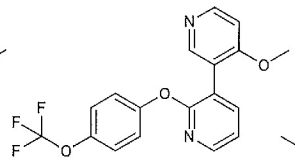

(I-219)

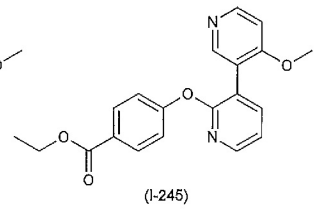

(I-226)

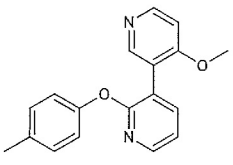

(I-227)

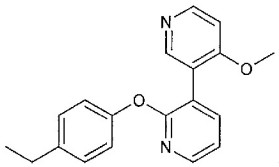

(I-228)

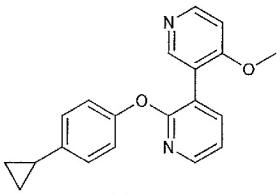

(I-235)

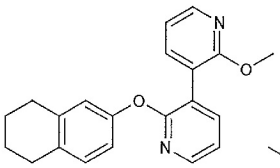

(I-237)

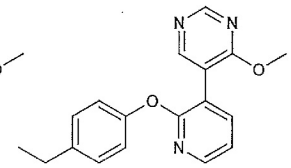

(I-245)

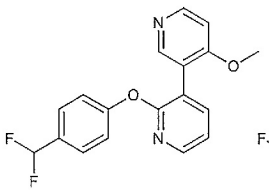

(I-252)

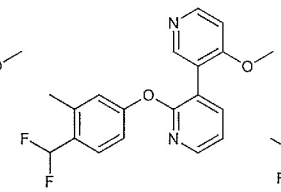

(I-253)

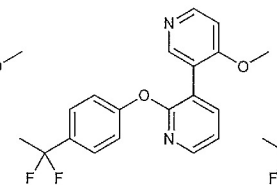

(I-261)

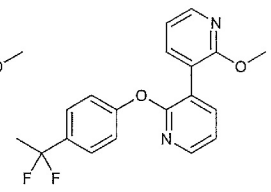

(I-269)


(I-282)

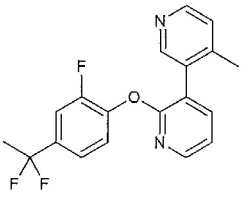

(I-294)

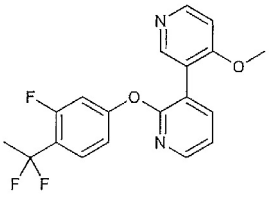

(I-295)

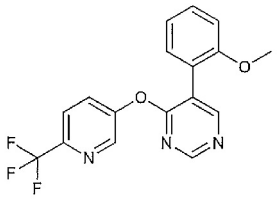

(I-297)

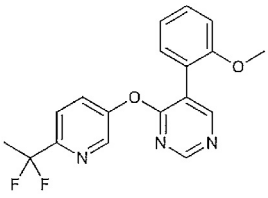

(I-298)

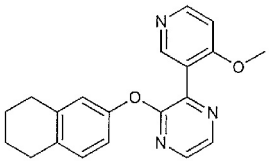
[0150]

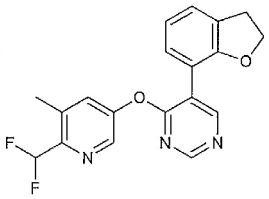

(I-303)

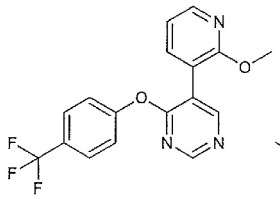

(I-304)

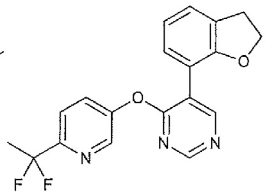

(I-310)

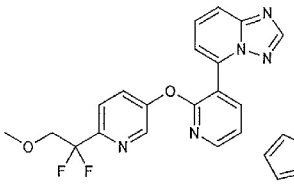

(I-312)

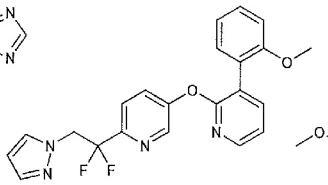

(I-317)

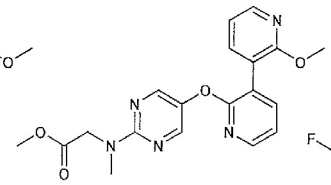

(I-324)

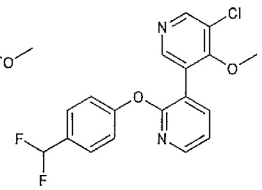

(I-330)

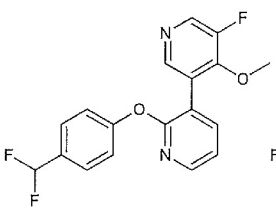

(I-335)

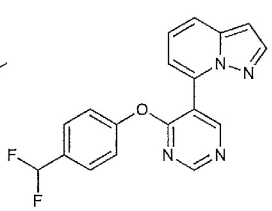

(I-343)

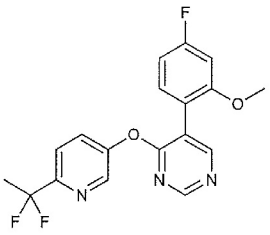

(I-350)

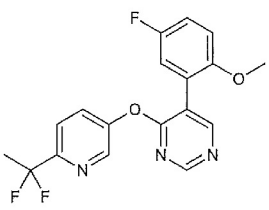

(I-354)


(I-355)


(I-356)


(I-358)


(I-359)


(I-360)

[0151]

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, предпочтительный

вариант осуществления соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли настоящего изобретения представляет собой соединение, содержащее комбинацию предпочтительных атомов и групп приведенных выше Q, кольца A, X1, X2, X3, X4, Z, R1, R2a, R2b, R3, R4, R5, R5a, R5b, R5c, R6, R6a и R6b. Например, следующие соединения являются предпочтительными.

(i) Соединение где, в формуле (I), Q представляет собой O;

X1 представляет собой CH;

каждый X2 и X3 независимо представляет собой CR1 или N;

R1 представляет собой атом водорода или атом галогена;

Z представляет собой CR2b;

каждый R2a и R2b независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, цианогруппы, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 галогеналкильной группы, C1-C6 алкокси группы, C1-C6 галогеналкокси группы, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильной группы, C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильной группы, C1-C6 алкилкарбонильной группы, C1-C6 алкоксикарбонильной группы, C3-C7 циклоалкильной группы, C2-C6 алкенил-C1-C6 алкокси группы, C2-C6 алкинил-C1-C6 алкокси группы и группы, представленной формулой (I-A)

[0152]




(I-A)

[0153]

{где

L представляет собой простую связь, -(CH2)p-, -O(CH2)p- или -(CH2)pO-,

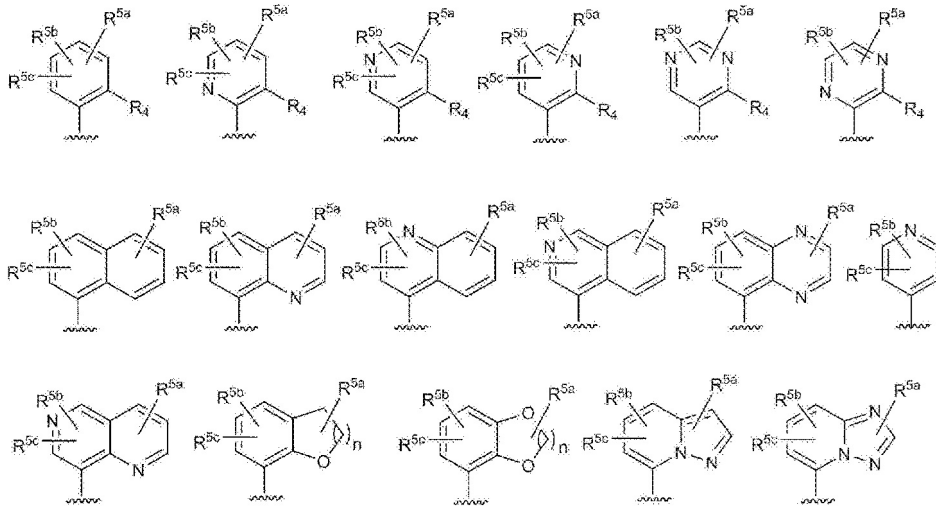
p равен 1 или 2, и

кольцо B представляет собой фенил, необязательно замещенный атомом галогена, C1-C4 алкильной группой, C1-C4 алкокси группой или цианогруппой, или 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный атомом галогена, C1-C4 алкильной группой, C1-C4 алкокси группой или цианогруппой} (при условии, что R2a и R2b одновременно не являются атомами водорода);

R3 представляет собой атом водорода; и

кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0154]

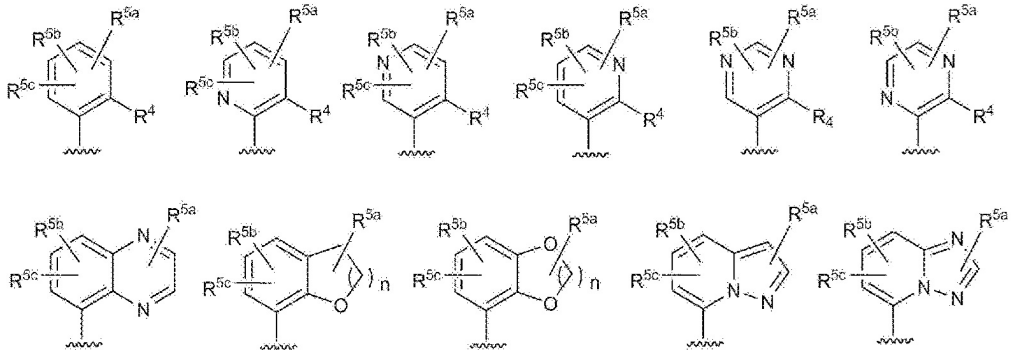


[0155]

где n равен 1 или 2, R4 выбран из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 галогеналкильной группы, C3-C7 циклоалкильной группы, C1-C6 алкокси группы, C1-C6 галогеналкокси группы, винильной группы, этинильной группы и C1-C6 алкилтио группы, и каждый R5a, R5b и R5c независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, C1-C4 алкильной группы и C1-C4 галогеналкильной группы.

(ii) Соединение где, в приведенном выше соединении (i), кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[0156]



[0157]

где n, R4, R5a, R5b и R5c представляют собой, как определено в (i).

[0158]

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, предпочтительный вариант осуществления соединения (I) или его фармацевтически приемлемая соль настоящего изобретения представляет собой соединение, содержащее комбинацию предпочтительных атомов и групп приведенных выше Q, кольца A, X1, X2, X3, X4, Z, R1, R2a, R2b, R3, R4, R5, R5a, R5b, R5c, R6, R6a и R6b. Например, следующие соединения являются предпочтительными.

(i) Соединение где, в формуле (I), Q представляет собой O;

X1 представляет собой CH;

каждый X2 и X3 независимо представляет собой CR1 или N;

R1 представляет собой атом водорода или атом галогена;

Z представляет собой CR2b;

R2a выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, цианогруппы, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 галогеналкильной группы, C1-C6 алкокси группы, C1-C6 галогеналкокси группы, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильной группы, C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильной группы, C1-C6 алкилкарбонильной группы, C1-C6 алкоксикарбонильной группы, C3-C7 циклоалкильной группы, -NRaRb {каждый Ra и Rb независимо представляет собой атом водорода, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 алкильную группу, замещенную C1-C4 алкокси группой, или C1-C6 алкильную группу, замещенную C1-C6 алкоксикарбонильной группой (при условии, что Ra и Rb одновременно не являются атомами водорода)}, и группу, представленную формулой (I-A)

[0159]




(I-A)

[0160]

{где

L представляет собой простую связь, -(CH2)p-, -O(CH2)p- или -(CH2)pO-, где один или более атомов водорода (CH2)p необязательно замещены атомом галогена,

p равен 1 или 2, и

кольцо B представляет собой фенил или пиразолил};

R2b выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена и C1-C6 алкильной группы;

R3 представляет собой атом водорода или атом галогена; и

кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиразинила, хиноксалинила, дигидробензофуранила, пиразолопиридила, триазолопиридила, нафтиридинила и пиридопиразинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 галогеналкильной группы и C1-C6 алкокси группы.

[0161]

(ii) Соединение где, в формуле (I), Q представляет собой O;

X1 и X3 представляют собой CH;

X2 представляет собой CR1 или N;

R1 представляет собой атом водорода или атом галогена;

Z представляет собой CR2b;

R2a выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 галогеналкильной группы, C1-C6 алкокси группы, C1-C6 галогеналкокси группы, C1-C4 алкокси-C1-C4 алкильной группы, C1-C4 алкокси-C1-C4 галогеналкильной группы, C1-C6 алкилкарбонильной группы, C1-C6 алкоксикарбонильной группы, C3-C7 циклоалкильной группы и -NRaRb {каждый Ra и Rb независимо представляет собой атом водорода, C1-C6 алкильную группу, C1-C6 алкильную группу, замещенную C1-C4 алкокси группой, или C1-C6 алкильную группу, замещенную C1-C6 алкоксикарбонильной группой (при условии, что Ra и Rb одновременно не являются атомами водорода)};

R2b выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена и метильной группы; и

кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиразинила, хиноксалинила, дигидробензофуранила, пиразолопиридила, триазолопиридила, нафтиридинила и пиридопиразинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 галогеналкильной группы и C1-C6 алкокси группы.

[0162]

(iii) Соединение где, в формуле (I), Q представляет собой O;

X1 и X3 представляют собой CH;

X2 представляет собой CH или N;

Z представляет собой CR2b;

R2a и R2b соединены, образуя -(CH2)r- (r равен 3, 4, 5 или 6), необязательно замещенную атомом галогена, гидроксильной группой или оксо группой, и

кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиразинила, хиноксалинила, дигидробензофуранила, пиразолопиридила, триазолопиридила, нафтиридинила и пиридопиразинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из

группы, состоящей из атома галогена, C1-C6 алкильной группы, C1-C6 галогеналкильной группы и C1-C6 алкокси группы.

[0163]

Соль соединения (I) предпочтительно представляет собой фармакологически приемлемую соль. "Фармакологически приемлемая соль" соединения (I) конкретно не ограничена при условии, что она представляет собой фармакологически приемлемую соль. Ее примеры включают соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, нитрат, сульфат, фосфат и подобные, соли органических карбоновых кислот, такие как ацетат, оксалат, фумарат, малеат, малонат, цитрат, сукцинат, лактат, тартрат, малат и подобные, соли ароматических карбоновых кислот, такие как салицилат, бензоат и подобные, органические сульфонаты, такие как метансульфонат, бензолсульфонат и подобные, соли щелочных металлов, такие как соль лития, соль натрия, соль калия и подобные, соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция и подобные, соль магния и подобные.

[0164]

Когда соединение, представленное формулой (I) настоящего изобретения, содержит асимметрический углерод, все из рацемата, диастереомеров и их отдельных оптически активных форм включены в настоящее изобретение. Когда присутствуют геометрические изомеры, все из (E) формы, (Z) формы и их смеси включены в настоящее изобретение.

[0165]

Когда соединение, представленное формулой (I) настоящего изобретения, включает сольваты, такие как гидрат и подобные, они также включены в настоящее изобретение.

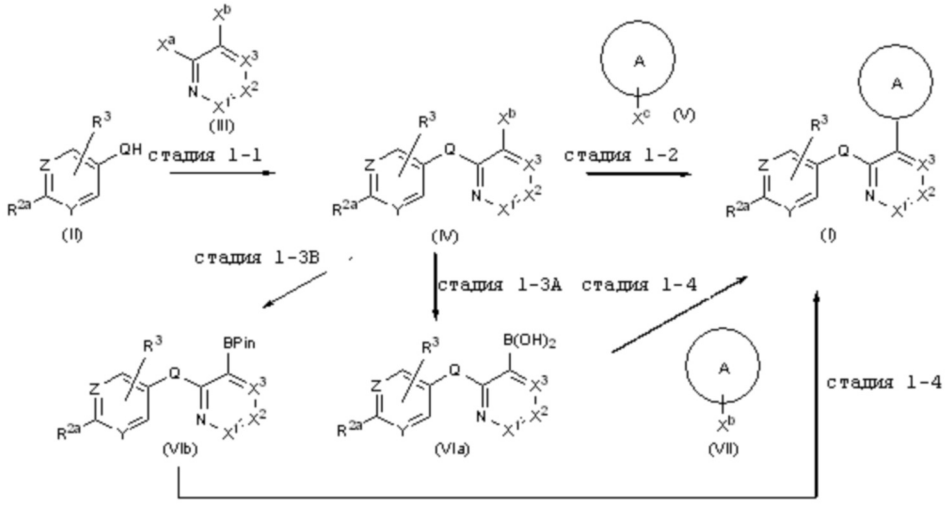
[0166]

Соединение, представленное формулой (I), которое представляет собой биарильное производное настоящего изобретения, можно получить различными способами и можно получить, например, способом, показанным на схеме 1 или схеме 2.

Соединение, представленное формулой (I), можно получить способом, показанным следующей схемой 1 (стадия 1-1-стадия 1-4).

Схема 1:

[0167]




[0168]

где A, R2a, R3, Q, X1, X2, X3, Y и Z представляют собой, как определено в приведенной выше формуле (I); Xa представляет собой атом фтора, атом хлора или атом брома, Xb

представляет собой атом хлора, атом брома или атом йода; и Xc представляет собой -B(OH)2 или -BPin (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил).

Соединение, представленное формулой (I), можно получить SN арильной реакцией соединения, представленного формулой (II), и соединения, представленного формулой (III), получая арилгалогенидное соединение (IV), с последующим перекрестным сочетанием Сузуки-Миаура с различными бороновыми кислотами или эфирами бороновых кислот (V), содержащих кольцо A. Кроме того, соединение (I) можно получить добавлением арилгалогенидного соединения (IV) к соединению бороновой кислоты (VIa) или соединению (VIb), и проведением реакции перекрестного сочетания Сузуки-Миаура с различными арилгалогенидами (VII), содержащими кольцо A. Каждая стадия описана подробно далее.

[0169]

<Стадия 1-1>

На стадии 1-1, соединение, представленное формулой (IV), получают реакцией соединения, представленного формулой (II), и соединения, представленного формулой (III), в присутствии основания. В качестве основания, которое будут применять, можно упомянуть карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, карбонат лития, фосфат трикалия, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид лития, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, фторид калия, калия гексаметилдисилазан, гидрид натрия или подобные. Для гладкого протекания реакции, может совместно присутствовать добавка, и в качестве добавки можно добавлять йодид калия, йодид натрия, йодид тетрабутиламмония, бромид калия, бромид натрия, бромид тетрабутиламмония или подобные. Растворитель реакции конкретно не ограничен при условии, что он заметно не ингибирует реакцию, и N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, N-метилпирролидон, ацетон, ацетонитрил, метанол, этанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 2-метоксиэтанол, их смешенный растворитель или подобные являются предпочтительными. Воду можно также добавлять в качестве растворителя реакции. Количество воды, которое будут добавлять, конкретно не ограничено и составляет, например, не более чем 10%(об/об) всего растворителя. Температура реакции конкретно не ограничена, и реакцию обычно проводят от комнатной температуры до 150°C, и продолжительность реакции предпочтительно составляет 1-24 часа. Кроме того, микроволны можно также применять для данной реакции.

На стадии 1-1, когда соединение, представленное формулой (II), представляет собой аминовое соединение (Q=NH), соединение, представленное формулой (IV), можно получить реакцией соединения, представленного формулой (II), с соединением, представленным формулой (III), в присутствии кислоты.

[0170]

<Стадия 1-2>

На стадии 1-2, соединение, представленное формулой (I), можно получить реакцией смеси соединения, представленного формулой (IV), и бороновой кислоты или эфира бороновой кислоты, представленного формулой (V), с палладиевым катализатором в присутствии основания. Данную реакцию предпочтительно проводят в атмосфере инертного газа, такого как аргон и подобные. В качестве основания, которое будут применять, можно упомянуть карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, карбонат лития, фосфат трикалия, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид лития, трет-бутоксид калия, гексаметилдисилазан калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU) или подобные. Для гладкого протекания

реакции, может совместно присутствовать добавка. В качестве добавки можно упомянуть триалкилфосфины, такие как триметилфосфин, три-трет-бутилфосфин и подобные; трициклоалкилфосфины, такие как трициклогексилфосфин и подобные; триарилфосфины, такие как трифенилфосфин, тритолилфосфин и подобные; триалкилфосфиты, такие как триметилфосфит, триэтилфосфит, трибутилфосфит и подобные; трициклоалкилфосфиты, такие как трициклогексилфосфит и подобные; триарилфосфиты, такие как трифенилфосфит и подобные; имидазолиевые соли, такие как хлорид 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолия и подобные; дикетоны, такие как ацетилацетон, октафторацетилацетон и подобные; амины, такие как триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, триизопропиламин, трибутиламин и подобные; 1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен; 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил; 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил; 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил; 2-(ди-трет-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил; 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил; 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен; и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил. Их можно также применять в комбинации. Растворитель реакции конкретно не ограничен при условии, что он заметно не ингибирует реакцию, и можно упомянуть N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, N-метилпирролидон, ацетонитрил, метанол, этанол, 2-пропанол, н-бутиловый спирт, трет-амиловый спирт, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметоксиэтан, толуол, циклопентилметиловый эфир (CPME), воду или их смешенный растворитель и подобные. В качестве палладиевого катализатора можно упомянуть металлический палладий, такой как палладий на угле, палладиевая чернь и подобные; органические палладиевые соли, такие как тетракис(трифенилфосфин) палладий, дихлорбис(трифенилфосфин)палладий, ацетат палладия, хлорид-1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен палладия, бис[ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин] дихлорпалладий и подобные; органические палладиевые комплексы на полимерной подложке, такие как бис(ацетато)трифенилфосфинпалладий (II) на полимере, ди(ацетато) дициклогексилфенилфосфинпалладий (II) на полимере и подобные, и подобные. Их можно применять в комбинации. Количество палладиевого катализатора, которое будут применять, обычно составляет 1-50 мол%, предпочтительно приблизительно 5-20 мол%, относительно соединения, представленного формулой (IV). Температура реакции конкретно не ограничена, и реакцию обычно проводят от комнатной температуры до 120°C, и продолжительность реакции предпочтительно составляет 1-24 часа. Данную реакцию можно также проводить при микроволновом облучении при приблизительно 120°C в течение продолжительности реакции 10 мин-2 часа.

[0171]

<Стадия 1-3A>

На стадии 1-3A, соединение бороновой кислоты, представленное формулой (VIa), можно получить реакцией обмена галогена на металл соединения, представленного формулой (IV), реагентом Гриньяра, органическим реагентом лития или цинковым реагентом, реакцией его с эфиром бороновой кислоты и проведением его гидролиза. Данную реакцию предпочтительно проводят в атмосфере инертного газа, такого как аргон и подобного. В качестве реагента Гриньяра можно упомянуть магний, бромид изопропилмагния, хлорид изопропилмагния, хлорид изопропилмагния-хлорид лития или подобные; в качестве органического реагента лития можно упомянуть нормальный бутиллитий, втор-бутиллитий, трет-бутиллитий и подобные; и в качестве цинкового реагента можно упомянуть активированный цинк, бромид цинка, хлорид цинка или подобные. Растворитель реакции конкретно не ограничен при условии, что он заметно

не ингибирует реакцию, и тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, диметоксиэтан или подобные является предпочтительным. Температура реакции конкретно не ограничена, и реакцию обычно проводят от -78°C до 100°C, и продолжительность реакции предпочтительно составляет 1-24 часа.

[0172]

<Стадия 1-3B>

На стадии 1-3B, соединение, представленное формулой (VIb), можно получить реакцией смеси соединения, представленного формулой (IV), и соединения эфира бороновой кислоты с палладиевым катализатором в присутствии основания. Данную реакцию предпочтительно проводят в атмосфере инертного газа, такого как аргон или подобного. В качестве основания, которое будут применять, можно упомянуть карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, карбонат лития, фосфат трикалия, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид лития, трет-бутоксид калия, гексаметилдисилазан калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, DBU или подобные. Для гладкого протекания реакции, может совместно присутствовать добавка, и трифенилфосфин или подобные можно добавлять в качестве добавки. Растворитель реакции конкретно не ограничен при условии, что он заметно не ингибирует реакцию, и можно упомянуть N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, N-метилпирролидон, ацетонитрил, метанол, этанол, 2-пропанол, н-бутиловый спирт, трет-амиловый спирт, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметоксиэтан, толуол, CPME, воду или их смешенный растворитель и подобные. В качестве палладиевого катализатора можно упомянуть тетракис(трифенилфосфин)палладий, дихлорбис(трифенилфосфин)палладий, ацетат палладия, хлорид-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия, бис[ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]дихлорпалладий или подобные. Количество палладиевого катализатора, которое будут добавлять, обычно составляет 1-50 моль%, предпочтительно приблизительно 5-20 моль%, относительно соединения, представленного формулой (IV). Температура реакции конкретно не ограничена, и реакцию обычно проводят от комнатной температуры до 120°C, и продолжительность реакции предпочтительно составляет 1-24 часа. Аналогично стадии 1-2, данную реакцию можно также проводить при микроволновом облучении при приблизительно 120°C в течение продолжительности реакции 10 мин-2 часа.

[0173]

<Стадия 1-4>

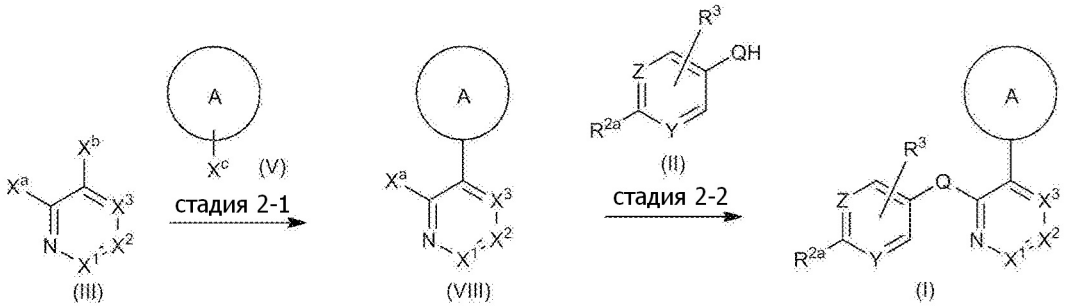
Стадию 1-4 можно проводить аналогично стадии 1-2. То есть, на стадии 1-4, соединение, представленное формулой (I), можно получить реакцией смеси соединения бороновой кислоты, представленного формулой (VIa), или соединения эфира бороновой кислоты, представленного формулой (VIb), и арилгалогенидного соединения, представленного формулой (VII), с палладиевым катализатором в присутствии основания.

[0174]

Приведенное выше соединение (I) можно также получить способом, показанным следующей схемой 2 (стадия 2-1-стадия 2-2).

Схема 2:

[0175]




[0176]

где A, R2a, R3, Q, X1, X2, X3, Y и Z представляют собой, как определено выше; Xa представляет собой атом фтора, атом хлора или атом брома, Xb представляет собой атом хлора, атом брома или атом йода; и Xc представляет собой -B(OH)2 или -BPin.

Соединение, представленное формулой (I), можно получить реакцией перекрестного сочетания Сузуки-Миаура соединения, представленного формулой (III), и различных бороновых кислот или эфиров бороновых кислот (V), содержащих кольцо A, получая соединение, представленное формулой (VIII), с последующей SN арильной реакцией соединения, представленного формулой (VIII), и соединения, представленного формулой (II). Стадию 2-1 можно также проводить обменом Xb и Xc в аналогичных условиях.

[0177]

<Стадия 2-1>

На стадии 2-1, соединение, представленное формулой (VIII), можно получить реакцией соединения, представленного формулой (III), и бороновой кислоты или эфира бороновой кислоты, представленного формулой (V), с палладиевым катализатором в присутствии основания. Данную реакцию предпочтительно проводят в атмосфере инертного газа, такого как аргон или подобного. В качестве основания, которое будут применять, можно упомянуть карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, карбонат лития, фосфат трикалия, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид лития, трет-бутоксид калия, гексаметилдисилазан калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, DBU или подобные. Для гладкого протекания реакции, может совместно присутствовать добавка, и трифенилфосфин и подобные можно добавлять в качестве добавки. Растворитель реакции конкретно не ограничен при условии, что он заметно не ингибирует реакцию, и можно упомянуть N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, N-метилпирролидон, ацетонитрил, метанол, этанол, 2-пропанол, н-бутиловый спирт, трет-амиловый спирт, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметоксиэтан, толуол, CPME, воду или их смешенный растворитель и подобные. В качестве палладиевого катализатора можно упомянуть тетракис(трифенилфосфин)палладий, дихлорбис(трифенилфосфин) палладий, ацетат палладия, хлорид-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия, бис [ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]дихлорпалладий или подобные. Количество палладиевого катализатора, которое будут добавлять, обычно составляет 1-50 моль%, предпочтительно 5-20 моль%, относительно соединения, представленного формулой (III). Температура реакции конкретно не ограничена, и реакцию обычно проводят от комнатной температуры до 120°C, и продолжительность реакции составляет предпочтительно 1-24 часа. Данную реакцию можно также проводить при микроволновом облучении при приблизительно 120°C в течение продолжительности реакции 10 мин-2 часа.

[0178]

<Стадия 2-2>

На стадии 2-2, соединение, представленное формулой (I), можно получить реакцией соединения, представленного формулой (VIII), и соединения, представленного формулой (II), в присутствии основания. В качестве основания, которое будут применять, можно упомянуть карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, карбонат лития, фосфат трикалия, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид лития, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, фторид калия, гексаметилдисилазан калия, гидрид натрия или подобные. Для гладкого протекания реакции, может совместно присутствовать добавка, и в качестве добавки можно добавлять йодид калия, йодид натрия, йодид тетрабутиламмония, бромид калия, бромид натрия, бромид тетрабутиламмония или подобные. Растворитель реакции конкретно не ограничен при условии, что он заметно не ингибирует реакцию, и N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, N-метилпирролидон, ацетон, ацетонитрил, метанол, этанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 2-метоксиэтанол или их смешенный растворитель и подобные являются предпочтительными. Кроме того, воду можно добавлять в качестве растворителя реакции. Количество воды, которое будут добавлять, конкретно не ограничено и, например, не более чем 10%(об/об) относительно всего растворителя является предпочтительным. Температура реакции конкретно не ограничена, и реакцию обычно проводят от комнатной температуры до 180°C, и продолжительность реакции предпочтительно составляет 1-24 часа. Данную реакцию можно также проводить, применяя микроволны.

На стадии 2-2, когда соединение, представленное формулой (II), представляет собой аминовое соединение (Q=NH), соединение, представленное формулой (I), можно получить реакцией соединения, представленного формулой (II), с соединением, представленным формулой (VIII), в присутствии кислоты.

[0179]

Таким образом полученное соединение формулы (I) или его соль можно превратить в другое соединение формулы (I) или его соль, например, воздействием на них известной реакцией, такой как реакция конденсации, реакция присоединения, реакция окисления, реакция восстановления, реакция замещения, галогенирование, реакция дегидратации, гидролиз и подобные, или их подходящей комбинацией.

Соединение настоящего изобретения, полученное приведенным выше способом, выделяют и очищают в виде свободного соединения, его соли, различных сольватов, таких как гидрат, сольват с этанолом и подобные, или кристаллического полиморфного вещества. Фармакологически приемлемую соль соединения настоящего изобретения можно получить общепринятой реакцией образования соли. Выделение и очистку проводят применением химической операции, такой как разделение экстракцией, кристаллизация, различные фракционные хроматографии и подобные. Кроме того, оптический изомер можно получить в виде стереоизомерно чистого изомера выбором подходящего исходного соединения или оптическим разделением рацемического соединения.

[0180]

Биарильное производное (I) или его соль настоящего изобретения обладает превосходной противогрибковой активностью в отношении грибка рода Трихофитон (например, род Трихофитон, род Микроспоридии и т.д.), который представляет собой основной болезнетворный микроорганизм поверхностного микоза. Следовательно, лекарственное средство, содержащее их в качестве активного ингредиента, является пригодным в качестве профилактического или терапевтического лекарственного средства для инфекций, вызванных грибком стригущего лишая, у животных, включая

человека. Примеры инфекций, вызванных грибком стригущего лишая, включают дермофития стопы, дерматофитный онихомикоз, дерматофития туловища, дерматомикоз паховый и грибковое поражение волосистой части головы. Соединение настоящего изобретения обладает превосходным эффектом на дерматофитный онихомикоз, поскольку оно обладает превосходной ногтевой проницаемостью.

Лекарственное средство, содержащее биарильное производное (I) или его соль настоящего изобретения в качестве активного ингредиента, представляет собой соединение отдельно или в виде смеси соединения и фармакологически приемлемого жидкого или твердого носителя, например, вспомогательного вещества, связующего, разбавителя, экспандера, разрыхлителя, стабилизатора, консерванта, буфера, эмульгатора, ароматизатора, красителя, подсластителя, загустителя, корригирующего вещества, солюбилизирующих агентов или других добавок, которые можно получить способом, общепринятым в данной области техники.

[0181]

Лекарственное средство настоящего изобретения можно вводить перорально или парентерально в виде лекарственной формы, например, таблеток (включая таблетки с сахарным покрытием, таблетки с пленочным покрытием), порошков, гранул, капсул, пероральных жидкостей, растворов для инъекций, суппозиторией, препаратов с замедленным высвобождением, лосьонов, жидких мазей, мазей, пластырей, суспензий, эмульсий, трансдермальных пластырей, кожных жидкостей, кремов, аэрозолей и подобных, млекопитающему (например, человеку, обезьяне, корове, лошади, свинье, собаке, кошке, кролику, морской свинке, крысе, мыши и подобным). При необходимости, можно также добавлять другие лекарственные средства.

[0182]

Когда соединение настоящего изобретения вводят местно, лекарственная форма конкретно не ограничена при условии, что ее применяют в виде фармацевтической композиции для местного введения. Например, когда ее водят на кожу или ноготь, можно формулировать лекарственную форму, такую как жидкости, лосьоны, мази, крема, гели, пластыри (например, тейп, примочка), лак для ногтей и подобные. Для их формулирования, фармацевтически приемлемые основы, такие как водорастворимая основа, масляная основа, эмульгирующая основа и подобные, можно применять без любого конкретного ограничения, и их можно формулировать согласно способу, общепринятому в данной области техники. В приведенном выше препарате, активный ингредиент может быть в суспендированном состоянии.

Когда его вводят на кожу или ноготь в виде препарата для внешнего применения, содержание активного ингредиента составляет, например, 0,01-20% по весу, предпочтительно 0,5-15% по весу. Соединение настоящего изобретения в качестве активного ингредиента требуется вводить только в виде обычной дневной дозы от приблизительно 1 до приблизительно 100000 мкг/см$^2$, предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 10000 мкг/см$^2$, которую можно вводить в виде одной или более частей.

Когда соединение настоящего изобретения вводят перорально, можно получить лекарственные формы, такие как таблетки, перорально распадающиеся таблетки, капсулы, гранулы, порошки, пероральные жидкости, сиропы, пероральное желе, пероральные спреи и подобные. Для их формулирования, каждый из них можно получить способом, общепринятым в данной области техники. Например, когда его перорально вводят взрослому пациенту, обычная единичная доза соединения настоящего изобретения в качестве активного ингредиента составляет приблизительно 0,1-100 мг/

кг, которую можно вводить в виде одной или более частей.

Примеры

[0183]

Признаки настоящего изобретения более конкретно описывают далее со ссылкой на примеры и экспериментальные примеры. Материалы, применяемые количества, пропорции, содержание лечения, способы лечения и подобные, показанные в следующих примерах, можно подходящим образом изменять при условии, что они не отклоняются от сущности настоящего изобретения. Следовательно, объем настоящего изобретения не следует интерпретировать ограниченным конкретными примерами, показанными ниже. Для реакции при микроволновом облучении, применяли микроволновый синтезатор Initiator+ (изготовленный Biotage).

1H-ЯМР спектр, показанный ниже, регистрировали JNM-ECA400 спектрометром (400 МГц, полученным JEOL Ltd.) или AVANCEIII HD400 (400 МГц, полученным Bruker Biospin K.K.), применяя дейтерированный хлороформ (CDCl3) или дейтерированный диметилсульфоксид (DMSO-d6) в качестве растворителя, и тетраметилсилан (TMS) в качестве внутреннего стандарта. В результатах измерения химического сдвига, ppm показывает δ величину, и Гц показывает J величину константы связывания. В сокращениях, с обозначает синглет, д обозначает дуплет, т обозначает триплет, кв обозначает квартет, квин обозначает квинтет, секст обозначает секстет, сеп обозначает септет, м обозначает мультиплет, и уш обозначает уширенный. Масс спектр (ESI-MS) измеряли Exactive (полученным Thermo Fisher Scientific K.K.) и согласно способу ионизации электроспреем. Значения свойств соединения (I-1)-соединения (I-582) в соответствующих примерах показаны в таблицах 1-71.

[0184]

Сокращения в каждом примере обозначают следующее.

BINAP: 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

Bn: бензил

Boc: трет-бутоксикарбонил

t-Bu: трет-бутил

mCPBA: мета-хлорпербензойная кислота

c-Pr: циклопропил

DAST: трифторид N,N-диэтиламиносеры

DCM: дихлорметан

dba: дибензилиденацетон

dppf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

DIAD: диизопропил азодикарбоксилат

DIBAL: диизобутилалюмогидрид

DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин

DMA: N,N-диметилацетамид

DMAP: N,N-диметил-4-аминопиридин

DMF: N,N-диметилформамид

DMP: периодинан Десс-Мартина

DMSO: диметилсульфоксид

EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбоксимид

HATU: гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b] пиридиний 3-оксида

HOBt: 1-гидроксибензотриазол

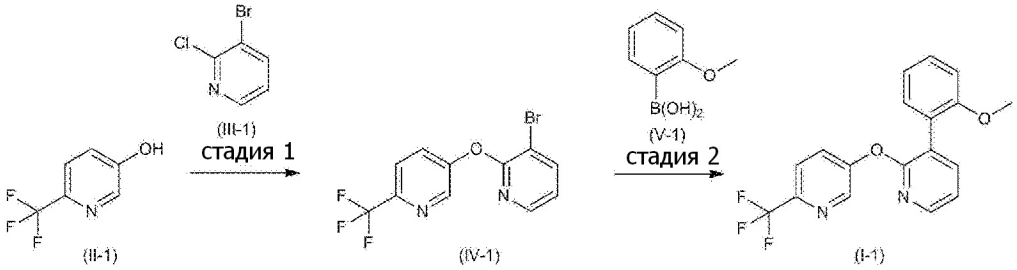
i: изо

IPA: изопропиловый спирт
LDA: диизопропиламид лития
n: нормальный
NBS: N-бромсукцинимид
NCS: N-хлорсукцинимид
NIS: N-йодсукцинимид
NMP: N-метил-2-пирролидон
p: пара
Ph: фенил
Pin: пинакол
Pr: пропил
TBAB: бромид тетра-н-бутиламмония
TBAF: фторид тетра-н-бутиламмония
TBAI: йодид тетра-н-бутиламмония
TBS: трет-бутилдиметилсилил
TEA: триэтиламин
Tf: трифторметансульфонил
TMS: тетраметилсилан
THF: тетрагидрофуран
Ts: п-толуолсульфонил
(A-taPhos)2PdCl2: бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II)

[0185]

Пример 1. Получение 3-(2-метоксифенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси} пиридина (I-1)

[0186]




[0187]

Стадия 1

Соединение (III-1) (2,12 г, 11,0 ммоль) и 6-(трифторметил)пиридин-3-ол (II-1) (1,80 г, 11,0 ммоль) растворяли в DMSO (13 мл), добавляли карбонат цезия (4,31 г, 13,2 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат= 95:5 → 90:10), получая соединение (IV-1) (выход 2,67 г, 76%) в виде бесцветного масла.

1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,01 (1H, дд, J=4,6, 7,8 Гц), 7,71 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,76 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,00 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 8,07 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,63 (1H, д, J=2,3 Гц).

ESI-MS m/z: 319, 321 [M+H]+.

Стадия 2

Соединение (IV-1) (40,0 0,125 ммоль), 2-метоксифенилбороновую кислоту (V-1) (24,6 мг, 0,162 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (4,4 мг, 0,0062 ммоль) и карбонат цезия (81,0 мг, 0,249 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,0 мл) и воде (0,2 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=95:5 → 80:20), получая соединение (I-1) (выход 32,9 мг, 76%) в виде белого твердого остатка.

[0188]

Пример 2. Получение 3-(3-метоксифенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси} пиридина (I-2)

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-2) (выход 40,5 мг, 93%) получали в виде бледно-желтого масла из соединения (IV-1) (40,0 мг, 0,125 ммоль) и 3-метоксифенилбороновой кислоты (V-2) (24,8 мг, 0,163 ммоль).

[0189]

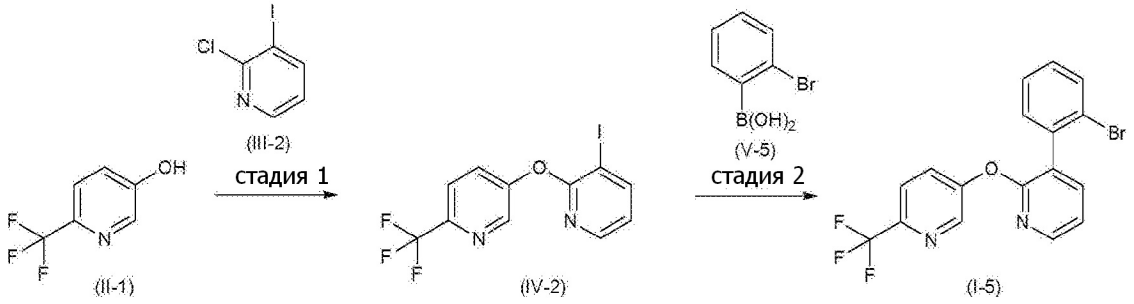
Пример 3. Получение 3-(2-фторфенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси} пиридина (I-3) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-3) (выход 39,2 мг, 94%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (40,0 мг, 0,125 ммоль) и 2-фторфенилбороновой кислоты (V-3) (22,8 мг, 0,163 ммоль).

[0190]

Пример 4. Получение 3-(2-хлорфенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси} пиридина (I-4) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-4) (выход 41,4 мг, 94%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (40,0 мг, 0,125 ммоль) и 2-хлорфенилбороновой кислоты (V-4) (22,8 мг, 0,163 ммоль).

[0191]

Пример 5. Получение 3-(2-бромфенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси} пиридина (I-5)[0192]




[0193]

Стадия 1

2-хлор-3-йодпиридин (III-2) (1,00 г, 4,18 ммоль) и соединение (II-1) (819 мг, 5,20 ммоль) растворяли в DMSO (8,4 мл), добавляли карбонат цезия (1,91 г, 5,85 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 23 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат),

получая соединение (IV-2) (выход 964 мг, 63%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-5) (выход 138 мг, 42%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-2) (305 мг, 0,834 ммоль) и 2-бромфенилбороновой кислоты (V-5) (168 мг, 0,834 ммоль).

[0194]

Пример 6. Получение 3-(2,6-дифторфенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси} пиридина (I-6) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-6) (выход 4,5 мг, 14%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0940 ммоль) и 2,6-дифторфенилбороновой кислоты (V-6) (22,3 мг, 0,141 ммоль).

[0195]

Пример 7. Получение 3-(2,5-дифторфенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси} пиридина (I-7) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-7) (выход 26,9 мг, 81%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0940 ммоль) и 2,5-дифторфенилбороновой кислоты (V-7) (22,3 мг, 0,141 ммоль).

[0196]

Пример 8. Получение 3-(2,4-дифторфенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси} пиридина (I-8) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-8) (выход 30,6 мг, 92%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0940 ммоль) и 2,4-дифторфенилбороновой кислоты (V-8) (22,3 мг, 0,141 ммоль).

[0197]

Пример 9. Получение 3-(2,3-дифторфенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси} пиридина (I-9) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-9) (выход 31,8 мг, 96%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0940 ммоль) и 2,3-дифторфенилбороновой кислоты (V-9) (22,3 мг, 0,141 ммоль).

[0198]

Пример 10. Получение 3-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-10) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-10) (выход 28,0 мг, 82%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0940 ммоль) и 2-фтор-6-метоксифенилбороновой кислоты (V-10) (23,4 мг, 0,141 ммоль).

[0199]

Пример 11. Получение 3-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-11) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-11) (выход 28,8 мг, 84%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0940 ммоль) и 5-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-11) (20,1 мг, 0,122 ммоль).

[0200]

Пример 12. Получение 3-(4-фтор-2-метоксифенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-12) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-12) (выход 33,4 мг, 98%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0940 ммоль) и 4-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-12) (23,4 мг, 0,141 ммоль).

[0201]

Пример 13. Получение 3-(3-фтор-2-метоксифенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-13) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-13) (выход 34,0 мг, 99%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0940 ммоль) и 3-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-13) (23,4 мг, 0,141 ммоль).

[0202]

Пример 14. Получение 3-[2-(метилтио)фенил]-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-14) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-14) (выход 26,5 мг, 73%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0940 ммоль) и 2-метилтиофенилбороновой кислоты (V-14) (23,4 мг, 0,141 ммоль).

[0203]

Пример 15. Получение 3-(2-нитрофенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-15) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-15) (выход 470 мг, 83%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-1) (500 мг, 1,57 ммоль) и 2-нитрофенилбороновой кислоты (V-15) (394 мг, 2,34 ммоль).

[0204]

Пример 16. Получение 3-(2-этилфенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-16) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-16) (выход 29,8 мг, 92%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0940 ммоль) и 2-этилфенилбороновой кислоты (V-16) (21,1 мг, 0,141 ммоль).

[0205]

Пример 17. Получение 3-(2-этоксифенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-17) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-17) (выход 37,4 мг, количественный) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0940 ммоль) и 2-этоксифенилбороновой кислоты (V-17) (23,4 мг, 0,141 ммоль).

[0206]

Пример 18. Получение 2-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)фенола (I-18) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-18) (выход 190 мг, 91%) получали в виде оранжевого твердого остатка из соединения (IV-1) (200 мг, 0,627 ммоль) и 2-гидроксифенилбороновой кислоты (V-18) (130 мг, 0,941 ммоль).

[0207]

Пример 19. Получение 1-[2-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)фенил]этанона (I-19) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-19) (выход 472 мг, 84%) получали в виде желтого масла из соединения (IV-1) (500 мг, 1,57 ммоль) и 2-ацетилфенилбороновой кислоты (V-19) (284 мг, 1,73 ммоль).

[0208]

Пример 20. Получение метил 2-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)бензоата (I-20) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-20) (выход 414 мг, 71%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (500 мг, 1,57 ммоль) и 2-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты (V-20) (367 мг, 2,04 ммоль).

[0209]

Пример 21. Получение 3-(2-трифторметоксифенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-21) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-21) (выход 34,1 мг, 91%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0940 ммоль) и 2-трифторметоксифенилбороновой кислоты (V-21) (29,0 мг, 0,141 ммоль).

[0210]

Пример 22. Получение [2-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)фенил]метанола (I-22) Соединение (IV-1) (162 мг, 0,509 ммоль), 2-гидроксиметилфенилбороновую кислоту (V-22) (113 мг, 0,764 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (18,1 мг, 0,0255 ммоль) и карбонат цезия (332 мг, 1,02 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,5 мл) и воде (0,50 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-22) (выход 146 мг, 83%) в виде белого твердого остатка.

[0211]

Пример 23. Получение 3-(5-хлор-2-метоксифенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-23) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-23) (выход 191 мг, 80%) получали в виде бледно-желтого твердого остатка из соединения (IV-1) (200 мг, 0,627 ммоль) и 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-23) (175 мг, 0,940 ммоль).

[0212]

Пример 24. Получение 2-метил-2'-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}-3,3'-бипиридина (I-24) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-24) (выход 23,5 мг, 75%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0944 ммоль) и 2-метилпиридин-3-бороновой кислоты (V-24) (18,3 мг, 0,141 ммоль).

[0213]

Пример 25. Получение 4'-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}-3,3'-бипиридина (I-25) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-25) (выход 16,1 мг, 52%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0943 ммоль) и 4-метилпиридин-3-бороновой кислоты (V-25) (17,3 мг, 0,113 ммоль).

[0214]

Пример 26. Получение 2-метокси-2'-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}-3,3'-бипиридина (I-26) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-26) (выход 43,0 мг, 99%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-1) (40,0 мг, 0,125 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (24,9 мг, 0,163 ммоль).

[0215]

Пример 27. Получение 3'-метокси-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}-3,4'-бипиридина (I-27) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-27) (выход 7,1 мг, 16%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (40,0 мг, 0,125 ммоль) и 3-метоксипиридин-4-бороновой кислоты (V-27) (24,9 мг, 0,163 ммоль).

[0216]

Пример 28. Получение 4'-метокси-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}-3,3'-бипиридина (I-28) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-28) (выход 15,4 мг, 35%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-1) (40,0 мг, 0,125 ммоль) и 4-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-28a) (24,9 мг, 0,163 ммоль).

[0217]

Пример 29. Получение 2-метокси-6-метил-2'-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}-3,3'-бипиридина (I-29) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-29) (выход 25,4 мг, 75%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0940 ммоль) и 2-метокси-6-метилпиридин-3-бороновой кислоты (V-29) (20,4 мг, 0,122 ммоль).

[0218]

Пример 30. Получение 2-метокси-5-метил-2'-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}-3,3'-бипиридина (I-30) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-30) (выход 22,4 мг, 66%) получали в виде бледно-желтого масла из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0940 ммоль) и 2-метокси-5-метилпиридин-3-бороновой кислоты (V-30) (20,4 мг, 0,122 ммоль).

[0219]

Пример 31. Получение 5-хлор-2-метокси-2'-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}-3,3'-бипиридина (I-31) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-31) (выход 24,2 мг, 67%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (30,0 мг, 0,0940 ммоль) и 5-хлор-2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-31) (19,4 мг, 0,103 ммоль).

[0220]

Пример 32. Получение 5-фтор-2-метокси-2'-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}-3,3'-бипиридина (I-32) Соединение (IV-1) (32,0 мг, 0,100 ммоль), 5-фтор-2-метоксипиридин-3-бороновую кислоту (V-32) (22,3 мг, 0,130 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (3,6 мг, 0,0050 ммоль) и карбонат цезия (65,4 мг, 0,201 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксан (0,8 мл)/вода (0,16 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=95:5 → 85:15), получая соединение (I-32) (выход 22,7 мг, 62%) в виде бесцветного масла.

[0221]

Пример 33. Получение 5-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) изохинолина (I-33) Соединение (IV-1) (307 мг, 0,961 ммоль), 5-изохинолинбороновую кислоту (V-33) (258 мг, 1,44 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (34,1 мг, 0,0481 ммоль) и карбонат цезия (626 мг, 1,92 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4,0 мл) и воде (0,80 мл), и смесь перемешивали при 110°C в течение 14 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат), получая соединение (I-33) (выход 222 мг, 63%) в виде белого твердого остатка.

[0222]

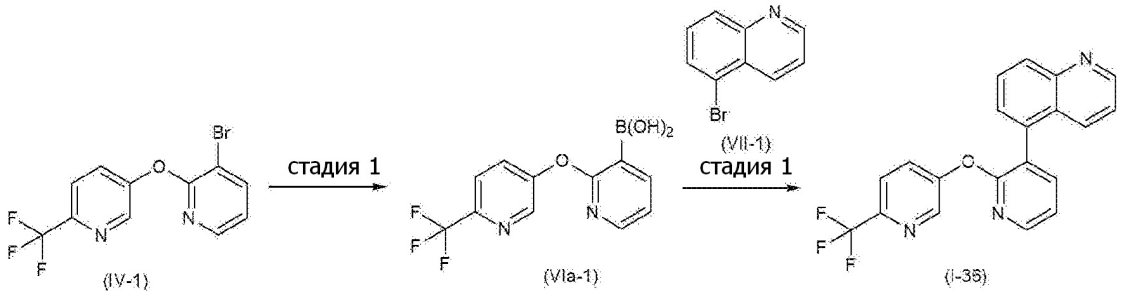
Пример 34. Получение 8-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) хинолина (I-34) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-33), соединение (I-34) (выход 182 мг, 79%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-1) (200 мг, 0,627 ммоль) и 8-хинолинбороновой кислоты (V-34) (163 мг, 0,941 ммоль).

[0223]

Пример 35. Получение 3-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-35) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-35) (выход 37,2 мг, 83%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-1) (40,0 мг, 0,125 ммоль) и пинаколового эфира 2,3-дигидробензофуран-7-бороновой кислоты (V-35a) (40,0 мг, 0,163 ммоль).

[0224]

Пример 36. Получение 5-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) хинолина (I-36)[0225]




[0226]

Стадия 1

К раствору магния (1,52 г, 62,5 ммоль) и хлорида лития (1,33 г, 31,3 ммоль) в THF (25 мл) медленно добавляли по каплям 0,99 моль/л толуольный раствор DIBAL (253 мкл, 0,250 ммоль), и смесь перемешивали в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли раствор соединения (IV-1) (7,98 г, 25,0 ммоль) в THF (10 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. При охлаждении на льду добавляли триизопропилборат (11,5 мл, 50,0 ммоль), и смесь перемешивали при охлаждении на льду в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли 0,1 моль/л хлористоводородную кислоту, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=90:10 → 0:100, затем этилацетат:метанол=90:10), получая соединение (VIa-1) (выход 3,94 г, 56%) в виде бледно-коричневого твердого остатка.

Стадия 2

5-бромхинолин (VII-1) (200 мг, 0,961 ммоль), соединение (VIa-1) (380 мг, 1,44 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (34,1 мг, 0,0481 ммоль) и карбонат цезия (626 мг, 1,92 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4,0 мл) и воде (0,8 мл), и смесь перемешивали при 110°C в течение 14 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=100:0 → 70:30), получая соединение (I-36) (выход 312 мг, 90%) в виде белого твердого остатка.

[0227]

Пример 37. Получение 5-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) хиноксалина (I-37) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-37) (выход 18,4 мг, 47%) получали в виде бесцветного масла из 5-бромхиноксалина (VII-2) (29,7 мг, 0,137 ммоль) и соединения (VIa-1) (30,0 мг, 0,108 ммоль).

[0228]

Пример 38. Получение 3-(хроман-8-ил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси} пиридина (I-38) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-38) (выход 6,2 мг, 16%) получали в виде бесцветного масла из 8-бромхромана (VII-3) (27,0 мг, 0,127 ммоль) и соединения (VIa-1) (30,0 мг, 0,106 ммоль).

8-Бромхроман можно получить согласно известному способу. Например, способ описан в Tetrahedron Lett. 1998; 39: 2219-2222.

[0229]

Пример 39. Получение 3-(2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-4-ил)-2-{[6-(трифторметил) пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-39) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-39) (выход 12,2 мг, 29%) получали в виде бесцветного масла из 4-бром-2,2-дифторбензо[1,3]диоксола (VII-4) (30,0 мг, 0,127 ммоль) и соединения (VIa-1) (30,0 мг, 0,106 ммоль).

[0230]

Пример 40. Получение 7-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (I-40) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-40) (выход 185 мг, 53%) получали в виде желтого твердого остатка из 7-бром-1-инданона (VII-5) (324 мг, 1,14 ммоль) и соединения (VIa-1) (200 мг, 0,948 ммоль).

[0231]

Пример 41. Получение 3-(5-фтор-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-2-{[6-(трифторметил) пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-41) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-41) (выход 24,6 мг, 47%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VIa-1) (39,3 мг, 0,138 ммоль) и 7-бром-5-фтор-2,3-дигидробензофурана (VII-6) (30,0 мг, 0,138 ммоль).

7-Бром-5-фтор-2,3-дигидробензофуран можно получить согласно известному способу. Например, он описан в US5817690A.

[0232]

Пример 42. Получение 7-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)-1H-индола (I-42) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-42) (выход 20,8 мг, 38%) получали в виде бесцветного масла из 7-броминдола (VII-7) (30,0 мг, 0,153 ммоль) и соединения (VIa-1) (65,0 мг, 0,230 ммоль).

[0233]

Пример 43. Получение 8-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) изохинолина (I-43) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-33), соединение (I-43) (выход 118 мг, количественный) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-1) (100 мг, 0,313 ммоль) и 8-изохинолинбороновой кислоты (V-36) (81,3 мг, 0,470 ммоль).

[0234]

Пример 44. Получение 7-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-a]пиридина (I-44) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-44) (выход 39,6 мг, 79%) получали в виде белого твердого остатка из 7-бромпиразоло[1,5-a]пиридина (VII-8) (30,5 мг, 0,155 ммоль) и соединения

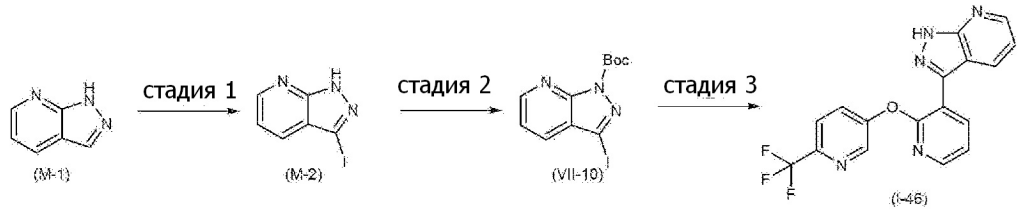
(VIa-1) (40,0 мг, 0,141 ммоль).

[0235]

Пример 45. Получение 5-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (I-45) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-45) (выход 7,1 мг, 19%) получали в виде белого твердого остатка из 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (VII-9) (27,2 мг, 0,137 ммоль) и соединения (VIa-1) (30,0 мг, 0,108 ммоль).

[0236]

Пример 46. Получение 3-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (I-46)[0237]




[0238]

Стадия 1

Соединение (M-1) (100 мг, 0,839 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2,8 мл), добавляли NIS (208 мг, 0,923 ммоль), и смесь перемешивали при 75°C в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли этилацетат, и смесь последовательно промывали водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (M-2).

Стадия 2

Соединение (M-2) растворяли в THF (8,4 мл), последовательно добавляли TEA (234 мкл, 1,68 ммоль), (Boc)2O (289 мкл, 1,26 ммоль) и DMAP (10,3 мг, 0,0839 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (VII-10) (выход 151 мг, 52%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-46) (выход 63,7 мг, 62%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VII-10) (100 мг, 0,290 ммоль) и соединения (VIa-1) (99,6 мг, 0,377 ммоль).

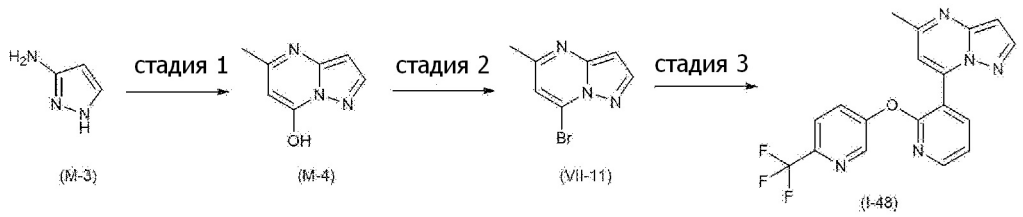
[0239]

Пример 47. Получение 1-метил-3-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (I-47) Соединение (I-46) (29,6 мг, 0,0828 ммоль) растворяли в DMF (1,0 мл), добавляли при 0°C гидрид натрия (4,8 мг, 0,099 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Затем, добавляли при 0°C метилйодид (6,2 мкл, 0,099 ммоль), и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 13 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-47) (выход

17,2 мг, 56%) в виде бесцветного масла.

[0240]

Пример 48. Получение 5-метил-7-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (I-48)[0241]




[0242]

Стадия 1

3-Аминопиразол (M-3) (1,00 г, 12,0 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (6,0 мл), добавляли метилацетоацетат (1,30 мл, 12,0 ммоль), и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и выпавший осадок собирали фильтрованием, и промывали последовательно водой и этанолом, получая соединение (M-4) (выход 910 мг, 51%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

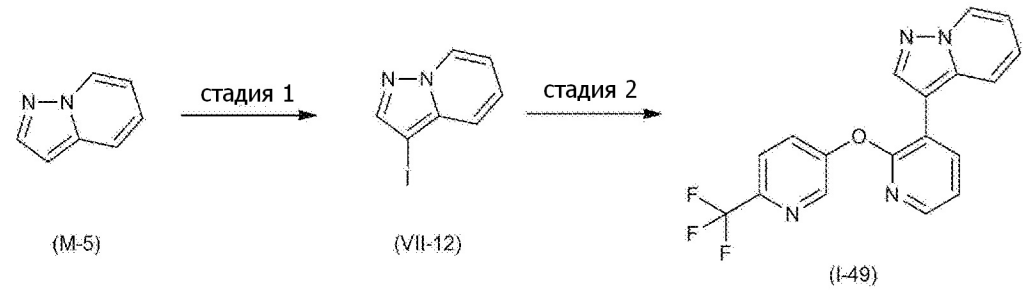
Соединение (M-4) (800 мг, 5,36 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл), добавляли карбонат калия (2,23 г, 16,1 ммоль) и оксибромид фосфора (4,62 г, 16,1 ммоль), и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Добавляли хлороформ, и органический слой промывали насыщенным бикарбонатом натрия, и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (VII-11) (выход 833 мг, 73%) в виде бледно-желтого твердого остатка.

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-48) (выход 63,3 мг, 36%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VII-11) (100 мг, 0,472 ммоль) и соединения (VIa-1) (201 мг, 0,707 ммоль).

[0243]

Пример 49. Получение 3-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-a]пиридина (I-49)[0244]




[0245]

Стадия 1

Пиразоло[1,5-a]пиридин (M-5) (300 мг, 2,54 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5,0 мл), добавляли NIS (628 мг, 2,79 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После фильтрования растворитель упаривали при

пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (VII-12) (выход 556 мг, 90%) в виде бледно-желтого твердого остатка.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-49) (выход 2,9 мг, 8%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VII-12) (33,7 мг, 0,138 ммоль) и соединения (VIa-1) (30,0 мг, 0,106 ммоль).

[0246]

Пример 50. Получение 1-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (I-50) Соединение (IV-1) (100 мг, 0,313 ммоль), 7-азаиндол (48,1 мг, 0,407 ммоль), карбонат цезия (204 мг, 0,627 ммоль) и 1,10-фенантролин (11,3 мг, 0,0627 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,0 мл), добавляли йодид меди (I) (6,0 мг, 0,031 ммоль), и смесь перемешивали в атмосфере аргона при 120°C в течение 48 часа. Смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит (зарегистрированное торговое название). Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат=70:30→ 40:60), получая соединение (I-50) (выход 16,6 мг, 15%) в виде бесцветного масла.

[0247]

Пример 51. Получение 3-хлор-7-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (I-51) Соединение (I-44) (40,0 мг, 0,112 ммоль) растворяли в DMF (0,55 мл), добавляли NCS (16,5 мг, 0,123 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. Добавляли NCS (6,0 мг, 0,045 ммоль), и смесь дополнительно перемешивали в течение 16 часов. Затем, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=95:5→ 70:30), получая соединение (I-51) (выход 27,6 мг, 63%) в виде белого твердого остатка.

[0248]

Пример 52. Получение 3-бром-7-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (I-52) Соединение (I-44) (100 мг, 0,281 ммоль) растворяли в DMF (1,4 мл), добавляли NBS (54,9 мг, 0,309 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=95:5 → 70:30), получая соединение (I-52) (выход 116 мг, 95%) в виде бледно-зеленого твердого остатка.

[0249]

Пример 53. Получение 3-метил-7-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (I-53) Соединение (I-52) (50,0 мг, 0,115 ммоль), метилбороновую кислоту (21,0 мг, 0,351 ммоль), карбонат калия (47,6 мг, 0,345 ммоль) и Pd(PPh3)4 (6,6 мг, 5,7 мкмоль) растворяли в 1,4-диоксане (0,50 мл) и воде (0,10 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Добавляли метилбороновую кислоту (34,0 мг, 0,568 ммоль), и смесь дополнительно перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой

промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=95:5→ 80:20), получая соединение (I-53) (выход 9,2 мг, 21%) в виде бесцветного масла.

[0250]

Пример 54. Получение 7-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (I-54) Соединение (I-52) (100 мг, 0,230 ммоль) растворяли в NMP (1,0 мл), добавляли цианид меди (45,3 мг, 0,506 ммоль), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 180°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=70:30→ 50:50), получая соединение (I-54) (выход 52,8 мг, 60%) в виде бледно-желтого твердого остатка.

[0251]

Пример 55. Получение 3-[2-(циклобутилметокси)фенил]-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-55) Соединение (I-18) (30,0 мг, 0,0903 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл), последовательно добавляли 50-72% гидрид натрия (6,5 мг, 0,14 ммоль) и бромметилциклобутан (15,2 мкл, 0,135 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 часов. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-55) (выход 16,7 мг, 46%) в виде бесцветного масла.

[0252]

Пример 56. Получение 3-[2-(2-пропин-1-илокси)фенил]-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-56) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-55), соединение (I-56) (выход 27,4 мг, 82%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-18) (30,0 мг, 0,0903 ммоль) и пропаргилбромида (10,2 мкл, 0,135 ммоль).

[0253]

Пример 57. Получение 3-[2-(циклопропилметокси)фенил]-2-{[6-(трифторметил) пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-57) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-55), соединение (I-57) (выход 22,0 мг, 63%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-18) (30,0 мг, 0,0903 ммоль) и бромметилциклопропана (13,1 мкл, 0,135 ммоль).

[0254]

Пример 58. Получение 3-{2-[(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси]фенил}-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-58) Соединение (I-18) (30,0 мг, 0,0903 ммоль), трифенилфосфин (28,3 мг, 0,108 ммоль), DIAD (27,0 мкл, 0,135 ммоль) и 4-гидрокситетрагидропиран (113 мг, 0,764 ммоль) растворяли в THF (0,5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-58) (выход 11,7 мг, 31%) в виде белого твердого остатка.

[0255]

Пример 59. Получение 3-(2-циклопропилфенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил] окси}пиридина (I-59) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-

53), соединение (I-59) (выход 7,6 мг, 21%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-5) (40,0 мг, 0,101 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (15,8 мг, 0,152 ммоль).

[0256]

Пример 60. Получение 3-[2-(метоксиметил)фенил]-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-60) Соединение (I-22) (40,0 мг, 0,116 ммоль) растворяли в DCM (0,40 мл) и последовательно добавляли при охлаждении на льду TEA (50,0 мкл, 0,358 ммоль) и метансульфонилхлорид (10,0 мкл, 0,129 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли метанол (1,0 мл) и метоксид натрия (25,0 мг, 0,463 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-60) (выход 13,4 мг, 32%) в виде бесцветного масла.

[0257]

Пример 61. Получение 2-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) анилина (I-61) Соединение (I-15) (250 мг, 0,692 ммоль) растворяли в метаноле (4,0 мл) и этилацетате (2,0 мл), добавляли палладий на угле (25,0 мг, 10 вес/вес%), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-61) (выход 173 мг, 76%) в виде белого твердого остатка.

[0258]

Пример 62. Получение N,N-диметил-2-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси} пиридин-3-ил)анилина (I-62) Соединение (I-61) (30,0 мг, 0,0906 ммоль) растворяли в DMF (0,30 мл), добавляли 50% гидрид натрия (17,4 мг, 0,362 ммоль) и метилйодид (26 мкл, 0,0362 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14,5 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-62) (выход 20,1 мг, 62%) в виде бесцветного масла.

[0259]

Пример 63. Получение 2-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) бензальдегида (I-63) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-63) (выход 260 мг, 80%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-1) (300 мг, 0,940 ммоль) и 2-формилфенилбороновой кислоты (V-37) (367 мг, 2,04 ммоль).

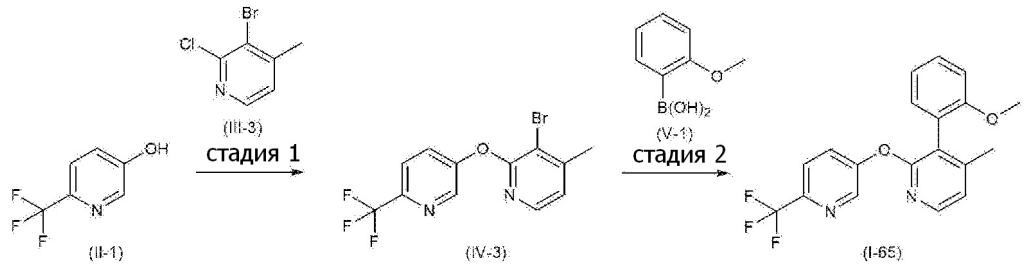
[0260]

Пример 64. Получение 3-(2-этинилфенил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси} пиридина (I-64) Соединение (I-63) (30,0 мг, 0,0870 ммоль) и карбонат калия (24,1 мг, 0,174 ммоль) растворяли в метаноле (0,87 мл), добавляли диметил (1-диазо-2-оксопропил) фосфонат (реагент Охира-Бестмана) (15,7 мкл, 0,105 ммоль), после чего смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали

последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-64) (выход 18,4 мг, 63%) в виде бесцветного масла.

[0261]

Пример 65. Получение 3-(2-метоксифенил)-4-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-65)[0262]




[0263]

Стадия 1

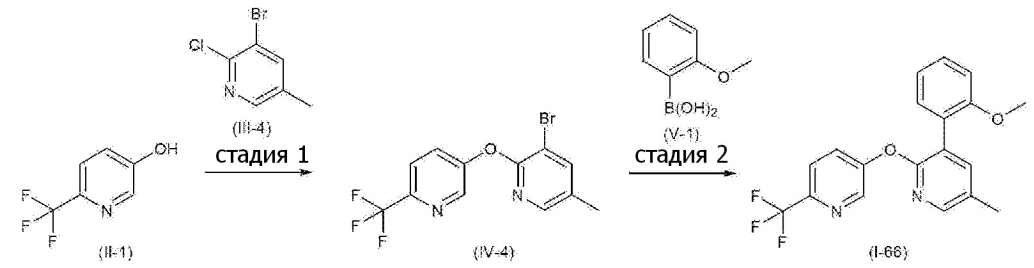
Соединение (III-3) (200 мг, 0,969 ммоль) и соединение (II-1) (158 мг, 0,969 ммоль) растворяли в DMSO (3,0 мл), добавляли карбонат цезия (411 мг, 1,26 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-3) (выход 79,4 мг, 25%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

Соединение (IV-3) (35,6 мг, 0,107 ммоль), 2-метоксифенилбороновую кислоту (V-1) (24,5 мг, 0,161 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (11,4 мг, 0,0161 ммоль) и карбонат цезия (105 мг, 0,322 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,0 мл) и воде (0,2 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-65) (выход 33,2 мг, 86%) в виде белого твердого остатка.

[0264]

Пример 66. Получение 3-(2-метоксифенил)-5-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-66)[0265]




[0266]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-3), соединение (IV-

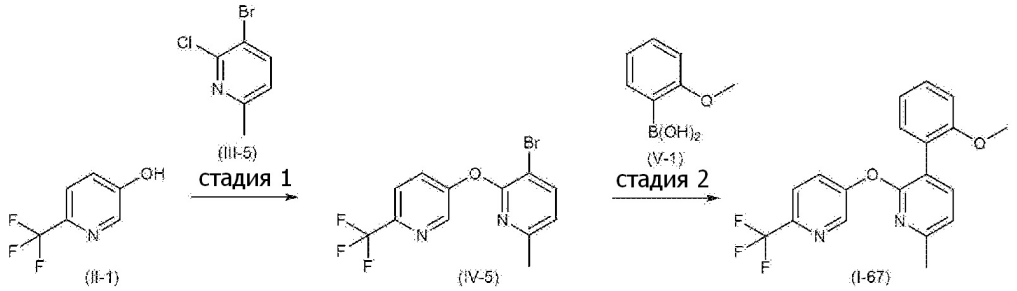
4) (выход 33,3 мг, 10%) получали в виде бесцветного масла из соединения (II-1) (158 мг, 0,969 ммоль) и соединения (III-4) (200 мг, 0,969 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-65), соединение (I-66) (выход 32,9 мг, 91%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-4) (33,3 мг, 0,100 ммоль) и соединения (V-1) (22,8 мг, 0,150 ммоль).

[0267]

Пример 67Получение 3-(2-метоксифенил)-6-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-67)[0268]




[0269]

Стадия 1

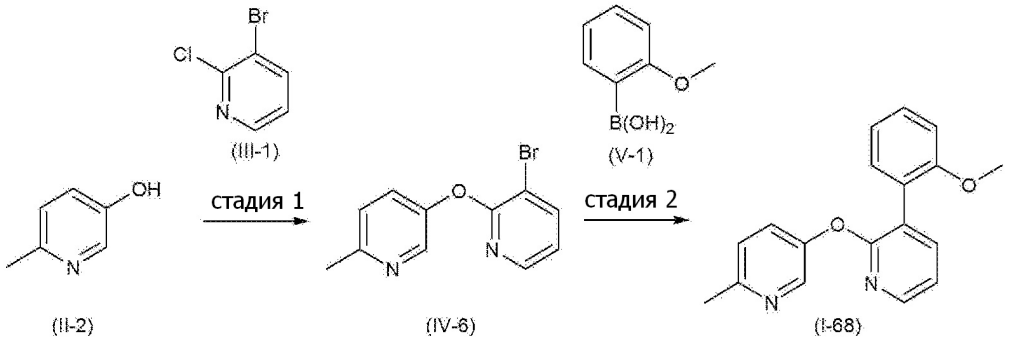
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-3), соединение (IV-5) (выход 137 мг, 43%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (II-1) (158 мг, 0,969 ммоль) и соединения (III-5) (200 мг, 0,969 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-65), соединение (I-67) (выход 30,2 мг, 75%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-5) (37,2 мг, 0,112 ммоль) и соединения (V-1) (25,5 мг, 0,168 ммоль).

[0270]

Пример 68. Получение 3-(2-метоксифенил)-2-[(6-метилпиридин-3-ил)окси]пиридина (I-68)[0271]




[0272]

Стадия 1

Соединение (III-1) (5,46 г, 28,4 ммоль) и соединение (II-2) (3,25 г, 29,8 ммоль) растворяли в DMSO (20 мл), добавляли карбонат цезия (13,9 г, 42,5 ммоль), и смесь перемешивали при 130°C в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=

90:10→ 40:60), получая соединение (IV-6) (выход 7,30 г, 97%) в виде желтого масла.

Стадия 2

Соединение (IV-6) (7,29 г, 27,5 ммоль), 2-метоксифенилбороновую кислоту (V-1) (4,39 г, 28,9 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (195 мг, 0,275 ммоль) и карбонат цезия (26,9 г, 82,5 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (5 мл), и смесь перемешивали при 120°C в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=95:5 → 60:40), получая соединение (I-68) (выход 7,86 г, 98%) в виде оранжевого масла.

[0273]

Пример 69. Получение (5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиридин-2-ил) метилацетата (I-69) К раствору соединения (I-68) (7,86 г, 26,9 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли mCPBA (8,07 г, 32,3 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении.

Остаток растворяли в уксусном ангидриде (25 мл), и смесь перемешивали при 60°C в течение 14 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли этилацетатом и промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=98:2 → 0:100), получая соединение (I-69) (выход 6,59 г, 70%) в виде белого твердого остатка.

[0274]

Пример 70. Получение (5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиридин-2-ил) метанола (I-70) К раствору соединения (I-69) (6,59 г, 18,8 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли карбонат калия (0,520 г, 3,76 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 67 часа. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=98:2 → 0:100), получая соединение (I-70) (выход 5,80 г, количественный) в виде бесцветного масла.

[0275]

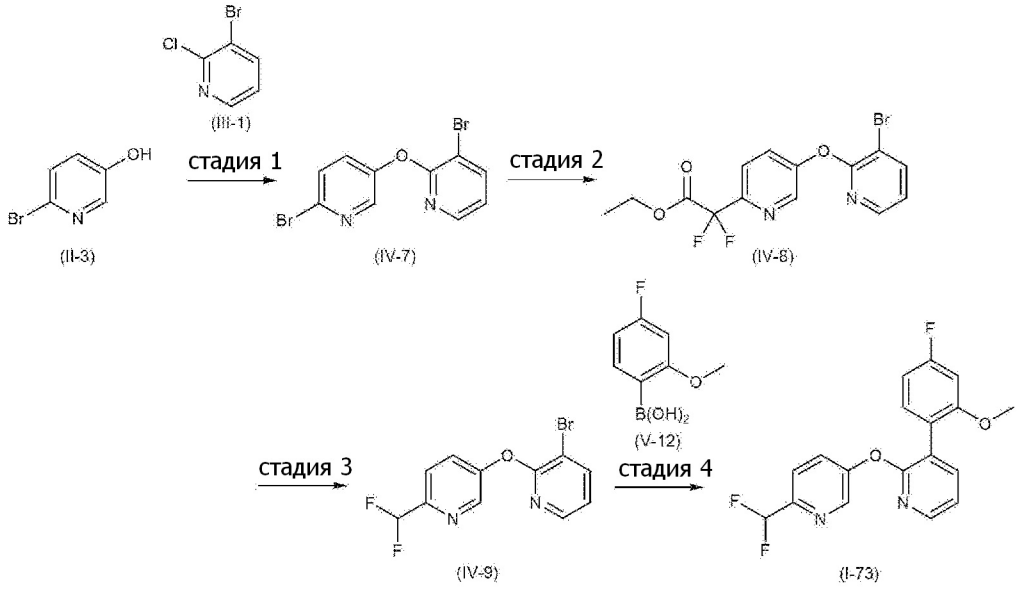
Пример 71. Получение 5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиколинальдегида (I-71) К раствору соединения (I-70) (500 мг, 1,62 ммоль) в DCM (8,0 мл) добавляли DMP (825 мг, 1,95 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Реакционную смесь разбавляли хлороформом, и добавляли водный раствор сульфита натрия и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат= 40:60 → 0:100), получая соединение (I-71) (выход 492 мг, 99%) в виде белого твердого остатка.

[0276]

Пример 72. Получение 2-{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]окси}-3-(2-метоксифенил) пиридина (I-72) К раствору соединения (I-71) (50,0 мг, 0,163 ммоль) в DCM (1,0 мл) добавляли DAST (72,0 мкл, 0,490 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=90:10 → 70:30), получая соединение (I-72) (выход 48,3 мг, 90%) в виде бесцветного масла.

[0277]

Пример 73. Получение 2-{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]окси}-3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридина (I-73)[0278]




[0279]

Стадия 1

К раствору соединения (III-1) (400 мг, 2,30 ммоль) и соединения (II-3) (487 мг, 2,53 ммоль) в DMSO (4,6 мл) добавляли карбонат цезия (1,50 г, 4,60 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 19 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-7) (выход 372 мг, 49%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

К раствору соединения (IV-7) (372 мг, 1,13 ммоль) и этил 2-бром-2,2-дифторацетата (145 мкл, 1,13 ммоль) в DMSO (3,8 мл) добавляли медь (165 мг, 2,59 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли изопропилацетатом, добавляли насыщенный раствор дигидрофосфата калия, и смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-8) (выход 172 мг, 40%) в виде бесцветного масла.

Стадия 3

К раствору соединения (IV-8) (2,00 г, 5,36 ммоль) в NMP (10,0 мл) добавляли гексагидрат хлорида магния (1,09 г, 5,36 ммоль), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 180°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат= 100:0 → 80:20), получая соединение (IV-9) (выход 946 мг, 59%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 4

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-73) (выход 27,9 мг, 81%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-9) (30,0 мг, 0,100 ммоль) и 4-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-12) (22,0 мг, 0,130 ммоль).

[0280]

Пример 74. Получение 2-{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]окси}-3-(2-фтор-5-метоксифенил)пиридина (I-74) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-74) (выход 33,7 мг, 98%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-9) (30,0 мг, 0,100 ммоль) и 2-фтор-5-метоксифенилбороновой кислоты (V-38) (22,0 мг, 0,130 ммоль).

[0281]

Пример 75. Получение 2-{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]окси}-3-(4-фтор-3-метоксифенил)пиридина (I-75) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-75) (выход 30,5 мг, 88%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-9) (30,0 мг, 0,100 ммоль) и 4-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты (V-39) (22,0 мг, 0,130 ммоль).

[0282]

Пример 76. Получение 3-(4,5-дифтор-2-метоксифенил)-2-{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-76) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-76) (выход 43,5 мг, 90%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-9) (40,0 мг, 0,133 ммоль) и 4,5-дифтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-40) (32,5 мг, 0,173 ммоль).

[0283]

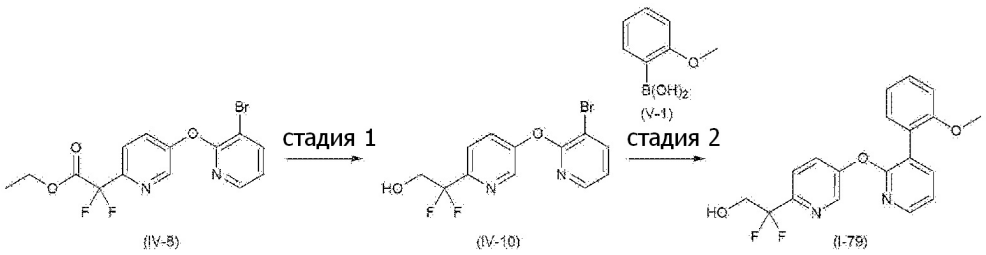
Пример 77. Получение 3-(2,4-дифтор-5-метоксифенил)-2-{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-77) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-77) (выход 24,0 мг, 66%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-9) (30,0 мг, 0,100 ммоль) и 2,4-дифтор-5-метоксифенилбороновой кислоты (V-41) (24,3 мг, 0,130 ммоль).

[0284]

Пример 78. Получение 2'-{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]окси}-2,6-диметокси-3,3'-бипиридина (I-78) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-78) (выход 29,7 мг, 83%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-9) (30,0 мг, 0,100 ммоль) и 2,6-диметоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-42) (23,7 мг, 0,130 ммоль).

[0285]

Пример 79. Получение 2,2-дифтор-2-(5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси} пиридин-2-ил)этанола (I-79)[0286]




[0287]

Стадия 1

Соединение (IV-8) (372 мг, 1,00 ммоль) растворяли в смеси метанола (2,5 мл) и THF (2,5 мл) и добавляли при охлаждении на льду боргидрид натрия (56,6 мг, 1,50 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-10) (выход 273 мг, 83%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-79) (выход 24,4 мг, 74%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-10) (142 мг, 0,448 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (102 мг, 0,672 ммоль).

[0288]

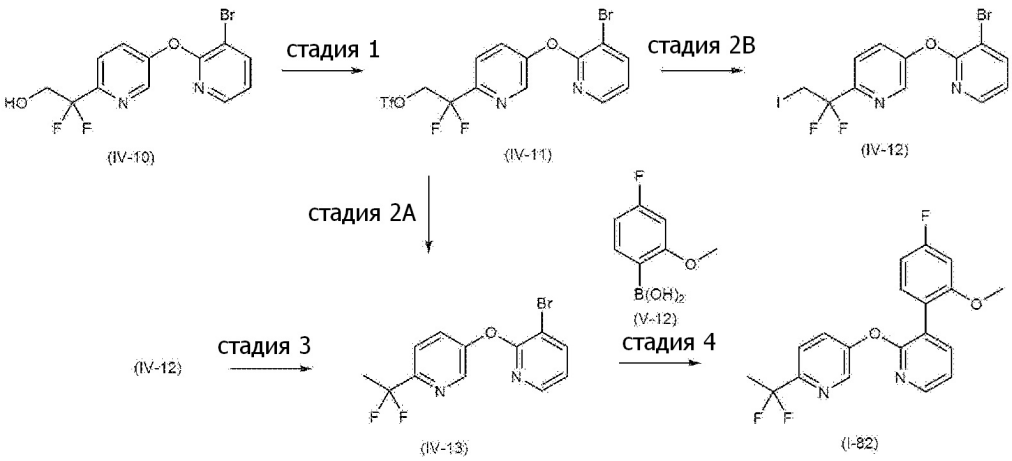
Справочный пример 80. Получение 2,2-дифтор-2-(5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиридин-2-ил)этилтрифторметансульфоната (I-80) К раствору соединения (I-79) (244 мг, 0,681 ммоль) в DCM (3,4 мл) последовательно добавляли при охлаждении на льду пиридин (83,0 мкл, 1,02 ммоль) и ангидрид трифторметансульфокислоты (127 мкл, 0,749 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-80) (выход 220 мг, 66%) в виде бледно-желтого масла.

[0289]

Пример 81. Получение 2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-3-(2-метоксифенил) пиридина (I-81) К раствору соединения (I-80) (50,0 мг, 0,102 ммоль) в THF (0,50 мл) добавляли при охлаждении на льду боргидрид натрия (38,6 мг, 1,02 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом, и органический слой очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-81) (выход 6,2 мг, 18%) в виде бесцветного масла.

[0290]

Пример 82. Получение 2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридина (I-82)[0291]




[0292]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-80), соединение (IV-11) (выход 3,18 мг, 91%) получали в виде бледно-желтого масла из соединения (IV-10) (2,50 г, 7,55 ммоль) и ангидрида трифторметансульфокислоты (1,91 мл, 11,3 ммоль).

Стадия 2A

К раствору соединения (IV-11) (500 мг, 1,08 ммоль) в THF (3,6 мл) добавляли при охлаждении на льду 1 моль/л THF раствор литийалюмогидрида (5,40 мл, 5,40 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 4,5 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор сегнетовой соли, и смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-13) (выход 61,0 мг, 18%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2B

Соединение (IV-11) (28,0 г, 60,4 ммоль) растворяли в ацетоне (121 мл), добавляли йодид натрия (45,3 г, 302 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (IV-12) (выход 26,6 г, количественный) в виде белого твердого остатка.

Стадия 3

Соединение (IV-12) растворяли в THF (121 мл), добавляли гидрид трибутилолова (48,4 мл, 181 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат), получая соединение (IV-13) [выход 14,1 г, 74% (2 стадии)].

Стадия 4

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-82) (выход 28,8 мг, 88%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-13) (30,0 мг, 0,0952 ммоль) и 4-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-12) (24,3 мг, 0,143 ммоль).

[0293]

Пример 83. Получение 2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридина (I-83) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-83) (выход 32,5 мг, 95%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-13) (30,0 мг, 0,0952 ммоль) и 5-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-11) (19,4 мг, 0,114 ммоль).

[0294]

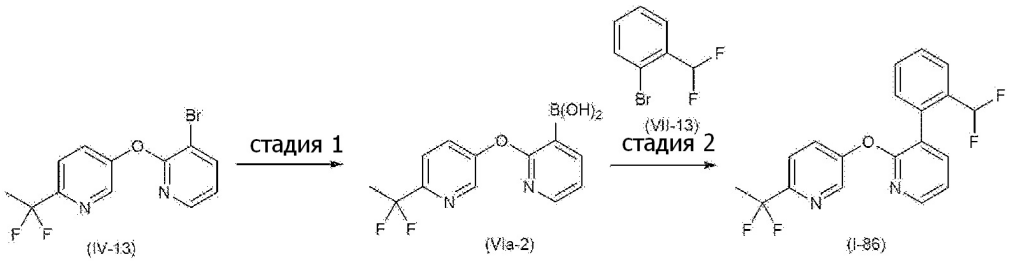
Пример 84. Получение 2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-3-(2,5-диметоксифенил)пиридина (I-84) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-84) (выход 39,5 мг, 84%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-13) (40,0 мг, 0,127 ммоль) и 2,5-диметоксифенилбороновой кислоты (V-43) (30,0 мг, 0,165 ммоль).

[0295]

Пример 85. Получение 3-(2,4-дифтор-5-метоксифенил)-2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-85) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-85) (выход 22,3 мг, 62%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-13) (30,0 мг, 0,0952 ммоль) и 2,4-дифтор-5-метоксифенилбороновой кислоты (V-41) (21,5 мг, 0,114 ммоль).

[0296]

Пример 86. Получение 2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-3-[2-(дифторметил)фенил]пиридина (I-86)[0297]




[0298]

Стадия 1

К раствору соединения (IV-13) (1,50 г, 4,76 ммоль) в THF (9,5 мл) добавляли 1,3 моль/л THF раствор iPrMgBr•LiCl (7,3 мл, 9,5 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем, при охлаждении на льду добавляли триизопропилборат (3,3 мл, 14 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем, добавляли 1 моль/л хлористоводородную кислоту (20 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (VIa-2) (выход 1,20 г, 90%) в виде бледно-желтого твердого остатка.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-86) (выход 24,1 мг, 55%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-2) (33,8 мг, 0,121 ммоль) и 2-дифторметилбромбензола (VII-13) (30,0 мг, 0,145 ммоль).

[0299]

Пример 87. Получение 2-(2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)-6-фторбензонитрила (I-87) Соединение (VIa-2) (40,0 мг, 0,143 ммоль), 2-бром-6-фторбензонитрил (VII-14) (19,1 мг, 0,0955 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (3,4 мг, 0,0048 ммоль) и карбонат цезия (62,1 мг, 0,191 ммоль) растворяли в н-бутаноле (0,50 мл), и смесь

перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат=100:0 → 50:50), получая соединение (I-87) (выход 19,4 мг, 57%) в виде бесцветного масла.

[0300]

Пример 88. Получение 2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-2'-метокси-3,3'-бипиридина (I-88) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-88) (выход 16,4 мг, 50%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-13) (30,0 мг, 0,0952 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (21,8 мг, 0,143 ммоль).

[0301]

Пример 89. Получение 2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-3'-метокси-3,4'-бипиридина (I-89) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-89) (выход 9,3 мг, 17%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-13) (50,5 мг, 0,159 ммоль) и пинаколового эфира 3-метоксипиридин-4-бороновой кислоты (V-27a) (29,1 мг, 0,124 ммоль).

[0302]

Пример 90. Получение 2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-90) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-90) (выход 22,3 мг, 68%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-13) (30,0 мг, 0,0952 ммоль) и моногидрата 4-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-28) (17,5 мг, 0,102 ммоль).

[0303]

Пример 91. Получение 2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-4'-метил-3,3'-бипиридина (I-91) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-91) (выход 15,4 мг, 44%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-13) (30,0 мг, 0,0952 ммоль) и 4-метилпиридин-3-бороновой кислоты (V-25) (17,5 мг, 0,129 ммоль).

[0304]

Пример 92. Получение 2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-3'-фтор-3,4'-бипиридина (I-92) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-92) (выход 15,2 мг, 48%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-13) (30,0 мг, 0,0952 ммоль) и 3-фторпиридин-4-бороновой кислоты (V-44) (20,1 мг, 0,143 ммоль).

[0305]

Пример 93. Получение 2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-5'-метил-3,3'-бипиридина (I-93) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-93) (выход 46,7 мг, 75%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-13) (60,0 мг, 0,190 ммоль) и 5-метилпиридин-3-бороновой кислоты (V-45) (20,1 мг, 0,143 ммоль).

[0306]

Пример 94. Получение 2'-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-2,6-диметокси-3,3'-бипиридина (I-94) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-94) (выход 29,6 мг, 83%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-13) (30,0 мг, 0,0952 ммоль) и 2,6-диметоксипиридин-3-бороновой кислоты

(V-42) (20,8 мг, 0,114 ммоль).

[0307]

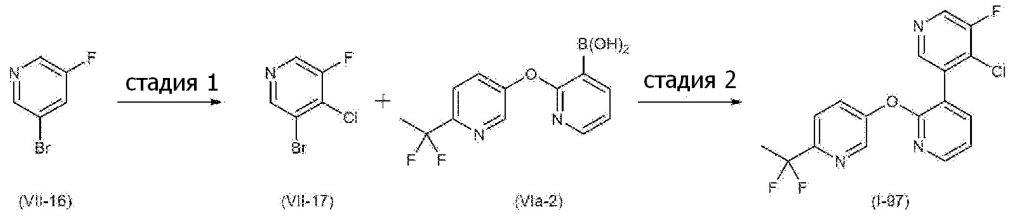
Пример 95. Получение 2'-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-6-метокси-2,3'-бипиридина (I-95) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-95) (выход 21,3 мг, 49%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-13) (40,0 мг, 0,127 ммоль) и пинаколового эфира 6-метоксипиридин-2-бороновой кислоты (V-46a) (38,8 мг, 0,165 ммоль).

[0308]

Пример 96. Получение 2'-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-3,6-диметокси-2,3'-бипиридина (I-96) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-96) (выход 36,8 мг, 69%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-2) (40,0 мг, 0,143 ммоль) и 2-бром-3,6-диметоксипиридина (VII-15) (40,5 мг, 0,186 ммоль).

[0309]

Пример 97. Получение 4'-хлор-2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-5'-фтор-3,3'-бипиридина (I-97)[0310]




[0311]

Стадия 1

К раствору LDA (2,0 моль/л THF раствор, 8,9 мл, 18 ммоль) в THF (45 мл), который охлаждали до -78°C, добавляли по каплям раствор соединения (VII-16) (2,60 г, 14,8 ммоль) в THF (12 мл), и смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин. К реакционной смеси добавляли по каплям раствор гексахлорэтана (3,85 г, 16,3 ммоль) в THF (12 мл), и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакцию прерывали добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соляным раствором, и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=97:3 → 85:15), получая соединение (VII-17) (выход 2,18 г, 70%) в виде бледно-желтого твердого остатка.

Стадия 2

Соединение (VII-17) (100 мг, 0,475 ммоль), соединение (VIa-2) (146 мг, 0,523 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (16,8 мг, 0,0240 ммоль) и карбонат цезия (310 мг, 0,950 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (1,5 мл) и воды (0,30 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 70°C в течение 10 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=97:3 → 75:25), получая соединение (I-97) (выход 138 мг, 79%) в виде бесцветного масла.

[0312]

Пример 98. Получение 2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-5'-фтор-4'-метокси-

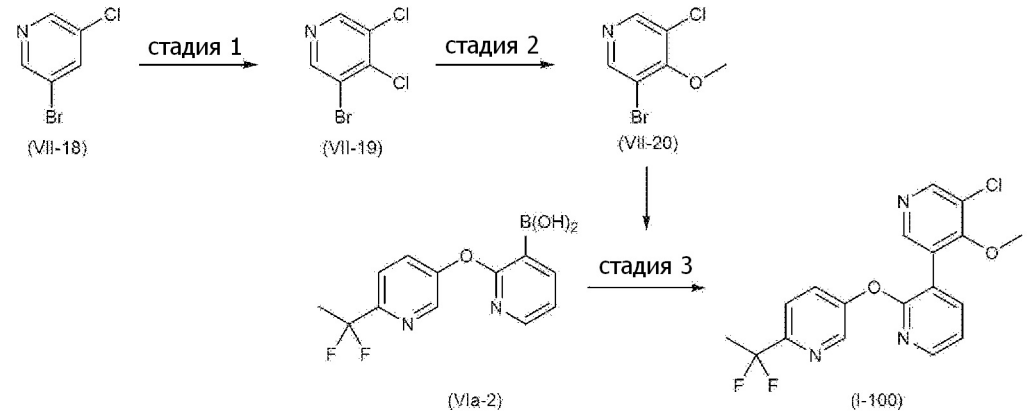
3,3'-бипиридина (I-98) Соединение (I-97) (40,0 мг, 0,109 ммоль) растворяли в метаноле (0,50 мл), добавляли метоксид натрия (8,9 мг, 0,16 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=95:5 → 50:50), получая соединение (I-98) (выход 1,8 мг, 5%) в виде бесцветного масла.

[0313]

Пример 99. Получение 2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-5'-фтор-4'-метил-3,3'-бипиридина (I-99) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-53), соединение (I-99) (выход 9,3 мг, 13%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-97) (76,5 мг, 0,209 ммоль) и метилбороновой кислоты (62,6 мг, 1,05 ммоль).

[0314]

Пример 100. Получение 5'-хлор-2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-100)[0315]




[0316]

Стадия 1

К THF (9,0 мл) последовательно добавляли по каплям LDA (2,0 моль/л THF раствор, 7,2 мл, 14 ммоль) и соединение (VII-18) (6,0 моль/л THF раствор, 2,0 мл, 12 ммоль) при -78°C, и смесь перемешивали в течение 45 мин. Добавляли по каплям при -78°C гексахлорэтан (6,6 моль/л THF раствор, 2,0 мл, 13,2 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соляным раствором, и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (VII-19) (выход 2,30 г, 85%) в виде желтого твердого остатка.

Стадия 2

Соединение (VII-19) (1,00 г, 4,41 ммоль) растворяли в THF (10 мл), добавляли метоксид натрия (28% метанольный раствор, 1,30 мл, 31,6 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Добавляли воду, смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (VII-20) (выход 950 мг, 97%) в виде бледно-коричневого твердого остатка.

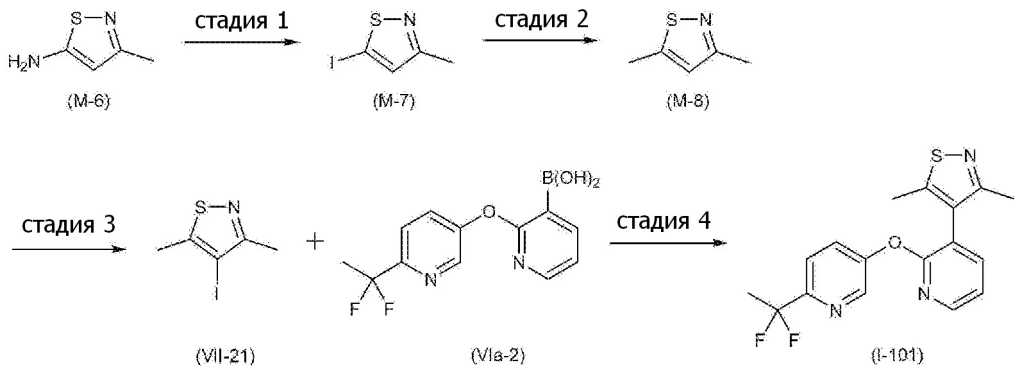
Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-100) (выход 2,45 г, 53%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VII-

20) (2,70 г, 12,1 ммоль) и соединения (VIa-2) (4,08 г, 14,6 ммоль).

[0317]

Пример 101. Получение 4-(2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)-3,5-диметилизотиазола (I-101)[0318]




[0319]

Стадия 1

Соединение (M-6) растворяли в концентрированной серной кислоте (5,0 мл) и воде (50 мл), добавляли нитрит натрия (4,08 г, 59,1 ммоль), растворенный в воде (20 мл), и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Кроме того, добавляли йодид калия (26,2 г, 158 ммоль), растворенный в воде (30 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли карбонат натрия, смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (M-7) (выход 3,50 г, 40%).

Стадия 2

Соединение (M-7) (400 мг, 1,78 ммоль), метилбороновую кислоту (1,06 г, 17,8 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (62,9 мг, 0,0888 ммоль) и карбонат цезия (2,90 г, 8,89 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,0 мл) и воде (0,1 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (M-8).

Стадия 3

Соединение (M-8) (201 мг, 1,78 ммоль) растворяли в концентрированной азотной кислоте (2,0 мл), добавляли йод (673 мг, 2,65 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь нейтрализовали 4 моль/л водным раствором гидроксида натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан), получая соединение (VII-21) [выход 85,0 мг, 20% (2 стадии)].

Стадия 4

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-101) (выход 32,0 мг, 52%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VII-21) (51,2 мг, 0,214 ммоль) и соединения (VIa-2) (50,0 мг, 0,179 ммоль).

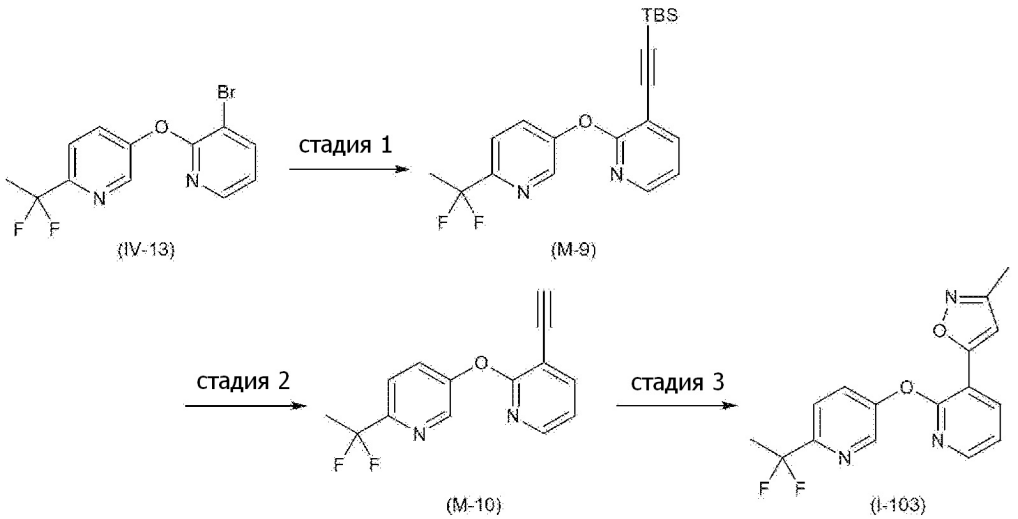
[0320]

Пример 102. Получение 4-(2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)

-3,5-диметилизоксазола (I-102) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-102) (выход 12,7 мг, 40%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-13) (30,0 мг, 0,0952 ммоль) и 3,5-диметилизоксазол-4-бороновой кислоты (V-47) (16,1 мг, 0,114 ммоль).

[0321]

Пример 103. Получение 5-(2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)-3-метилизоксазола (I-103)[0322]




[0323]

Стадия 1

К раствору соединения (IV-13) (230 мг, 0,730 ммоль) в TEA (4,0 мл) последовательно добавляли TBS ацетилен (307 мг, 2,19 ммоль), йодид меди (13,9 мг, 0,0730 ммоль) и PdCl2 (dppf) (26,7 мг, 0,0360 ммоль), и смесь перемешивали в атмосфере аргона при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=97:3 → 75:25), получая соединение (M-9) (выход 225 мг, 82%) в виде коричневого масла.

1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,80 (9H, с),1,85 (3H, т, J=18,5 Гц), 6,84 (1H, дд, J=5,0, 8,2 Гц), 7,45 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,51 (1H, д, J=0,6, 8,7 Гц), 7,65 (1H, дд, J=2,0, 7,5 Гц), 7,86 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,33-8,36 (1H, м).

ESI-MS m/z: 333 [M+H]+.

Стадия 2

Соединение (M-9) (209 мг, 0,558 ммоль) растворяли в THF (3,0 мл), добавляли TBAF (0,67 мл, 0,670 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток фильтровали через силикагель и промывали этилацетатом. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (M-10) (выход 139 мг, 96%) в виде коричневого твердого остатка.

1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,05 (3H, т, J=18,4 Гц), 3,42 (1H, с),7,06 (1H, дд, J=5,0, 7,8 Гц), 7,64 (1H, дд, J=2,7, 8,8 Гц), 7,72 (1H, д, J=0,6, 8,8 Гц), 7,89 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,52-8,56 (1H, м).

ESI-MS m/z: 261 [M+H]+.

Стадия 3

Альдоксим (59 мкл, 0,96 ммоль) растворяли в DMF (1,0 мл), добавляли NCS (154 мг, 1,15 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа.

Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования, растворитель упаривали при пониженном давлении, получая хлорид альдоксима, и добавляли этанол (1,0 мл), получая этанольный раствор.

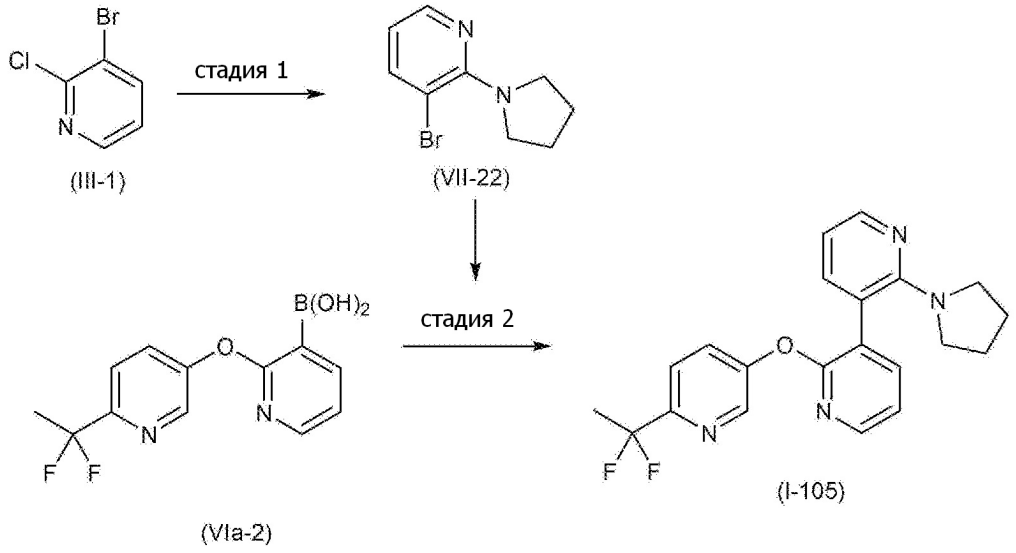
Соединение (M-10) (50,0 мг, 0,192 ммоль) растворяли в этаноле (0,5 мл), последовательно добавляли TEA (0,13 мл, 0,961 ммоль) и этанольный раствор хлорида альдоксима (1,0 мл, 0,96 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=97:3 → 75:25), получая соединение (I-103) (выход 46,9 мг, 77%) в виде белого твердого остатка.

[0324]

Пример 104. Получение 4-хлор-5-(2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)-3-метилизоксазола (I-104) Соединение (I-103) (20,0 мг, 0,0630 ммоль) растворяли в DMF (0,50 мл), добавляли NCS (10,1 мг, 0,0756 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 24 часов. Добавляли воду и экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=97:3 → 80:20), получая соединение (I-104) (выход 10,8 мг, 49%) в виде бесцветного масла.

[0325]

Пример 105. Получение 2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-2'-(пирролидин-1-ил)-3,3'-бипиридина (I-105)[0326]




[0327]

Стадия 1

К раствору соединения (III-1) (500 мг, 2,60 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли пирролидин (2,0 мл, 24,4 ммоль) и добавляли гидрид натрия (120 мг, 5,20 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=

90:10 → 75:25), получая соединение (VII-22) (выход 430 мг, 73%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-105) (выход 22,4 мг, 13%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VII-22) (100 мг, 0,440 ммоль) и соединения (VIa-2) (185 мг, 0,661 ммоль).

[0328]

Пример 106. Получение 2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-2'-(1H-имидазол-1-ил)-3,3'-бипиридина (I-106)Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (VII-22), 3-бром-2-(1H-имидазол-1-ил)пиридин (VII-23) (выход 466 мг, 80%) получали в виде бесцветного масла из соединения (III-1) (500 мг, 2,60 ммоль) и имидазола (2,00 г, 29,4 ммоль).

Стадия 2

Соединение (VIa-2) (60,0 мг, 0,214 ммоль), соединение (VII-23) (32,0 мг, 0,143 ммоль), Pd(PPh3)4 (16,5 мг, 0,0143 ммоль) и фосфат трикалия (60,6 мг, 0,286 ммоль) растворяли в н-бутаноле (0,50 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=25:75 → 0:100), получая соединение (I-106) (выход 4,8 мг, 9%) в виде бесцветного масла.

[0329]

Пример 107. Получение 2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-2'-(1H-пиразол-1-ил)-3,3'-бипиридина (I-107)Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (VII-22), 3-бром-2-(1H-пиразол-1-ил)пиридин (VII-24) (выход 507 мг, 87%) получали в виде бесцветного масла из соединения (III-1) (500 мг, 2,60 ммоль) и пиразола (2,00 г, 29,4 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-106), соединение (I-107) (выход 4,3 мг, 8%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-2) (60,0 мг, 0,214 ммоль) и соединения (VII-24) (19,1 мг, 0,0955 ммоль).

[0330]

Пример 108. Получение 4-(2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) хинолина (I-108) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-108) (выход 12,8 мг, 49%) получали в виде бесцветного масла из 4-бромхинолина (VII-25) (22,3 мг, 0,107 ммоль) и соединения (VIa-2) (20,0 мг, 0,0714 ммоль).

[0331]

Пример 109. Получение 4-(2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) изохинолина (I-109) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-109) (выход 19,5 мг, 56%) получали в виде желтого масла из 4-бромизохинолина (VII-26) (24,7 мг, 0,143 ммоль) и соединения (VIa-2) (30,0 мг, 0,0952 ммоль).

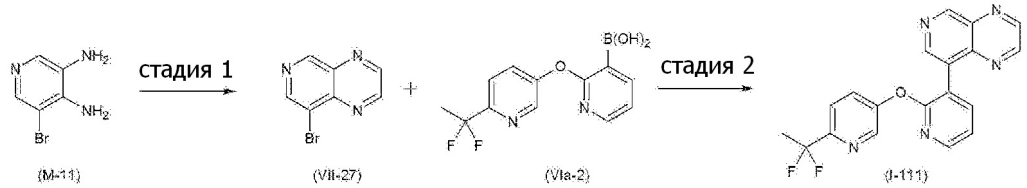
[0332]

Пример 110. Получение 5-(2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) хиноксалина (I-110) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-110) (выход 21,4 мг, 41%) получали в виде белого твердого остатка из 5-бромхиноксалина (VII-2) (90,0 мг, 0,429 ммоль) и соединения (VIa-2) (40,0 мг, 0,143

ммоль).

[0333]

Пример 111. Получение 8-(2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) пиридо[3,4-b]пиразина (I-111)[0334]




[0335]

Стадия 1

3-бромпиридин-4,5-диамин (M-11) (1,0 г, 5,32 ммоль) растворяли в этаноле (21 мл), добавляли уксусную кислоту (300 мкл, 5,3 ммоль) и глиоксаль (4,9 мл, 43 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 14 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (VII-27) (выход 721 мг, 65%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-111) (выход 17,8 мг, 46%) получали в виде бледно-желтого твердого остатка из 8-бромпиридо[3,4-b]пиразина (VII-27) (27,1 мг, 0,129 ммоль) и соединения (VIa-2) (30,0 мг, 0,107 ммоль).

[0336]

Пример 112. Получение 1-(2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) изохинолина (I-112) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-112) (выход 16,7 мг, 64%) получали в виде белого твердого остатка из 1-бромизохинолина (VII-28) (22,3 мг, 0,107 ммоль) и соединения (VIa-2) (20,0 мг, 0,0714 ммоль).

[0337]

Пример 113. Получение 4-(2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) бензо[d]оксазола (I-113) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-113) (выход 5,6 мг, 18%) получали в виде белого твердого остатка из 4-бромбензо[d]оксазола (VII-29) (26,5 мг, 0,134 ммоль) и соединения (VIa-2) (25,0 мг, 0,0890 ммоль).

[0338]

Пример 114. Получение 7-(2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) бензо[d]оксазола (I-114) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-114) (выход 3,2 мг, 10%) получали в виде желтого масла из 7-бромбензо[d]оксазола (VII-30) (26,5 мг, 0,134 ммоль) и соединения (VIa-2) (25,0 мг, 0,0890 ммоль).

[0339]

Пример 115. Получение 7-(2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-a]пиридина (I-115) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-115) (выход 800 мг, 32%) получали в виде белого твердого остатка из 7-бромпиразоло[1,5-a]пиридина (VII-8) (1,26 г, 6,41 ммоль) и соединения (VIa-2) (2,00 г, 7,12 ммоль).

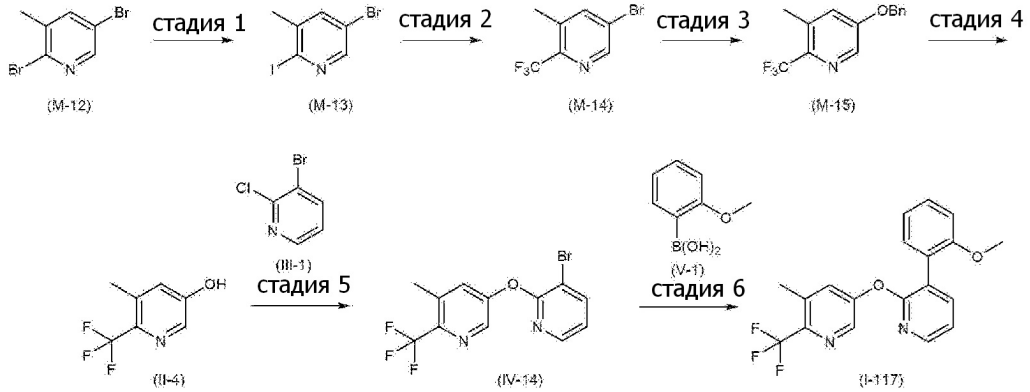
[0340]

Пример 116. Получение 3-хлор-7-(2-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (I-116) Соединение (I-115) (30,0 мг, 0,0851 ммоль)

растворяли в DMF (280 мкл), добавляли NCS (12,5 мг, 0,0937 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли воду, и смесь экстрагировали хлороформом, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-116) (выход 23,7 мг, 72%) в виде белого твердого остатка.

[0341]

Пример 117. Получение 5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-3-метил-2-(трифторметил)пиридина (I-117)[0342]




[0343]

Стадия 1

К раствору 2,5-дибром-3-метилпиридина (M-12) (5,02 г, 20,0 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли йодид натрия (12,0 г, 80,0 ммоль) и ацетилхлорид (2,85 мл, 40,0 ммоль), и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и нейтрализовали (pH 8) насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=98:2 → 70:30), получая соединение (M-13) (выход 5,76 г, 97%) в виде красного масла.

Стадия 2

Смесь йодида меди (5,71 г, 30,0 ммоль) и фторида калия (3,49 г, 60,0 ммоль) перемешивали при пониженном давлении при 180°C до того, как она становилась зеленой. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли раствор соединения (M-13) (5,96 г, 20,0 ммоль) и триметилсилилтрифторметан (3,85 мл, 26,0 ммоль) в NMP (30 мл), и смесь перемешивали при 40°C в течение 18 часов. Реакционную смесь добавляли к водному раствору аммиака, и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали перегонкой, получая соединение (M-14) (выход 3,95 г, 82%) в виде масла.

Стадия 3

К раствору соединения (M-14) (3,95 г, 16,5 ммоль) в бензиловом спирте (10,2 мл, 99,0 ммоль) добавляли карбонат цезия (8,04 г, 24,7 ммоль), 1,10-фенантролин (297 мг, 1,65 ммоль) и йодид меди (157 мг, 0,823 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 19 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=99:1 → 70:30), получая

соединение (M-15) (выход 3,84 г, 87%) в виде бледно-желтого масла.

Стадия 4

К раствору соединения (M-15) (3,84 г, 14,4 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли гидроксид палладия на угле (115 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при 50°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=95:5 → 25:75), получая соединение (II-4) (выход 2,32 г, 91%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 5

К раствору соединения (II-4) (2,30 г, 13,0 ммоль) и соединения (III-1) (2,38 г, 12,4 ммоль) в DMSO (8,0 мл) добавляли карбонат цезия (6,04 г, 18,6 ммоль), и смесь перемешивали при 130°C в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат= 99:1 → 80:20), получая соединение (IV-14) (выход 3,58 г, 87%) в виде бесцветного масла.

Стадия 6

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-117) (выход 28,2 мг, 87%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-14) (30,0 мг, 0,0901 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (17,8 мг, 0,117 ммоль).

[0344]

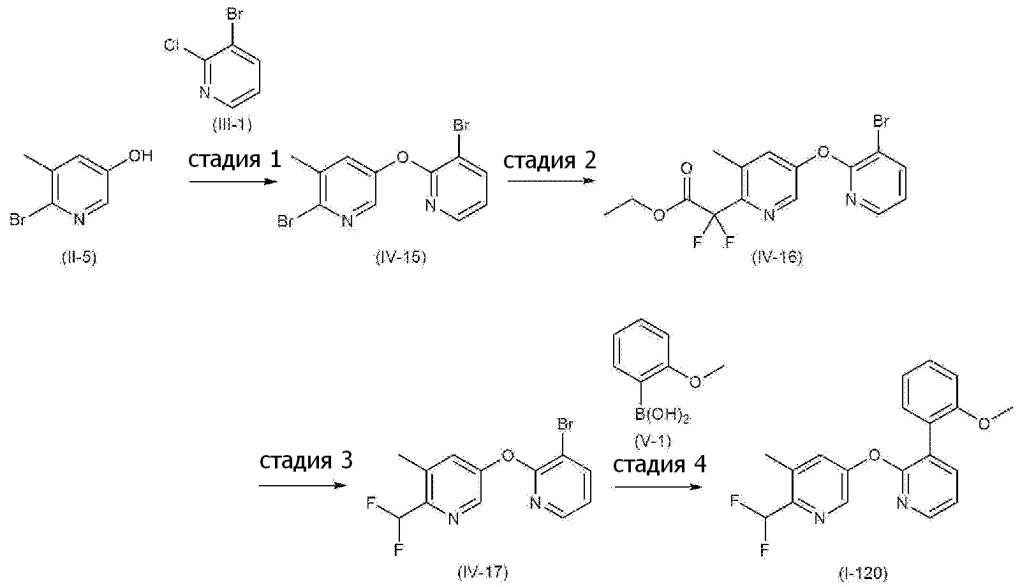
Пример 118. Получение 5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-3-метил-2-(трифторметил)пиридина (I-118) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-118) (выход 28,6 мг, 84%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-14) (30,0 мг, 0,0901 ммоль) и 4-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-12) (19,9 мг, 0,117 ммоль).

[0345]

Пример 119. Получение 5-фтор-2-метокси-2'-{[5-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}-3,3'-бипиридина (I-119) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-119) (выход 11,4 мг, 33%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-14) (30,0 мг, 0,0901 ммоль) и 5-фтор-2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-32) (20,0 мг, 0,117 ммоль).

[0346]

Пример 120. Получение 2-(дифторметил)-5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-3-метилпиридина (I-120)[0347]




[0348]

Стадия 1

К раствору соединения (III-1) (4,80 г, 24,9 ммоль) и соединения (II-5) (4,92 г, 26,2 ммоль) в DMSO (24,9 мл) добавляли карбонат цезия (12,2 г, 37,4 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (100 мл), и смесь перемешивали при охлаждении на льду в течение 1 часа. Выпавший осадок собирали фильтрованием, промывали водой (25 мл × 2) и сушили при пониженном давлении, получая соединение (IV-15) (выход 8,40 г, 98%) в виде бледно-коричневого твердого остатка.

Стадия 2

К раствору соединения (IV-15) (3,85 г, 11,2 ммоль) и этил 2-бром-2,2-дифторацетата (1,58 мл, 12,3 ммоль) в DMSO (12 мл) добавляли медь (порошок, <75 мкм, 99,9%, 1,64 г, 25,7 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали на льду, разбавляли этилацетатом (60 мл), добавляли насыщенный водный раствор дигидрофосфата калия, и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит, и органический слой отделяли. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат=95:5 → 70:30), получая соединение (IV-16) (выход 2,53 г, 58%) в виде бесцветного масла.

Стадия 3

К раствору соединения (IV-16) (2,00 г, 5,17 ммоль) в NMP (10,0 мл) добавляли гексагидрат хлорида магния (1,05 г, 5,17 ммоль), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 180°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат= 100:0 → 80:20), получая соединение (IV-17) (выход 1,03 г, 63%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 4

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-120)

(выход 29,8 мг, 91%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-17) (30,0 мг, 0,0952 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (18,8 мг, 0,124 ммоль).

[0349]

Пример 121. Получение 2-(дифторметил)-5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-3-метилпиридина (I-121) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-121) (выход 673 мг, 86%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-17) (683 мг, 2,17 ммоль) и 4-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-12) (479 мг, 2,82 ммоль).

[0350]

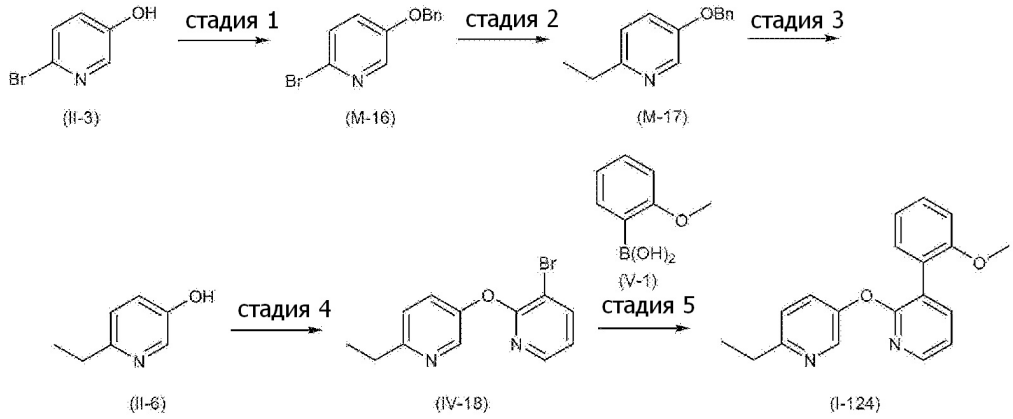
Пример 122. Получение 2-(дифторметил)-5-{[3-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-3-метилпиридина (I-122) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-122) (выход 30,0 мг, 87%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-17) (30,0 мг, 0,0952 ммоль) и 5-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-11) (21,0 мг, 0,124 ммоль).

[0351]

Пример 123. Получение 2'-{[6-(дифторметил)-5-метилпиридин-3-ил]окси}-2,6-диметокси-3,3'-бипиридина (I-123) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-123) (выход 32,3 мг, 91%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-17) (30,0 мг, 0,0952 ммоль) и 2,6-диметоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-42) (22,7 мг, 0,124 ммоль).

[0352]

Пример 124. Получение 2-[(6-этилпиридин-3-ил)окси]-3-(2-метоксифенил)пиридина (I-124)[0353]




[0354]

Стадия 1

Соединение (II-3) (5,00 г, 28,7 ммоль) растворяли в DMF (30 мл), добавляли при охлаждении на льду карбонат калия (7,94 г, 57,5 ммоль), бензилбромид (4,1 мл, 35 ммоль) и TBAI (531 мг, 1,44 ммоль), и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=97:3 → 80:20), получая соединение (M-16) (выход 6,97 г, 92%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

Соединение (M-16) (1,00 г, 3,79 ммоль) растворяли в THF (8,0 мл), последовательно добавляли PdCl2(dppf)•DCM (77,0 мг, 0,0950 ммоль) и диэтилцинк (1,0 моль/л THF

раствор, 5,7 мл, 5,7 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=97:3 → 70:30), получая соединение (M-17) (выход 338 мг, 42%) в виде бесцветного масла.

Стадия 3

Соединение (M-17) (338 мг, 1,59 ммоль) растворяли в смеси THF (3,0 мл)/метанол (3,0 мл), добавляли 20% гидроксид палладия на угле (33,8 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали через целит, и растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (II-6) (выход 176 мг, 90%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 4

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-18) (выход 344 мг, 86%) получали в виде бесцветного масла из соединения (II-6) (176 мг, 3,24 ммоль) и соединения (III-1) (330 мг, 1,72 ммоль).

Стадия 5

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-124) (выход 40,4 мг, 92%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-18) (40,0 мг, 0,164 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (32,7 мг, 0,215 ммоль).

[0355]

Пример 125. Получение 3-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-2-[(6-этилпиридин-3-ил) окси]пиридина (I-125) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-125) (выход 34,0 мг, 75%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-18) (40,0 мг, 0,164 ммоль) и 2,3-дигидробензофуран-7-бороновой кислоты (V-35) (35,2 мг, 0,215 ммоль).

[0356]

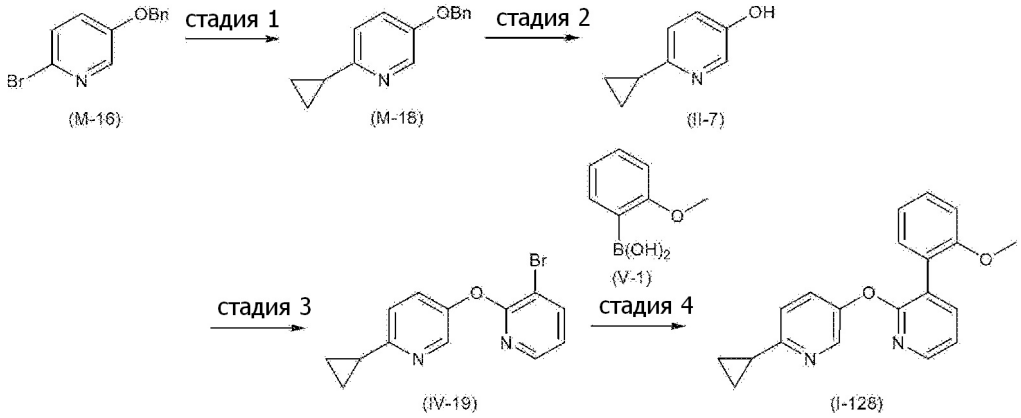
Пример 126. Получение 2-[(6-этилпиридин-3-ил)окси]-2'-метокси-3,3'-бипиридина (I-126) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-126) (выход 39,9 мг, 91%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-18) (40,0 мг, 0,164 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (32,9 мг, 0,215 ммоль).

[0357]

Пример 127. Получение 2-[(6-этилпиридин-3-ил)окси]-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-127) Соединение (IV-18) (40,0 мг, 0,164 ммоль), моногидрат 4-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-28) (36,7 мг, 0,215 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (5,9 мг, 7,2 мкмоль) и TEA (73 мкл, 0,717 ммоль) растворяли в н-бутаноле (0,60 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Растворитель упаривали при пониженном давлении из органического слоя, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=97:3 → 70:30), получая соединение (I-127) (выход 24,5 мг, 56%) в виде бесцветного масла.

[0358]

Пример 128. Получение 2-[(6-циклопропилпиридин-3-ил)окси]-3-(2-метоксифенил) пиридина (I-128)[0359]




[0360]

Стадия 1

Соединение (M-16) (2,50 г, 9,47 ммоль) растворяли в THF (12 мл), последовательно добавляли c-PrZnBr (0,5 моль/л THF раствор, 28 мл, 14 ммоль) и Pd(PPh)4 (219 мг, 0,189 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат=97:3 → 85:15), получая соединение (M-18) (выход 1,70 г, 80%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (II-6), соединение (II-7) (выход 686 мг, 67%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (M-18) (1,70 г, 7,55 ммоль).

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-19) (выход 580 мг, 90%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (II-7) (300 мг, 2,22 ммоль) и соединения (III-1) (513 мг, 2,66 ммоль).

Стадия 4

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-128) (выход 41,5 мг, 95%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-19) (40,0 мг, 0,137 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (25,1 мг, 0,165 ммоль).

[0361]

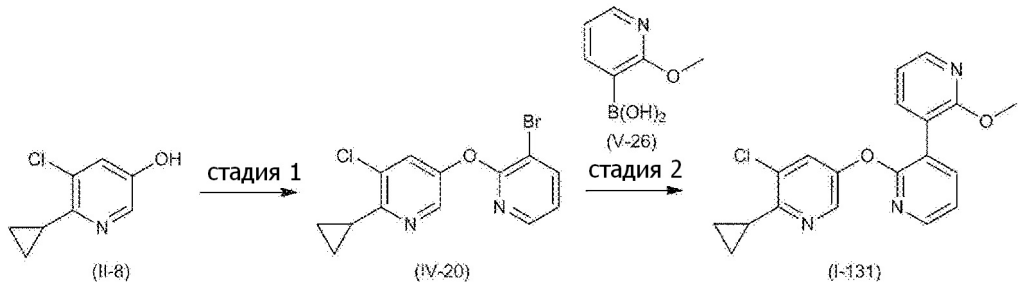
Пример 129. Получение 2-[(6-циклопропилпиридин-3-ил)окси]-3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридина (I-129) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-129) (выход 16,3 мг, 35%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-19) (40,0 мг, 0,137 ммоль) и 4-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-12) (28,0 мг, 0,165 ммоль).

[0362]

Пример 130. Получение 2-[(6-циклопропилпиридин-3-ил)окси]-2'-метокси-3,3'-бипиридина (I-130) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-130) (выход 27,2 мг, 62%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-19) (40,0 мг, 0,137 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (25,2 мг, 0,165 ммоль).

[0363]

Пример 131. Получение 2-[(5-хлор-6-циклопропилпиридин-3-ил)окси]-2'-метокси-3,3'-бипиридина (I-131)[0364]




[0365]

Стадия 1

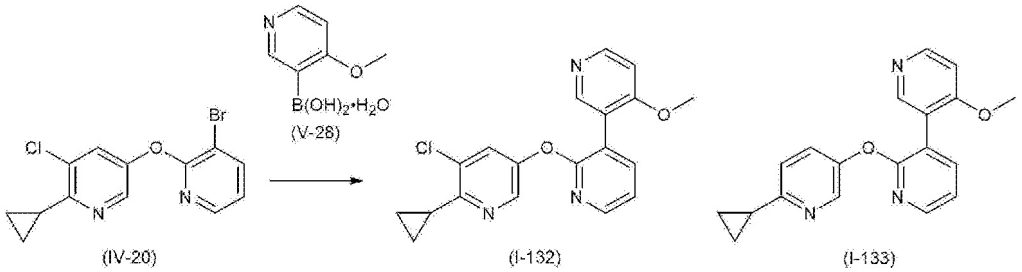
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-20) (выход 314 мг, 82%) получали в виде бесцветного масла из соединения (II-8) (200 мг, 1,18 ммоль) и соединения (III-1) (272 мг, 1,42 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-131) (выход 25,3 мг, 58%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-20) (40,0 мг, 0,123 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (22,6 мг, 0,148 ммоль).

[0366]

Пример 132. Получение 2-[(5-хлор-6-циклопропилпиридин-3-ил)окси]-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-132)[0367]




[0368]

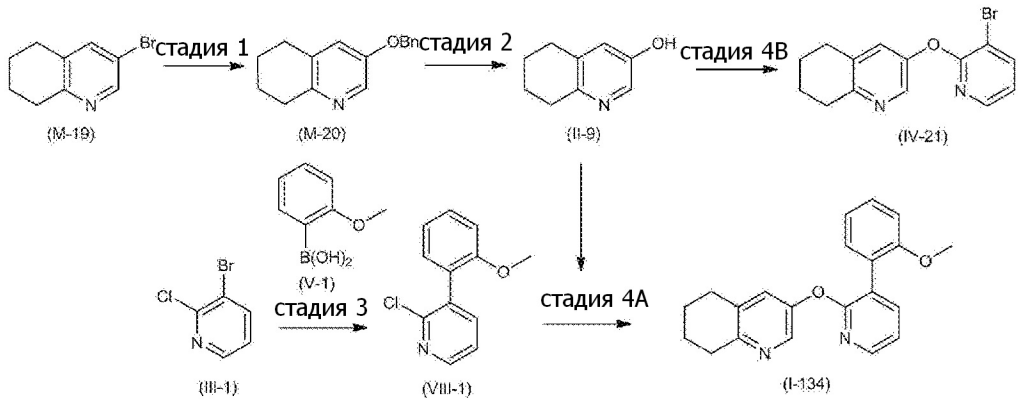
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-127), соединение (I-132) (выход 11,1 мг, 20%) получали в виде бледно-желтого масла из соединения (IV-20) (50,0 мг, 0,154 ммоль) и моногидрата 4-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-28) (28,2 мг, 0,184 ммоль).

[0369]

Пример 133. Получение 2-[(6-циклопропилпиридин-3-ил)окси]-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-133) Соединение (I-133) (выход 13,2 мг, 27%) получали в виде бледно-желтого масла в виде побочного продукта приведенного выше соединения (I-132).

[0370]

Пример 134. Получение 3-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-5,6,7,8-тетрагидрохинолина (I-134)[0371]




[0372]

Стадия 1

Соединение (M-19) (160 мг, 0,754 ммоль), 1,10-фенантролин (27,2 мг, 0,151 ммоль) и карбонат цезия (492 мг, 1,51 ммоль) растворяли в бензиловом спирте (1,0 мл, 9,6 ммоль), добавляли йодид меди (I) (14,37 мг, 0,075 ммоль), и смесь перемешивали в атмосфере аргона при 120°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат=0:100→ 85:15), получая соединение (M-20) (выход 155 мг, 86%).

Соединение (M-19) можно получить согласно известному способу. Данный способ описан, например, в J. Am. Chem. Soc. 2011; 133: 12285-12292.

Стадия 2

Соединение (M-20) (140 мг, 0,585 ммоль) растворяли в этаноле (1,4 мл), добавляли 10% Pd/C (28,0 мг, 20 вес/вес%), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этанолом и фильтровали через целит. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток сушили при пониженном давлении, получая соединение (II-9) (выход 82,0 мг, 94%).

Стадия 3

Соединение (III-1) (700 мг, 3,64 ммоль), 2-метоксифенилбороновую кислоту (V-1) (553 мг, 3,64 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (129 мг, 0,182 ммоль) и карбонат цезия (2,37 г, 7,28 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане и воде (5:1, 12 мл), и смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (VIII-1) (выход 629 мг, 79%) в виде бесцветного масла.

Стадия 4A

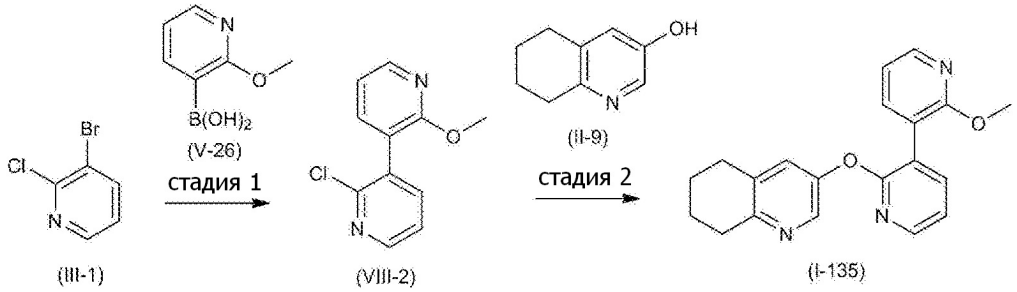
Соединение (VIII-1) (45,0 мг, 0,205 ммоль) и соединение (II-9) (30,1 мг, 0,202 ммоль) растворяли в NMP (1 мл), добавляли карбонат цезия (79,0 мг, 0,242 ммоль), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 180°C в течение 20 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=60:40 → 85:15), получая соединение (I-134) (выход 34,5 мг, 51%) в виде коричневого масла.

Стадия 4B

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-21) (выход 4,18 г, 91%) получали из соединения (II-9) (2,24 г, 15,0 ммоль) и соединения (III-1) (2,89 г, 15,0 ммоль).

[0373]

Пример 135. Получение 3-{[2'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}-5,6,7,8-тетрагидрохинолина (I-135)[0374]




[0375]

Стадия 1

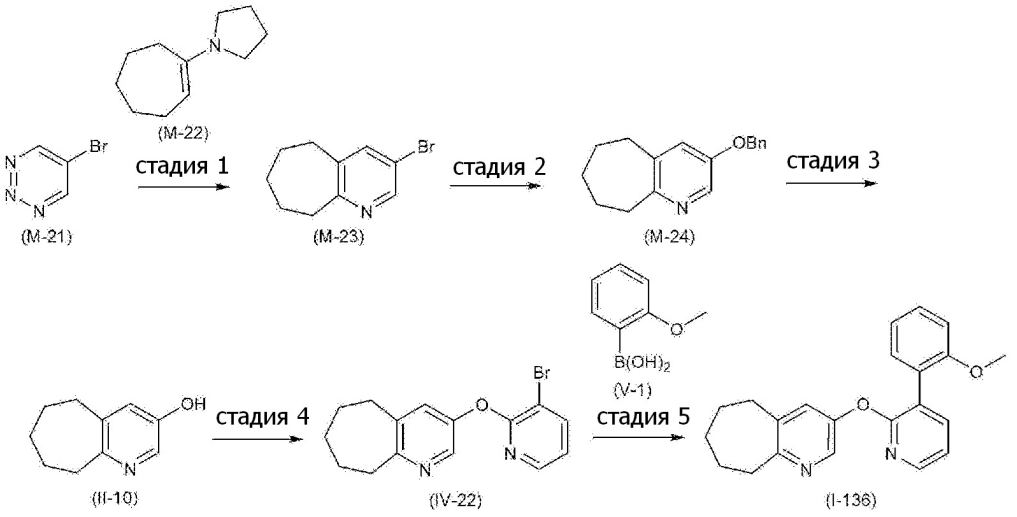
Способом получения, аналогичным способу для соединения (VIII-1), соединение (VIII-2) (865 мг, выход 75%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-1) (1,00 г, 5,20 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (795 мг, 5,20 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-134), соединение (I-135) (выход 30,4 мг, 45%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VIII-2) (45,0 мг, 0,204 ммоль) и соединения (II-9) (30,1 мг, 0,202 ммоль).

[0376]

Пример 136. Получение 3-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[b]пиридина (I-136)[0377]




[0378]

Стадия 1

Соединение (M-21) (2,00 г, 12,5 ммоль) растворяли в хлороформе (25,0 мл), добавляли 4Å молекулярные сита (400 мг, порошок), добавляли соединение (M-22) (3,10 г, 18,8 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. После перемешивания при 45°C в течение 40 мин, смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель

упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (M-23) (выход 1,90 г, 67%).

Стадия 2

Соединение (M-23) (1,70 г, 7,52 ммоль), карбонат цезия (4,90 г, 15,0 ммоль) и 1,10-фенантролин (0,271 г, 1,50 ммоль) растворяли в бензиловом спирте (7,82 мл, 75 ммоль), добавляли йодид меди (I) (0,143 г, 0,752 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом, фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Растворитель упаривали при пониженном давлении из фильтрата и промывочного раствора, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (M-24) (выход 1,11 г, 58%).

Стадия 3

Соединение (M-24) (1,06 г, 4,18 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл), добавляли 10% Pd/C (0,212 г, 20 вес/вес%), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этанолом, фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Растворитель упаривали при пониженном давлении из фильтрата и промывочного раствора, и остаток сушили при пониженном давлении, получая соединение (II-10) (выход 0,665 г, 97%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 4

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-22) (выход 1,15 г, 90%) получали из соединения (II-10) (650 мг, 3,98 ммоль).

Стадия 5

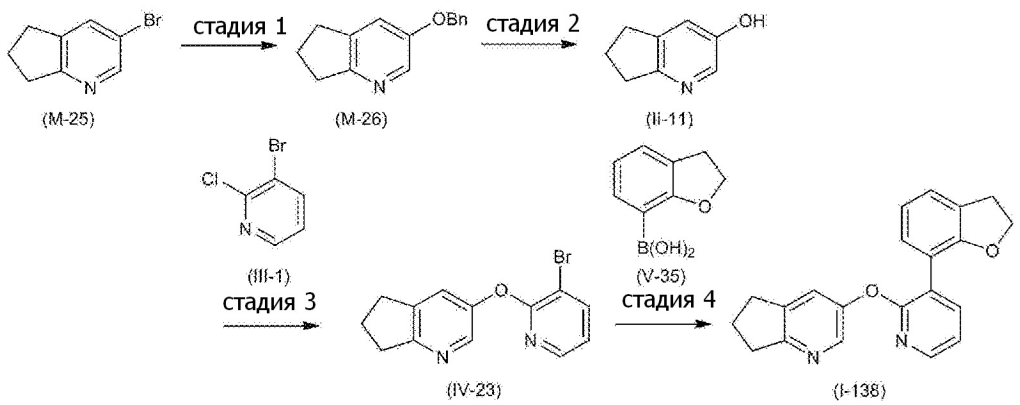
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-136) (выход 38,7 мг, 89%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-22) (40,0 мг, 0,125 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (25,4 мг, 0,163 ммоль).

[0379]

Пример 137. Получение 3-{[3-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиридин-2-ил]окси}-5,6,7,8-тетрагидрохинолина (I-137) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-137) (выход 33,6 мг, 99%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-21) (30,0 мг, 0,098 ммоль) и соединения (V-35) (21,0 мг, 0,128 ммоль).

[0380]

Пример 138. Получение 3-{[3-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиридин-2-ил]окси}-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина (I-138)[0381]




[0382]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (M-24), соединение (M-

26) (выход 1,97 г, 87%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (M-25) (2,00 г, 10,1 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (II-10), соединение (II-11) (выход 1,04 г, 98%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (M-26) (1,77 г, 7,86 ммоль).

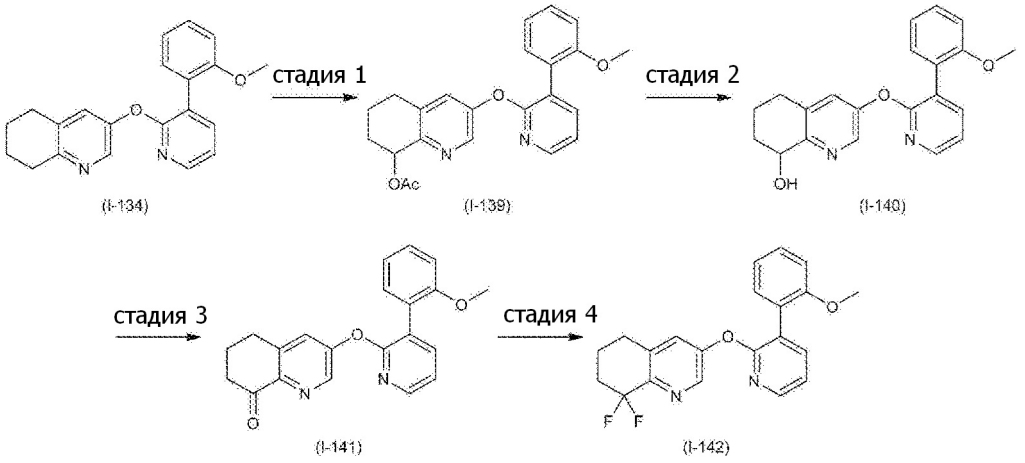
Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-23) (выход 1,64 г, 95%) получали из соединения (II-11) (800 мг, 5,92 ммоль) и соединения (III-1) (1,14 г, 5,92 ммоль).

Стадия 4

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-138) (выход 223 мг, 98%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-23) (200 мг, 0,687 ммоль) и соединения (V-35) (146 мг, 0,893 ммоль).

[0383]Получение 8,8-дифтор-3-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-5,6,7,8-тетрагидрохинолина (I-142)[0384]




[0385]

Пример 139. Получение 3-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-илацетата (I-139) Соединение (I-134) (300 мг, 0,903 ммоль) растворяли в DCM (3,0 мл), добавляли при охлаждении на льду mCPBA (271 мг, 1,08 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, добавляли водный раствор сульфита натрия и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали хлороформом и промывали насыщенным соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении, получая неочищенное N-оксидное соединение. Неочищенное N-оксидное соединение растворяли в уксусном ангидриде (1,0 мл, 10,6 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 11 часа. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=70:30 → 30:70), получая соединение (I-139) (выход 317 мг, 90%) в виде белого твердого остатка.

[0386]

Пример 140. Получение 3-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ола (I-140) Соединение (I-139) (295 мг, 0,756 ммоль) растворяли

в метаноле (3 мл), добавляли карбонат калия (313 мг, 2,23 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и добавляли этилацетат и воду. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=70:30 → 20:80), получая соединение (I-140) (выход 184 мг, 70%) в виде белого твердого остатка.

[0387]

Пример 141. Получение 3-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-6,7-дигидрохинолин-8(5H)-она (I-141) Соединение (I-140) (111 мг, 0,319 ммоль) растворяли в DCM (2,0 мл), добавляли DMP (176 мг, 0,414 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Реакционную смесь разбавляли хлороформом, и добавляли водный раствор сульфита натрия и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=50:50 → 10:90), получая соединение (I-141) (выход 103 мг, 93%) в виде бледно-желтого твердого остатка.

[0388]

Пример 142. Получение 8,8-дифтор-3-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-5,6,7,8-тетрагидрохинолина (I-142) Соединение (I-141) (30,0 мг, 0,0866 ммоль) растворяли в DCM (1,0 мл), добавляли Deoxo-Fluor (зарегистрированное торговое название) (76,0 мкл, 0,371 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. К реакционной смеси медленно добавляли воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=90:10 → 20:80), получая соединение (I-142) (выход 3,9 мг, 12%) в виде белого твердого остатка.

[0389]

Примеры 143 и 144. Получение 3-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-амина (I-143)Получение 3-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-5,6-дигидрохинолина (I-144) Соединение (I-140) (30,0 мг, 0,086 ммоль) и TEA (24,0 мкл, 0,172 ммоль) растворяли в THF (1,0 мл), добавляли при охлаждении на льду метансульфонилхлорид (8,7 мкл, 0,112 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли 50% водный раствор диметиламина (36,0 мкл), и смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Дополнительно добавляли 50% водный раствор диметиламина (36,0 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали водой и насыщенным соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=100:0 → 20:80, NH силикагель, н-гексан:этилацетат=70:30 → 30:70), получая соединение (I-143) (выход 6,0 мг, 19%) и соединение (I-144) (выход 0,9 мг, 3%), каждый в виде бесцветного масла.

[0390]

Пример 145. Получение 2-{[6-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]окси}-3-(2-

метоксифенил)пиридина (I-145) К раствору соединения (I-79) (30,0 мг, 0,0837 ммоль) в DMF (0,55 мл) последовательно добавляли при охлаждении на льду 60% гидрид натрия (4,4 мг, 0,092 ммоль) и метилйодид (5,8 мкл, 0,092 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-145) (выход 20,8 мг, 67%) в виде белого твердого остатка.

[0391]

Пример 146. Получение 2,2-дифтор-2-(5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-N-метилэтанамина (I-146) Соединение (I-80) (500 мг, 1,02 ммоль) растворяли в DMF (3,3 мл), последовательно добавляли при комнатной температуре DIPEA (3,6 мл, 20 ммоль), карбонат цезия (1,65 г, 5,10 ммоль) и гидрохлорид метиламина (344 мг, 5,10 ммоль), и смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 15 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-146) (выход 260 мг, 69%) в виде бесцветного масла.

[0392]

Пример 147. Получение 2,2-дифтор-2-(5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-N,N-диметилэтанамина (I-147) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-146), соединение (I-147) (выход 31,1 мг, 79%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-80) (50,0 мг, 0,102 ммоль) и гидрохлорида диметиламина (63,0 мг, 1,02 ммоль).

[0393]

Пример 148. Получение 4-[2,2-дифтор-2-(5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиридин-2-ил)этил]морфолина (I-148) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-146), соединение (I-148) (выход 31,1 мг, 79%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-80) (50,0 мг, 0,102 ммоль) и морфолина (44 мкл, 0,51 ммоль).

[0394]

Пример 149. Получение N-этил-2,2-дифтор-2-(5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-N-метилэтанамина (I-149) Соединение (I-80) (68,6 мг, 0,102 ммоль) растворяли в DMF (420 мкл), последовательно добавляли при комнатной температуре пиридин (17 мкл, 0,21 ммоль) и метилэтиламин (13 мкл, 0,15 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-149) (выход 1,2 мг, 2%) в виде бесцветного масла.

[0395]

Пример 150. Получение N-[2,2-дифтор-2-(5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиридин-2-ил)этил]-N,O-диметилгидроксиламина (I-150) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-146), соединение (I-150) (выход 41,0 мг, количественный) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-80) (50,0 мг, 0,102

ммоль) и гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (49,7 мг, 0,510 ммоль).

[0396]

Пример 151. Получение N-[2,2-дифтор-2-(5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиридин-2-ил)этил]-N-метилацетамида (I-151) Соединение (I-146) (30,0 мг, 0,0808 ммоль) растворяли в DCM (400 мкл), добавляли DIPEA (42 мкл, 0,24 ммоль) и ацетилхлорид (7,5 мкл, 0,11 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Экстракт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-151) (выход 32,7 мг, 98%) в виде бесцветного масла.

[0397]

Пример 152. Получение метил [2,2-дифтор-2-(5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиридин-2-ил)этил](метил)карбамата (I-152) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-151), соединение (I-152) (выход 26,7 мг, 74%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-146) (30,0 мг, 0,0808 ммоль) и метилхлороформиата (8,1 мкл, 0,11 ммоль).

[0398]

Пример 153. Получение 2-({6-[1,1-дифтор-2-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)этил]пиридин-3-ил}окси)-3-(2-метоксифенил)пиридина (I-153) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-146), соединение (I-153) (выход 18,2 мг, 70%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-80) (30,0 мг, 0,0612 ммоль) и 4-метил-1H-пиразола (50,2 мг, 0,612 ммоль).

[0399]

Пример 154. Получение 2,2-дифтор-2-(5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиридин-2-ил)этанола (I-154) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-154) (выход 272 мг, 92%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-10) (260 мг, 0,785 ммоль) и 4-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-12) (160 мг, 0,942 ммоль).

[0400]

Пример 155. Получение 2-{[6-(2-этокси-1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридина (I-155) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-145), соединение (I-155) (выход 26,2 мг, 81%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-154) (30,0 мг, 0,080 ммоль) и этилбромида (7,1 мкл, 0,096 ммоль).

[0401]

Справочный пример 156. Получение 2,2-дифтор-2-(5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиридин-2-ил)этилтрифторметансульфоната (I-156) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-80), соединение (I-156) (выход 410 мг, 65%) получали в виде бледно-желтого масла из соединения (I-154) (682 мг, 1,81 ммоль) и ангидрида трифторметансульфокислоты (610 мкл, 3,6 ммоль).

[0402]

Пример 157. Получение 2-({6-[1,1-дифтор-2-(1H-пиразол-1-ил)этил]пиридин-3-ил}окси)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридина (I-157) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-146), соединение (I-157) (выход 9,3 мг, 36%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-156) (31,1 мг, 0,0612 ммоль) и 1H-пиразола (41,6 мг, 0,612 ммоль).

[0403]

Пример 158. Получение 2-({6-[1,1-дифтор-2-(1H-имидазол-1-ил)этил]пиридин-3-ил}окси)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридина (I-158) Способом получения, аналогичным

способу для соединения (I-146), соединение (I-158) (выход 16,7 мг, 64%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-156) (31,1 мг, 0,0612 ммоль) и 1H-имидазола (41,6 мг, 0,612 ммоль).

[0404]

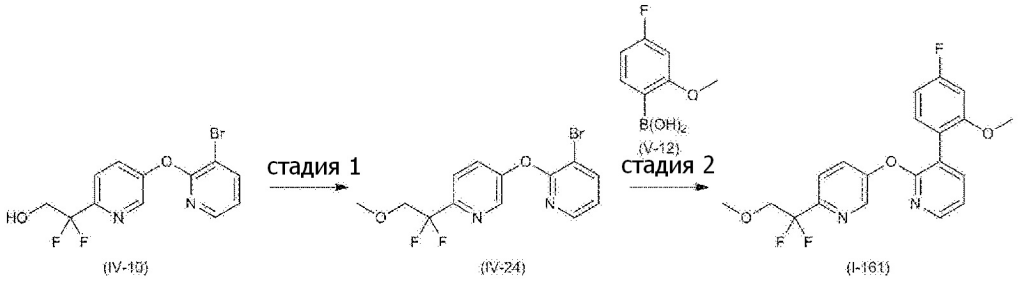
Пример 159. Получение 2-({6-[1,1-дифтор-2-(2-метоксиэтокси)этил]пиридин-3-ил}окси)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридина (I-159) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-145), соединение (I-159) (выход 15,0 мг, 45%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-154) (30,0 мг, 0,080 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (9,0 мкл, 0,096 ммоль).

[0405]

Пример 160. Получение 2-({6-[1,1-дифтор-2-(2-пропин-1-илокси)этил]пиридин-3-ил}окси)-3-(2-метоксифенил)пиридина (I-160) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-145), соединение (I-160) (выход 15,9 мг, 48%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-79) (30,0 мг, 0,0761 ммоль) и пропаргилбромида (6,3 мкл, 0,092 ммоль).

[0406]

Пример 161. Получение 2-{[6-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]окси}-3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридина (I-161)[0407]




[0408]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-145), соединение (IV-24) (выход 84,5 мг, 81%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-10) (100 мг, 0,302 ммоль) и метилйодида (21 мкл, 0,332 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-161) (выход 25,1 мг, 82%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-24) (27,0 мг, 0,0782 ммоль) и 4-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-12) (16,0 мг, 0,0939 ммоль).

[0409]

Пример 162. Получение 2-{[6-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]окси}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридина (I-162) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-162) (выход 19,5 мг, 64%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-24) (27,0 мг, 0,0782 ммоль) и 5-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-11) (16,0 мг, 0,0939 ммоль).

[0410]

Пример 163. Получение 3-(5-хлор-2-метоксифенил)-2-{[6-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-163) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-163) (выход 31,4 мг, 89%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-24) (30,0 мг, 0,0869 ммоль) и 5-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-23) (21,1 мг, 0,113 ммоль).

[0411]

Пример 164. Получение 2-(5-{[3-(2,4-дифтор-5-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-2,2-дифторэтанола (I-164) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-164) (выход 246 мг, 86%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-10) (400 мг, 1,21 ммоль) и 2,4-дифтор-5-метоксифенилбороновой кислоты (V-41) (204 мг, 1,07 ммоль).

[0412]

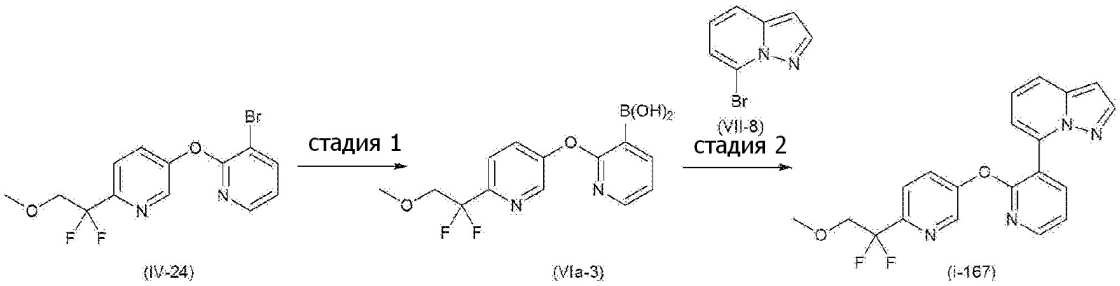
Пример 165. Получение 2-{[6-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]окси}-3-(2,4-дифтор-5-метоксифенил)пиридина (I-165) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-145), соединение (I-165) (выход 36,4 мг, 92%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-164) (38,0 мг, 0,0964 ммоль) и метилйодида (7,8 мкл, 0,13 ммоль).

[0413]

Пример 166. Получение 2-{[6-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]окси}3-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиридина (I-166) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-166) (выход 19,4 мг, 65%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-24) (27,0 мг, 0,0782 ммоль) и 2,3-дигидробензофуран-7-бороновой кислоты (V-35) (15,4 мг, 0,0939 ммоль).

[0414]

Пример 167. Получение 7-(2-{[6-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (I-167)[0415]




[0416]

Стадия 1

Соединение (IV-24) (150 мг, 0,435 ммоль) растворяли в THF (2,2 мл), добавляли iPrMgBr•LiCl (1,3 моль/л THF раствор, 400 мкл, 0,522 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем при охлаждении на льду добавляли триизопропилборат (300 мкл, 1,30 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем, добавляли 1 моль/л хлористоводородную кислоту (5 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (VIa-3) (выход 48,3 мг, 36%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-167) (выход 31,1 мг, 84%) получали в виде бесцветного масла из 7-бромпиразоло[1,5-a]пиридина (VII-8) (30,3 мг, 0,145 ммоль) и соединения (VIa-3) (30,0 мг, 0,0968 ммоль).

[0417]

Пример 168. Получение 5-(2-{[6-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)хиноксалина (I-168) Способом получения, аналогичным способу для

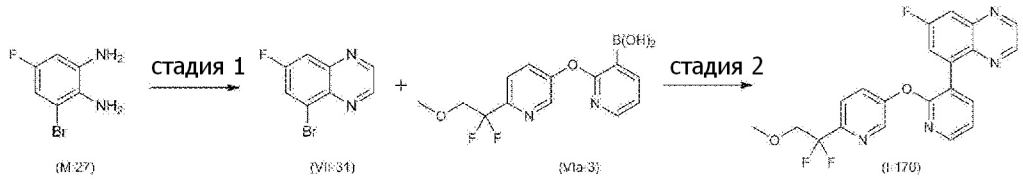
соединения (I-36), соединение (I-168) (выход 20,3 мг, 67%) получали в виде бесцветного масла из 5-бромхиноксалина (VII-2) (24,3 мг, 0,115 ммоль) и соединения (VIa-3) (24,0 мг, 0,0774 ммоль).

[0418]

Пример 169. Получение 8-(2-{[6-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]окси} пиридин-3-ил)хинолина (I-169) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-169) (выход 20,3 мг, 59%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-24) (30,0 мг, 0,0869 ммоль) и 8-хинолинбороновой кислоты (V-34) (19,6 мг, 0,113 ммоль).

[0419]

Пример 170. Получение 5-(2-{[6-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]окси} пиридин-3-ил)-7-фторхиноксалина (I-170)[0420]




(M-27) (VII-31) (VIa-3) (I-170)

[0421]

Стадия 1

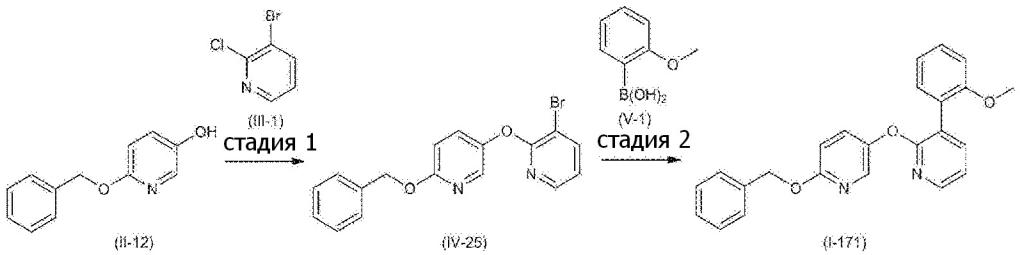
Способом получения, аналогичным способу для соединения (VII-27), соединение (VII-31) (выход 128 мг, 39%) получали в виде бесцветного масла из 3-бром-5-фторбензол-1,2-диамина (M-27) (300 мг, 1,46 ммоль) и глиоксаля (1,3 мл, 11 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-170) (выход 11,4 мг, 29%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VII-31) (32,9 мг, 0,145 ммоль) и соединения (VIa-3) (30,0 мг, 0,0968 ммоль).

[0422]

Пример 171. Получение 2-{[6-(бензилокси)пиридин-3-ил]окси}-3-(2-метоксифенил) пиридина (I-171)[0423]




(II-12) (IV-25) (I-171)

[0424]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-25) (выход 1,23 г, 69%) получали из соединения (III-1) (956 мг, 4,97 ммоль) и 6-(бензилокси)пиридин-3-ола (II-12) (1,00 г, 4,97 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-171) (выход 750 мг, 93%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-25) (751 мг, 2,10 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (639 мг, 4,20 ммоль).

[0425]

Пример 172. Получение 5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиридин-2-ола

(I-172) Соединение (I-171) (300 мг, 0,780 ммоль) растворяли в смеси этанол (5,0 мл)/этилацетат (5,0 мл)/THF (5,0 мл), добавляли 20% гидроксид палладия на угле (50,0 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-172) (выход 175 мг, 76%).

[0426]

Пример 173. Получение 3-(2-метоксифенил)-2-[(6-фенэтоксипиридин-3-ил)окси] пиридина (I-173) Соединение (I-172) (40,0 мг, 0,136 ммоль) растворяли в DMF (2 мл), добавляли карбонат калия (75,0 мг, 0,780 ммоль), и смесь перемешивали в течение 20 мин. Более того, добавляли (2-бромэтил)бензол, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляли воду, останавливая реакцию, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-173) (выход 23,9 мг, 44%) в виде бесцветного масла.

[0427]

Пример 174. Получение 3-(2-метоксифенил)-2-{[6-(пиридин-3-илметокси)пиридин-3-ил]окси}пиридина (I-174) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-173), соединение (I-174) (выход 5,0 мг, 5%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-172) (74,0 мг, 0,251 ммоль) и гидробромида 3-(бромметил)пиридина (127 мг, 0,503 ммоль).

[0428]

Пример 175. Получение 3-(2-метоксифенил)-2-{[6-(феноксиметил)пиридин-3-ил]окси} пиридина (I-175) Соединение (I-70) (30,0 мг, 0,097 ммоль) растворяли в THF (0,5 мл), добавляли при охлаждении на льду TEA (50 мкл, 0,36 ммоль) и метансульфонилхлорид (10 мкл, 0,10 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 минут (реакционная смесь 1). Фенол (30,0 мг, 0,319 ммоль) растворяли в THF (0,5 мл), добавляли гидрид натрия (16,0 мг, 0,333 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут (реакционная смесь 2). К реакционной смеси 2 добавляли реакционную смесь 1, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-175) (выход 6,0 мг, 16%) в виде желтого масла.

[0429]

Пример 176. Получение 2-{[6-(бензилокси)пиридин-3-ил]окси}-2'-метокси-3,3'-бипиридина (I-176) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-176) (выход 685 мг, 80%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-25) (795 мг, 2,23 ммоль) и соединения (V-26) (443 мг, 2,89 ммоль).

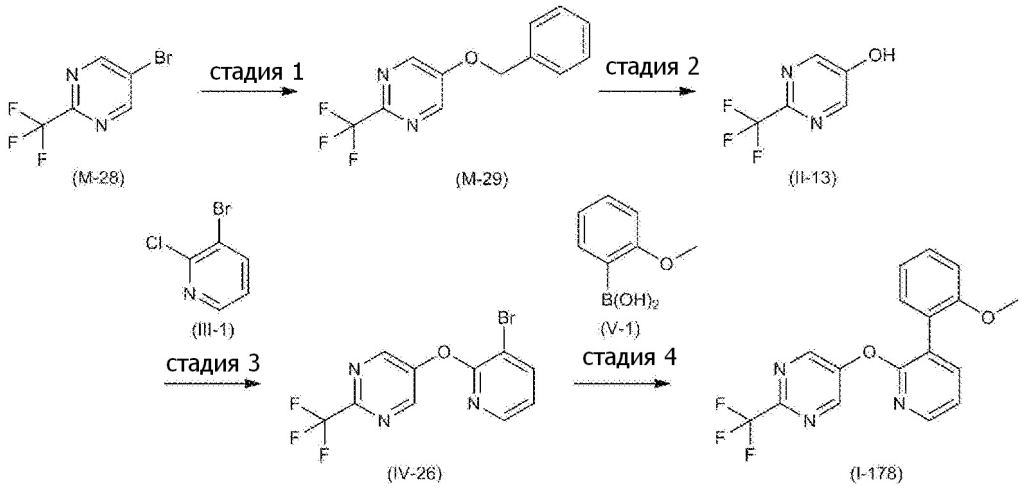
[0430]

Пример 177. Получение 2-{[6-(бензилокси)пиридин-3-ил]окси}-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-177) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-177) (выход 230 мг, 47%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-25) (455 мг, 1,27 ммоль) и соединения (V-28) (253 мг, 1,66 ммоль).

[0431]

Пример 178. Получение 5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-2-(трифторметил)

пиримидина (I-178)[0432]




[0433]

Стадия 1

К раствору 5-бром-2-трифторметилпиримидина (M-28) (1,00 г, 4,41 ммоль) в бензиловом спирте (4,58 мл, 44,1 ммоль) добавляли карбонат цезия (2,87 г, 8,81 ммоль), 1,10-фенантролин (159 мг, 0,881 ммоль) и йодид меди (I) (84,0 мг, 0,441 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=95:5 → 80:20), получая соединение (M-29) (выход 863 мг, 77%) в виде бледно-желтого твердого остатка.

Стадия 2

К раствору соединения (M-29) (859 мг, 3,38 ммоль) в этаноле (10,0 мл) добавляли 10% палладий на угле (172 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли этанолом и фильтровали через целит. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (II-13) (выход 510 мг, 92%) в виде бледно-серого твердого остатка.

Стадия 3

К раствору соединения (II-13) (400 мг, 2,44 ммоль) и соединения (III-1) (469 мг, 2,44 ммоль) в DMSO (5,0 мл) добавляли карбонат цезия (1,19 г, 3,66 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат= 95:5→ 85:15), получая соединение (IV-26) (выход 163 мг, 21%) в виде желтого масла.

Стадия 4

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-178) (выход 23,0 мг, 71%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-26) (30,0 мг, 0,0937 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (18,5 мг, 0,122 ммоль).

[0434]

Пример 179. Получение 5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-2-(трифторметил)пиримидина (I-179) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-179) (выход 28,5 мг, 83%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-26) (30,0 мг, 0,0937 ммоль) и 4-фтор-2-метоксифенилбороновой

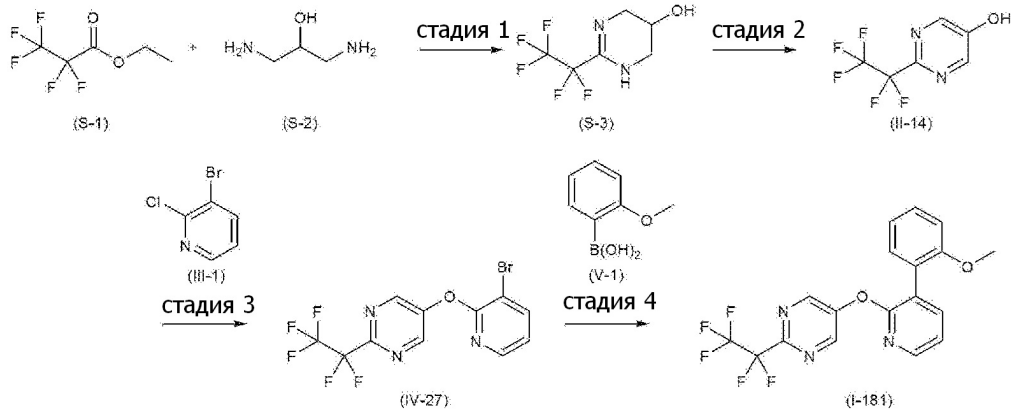
кислоты (V-12) (20,7 мг, 0,122 ммоль).

[0435]

Пример 180. Получение 5-хлор-2-метокси-2'-{[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил] окси}-3,3'-бипиридина (I-180) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-180) (выход 21,6 мг, 60%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-26) (30,0 мг, 0,0937 ммоль) и 5-хлор-2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-31) (19,3 мг, 0,103 ммоль).

[0436]

Пример 181. Получение 5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-2-(пентафторэтил) пиримидина (I-181)[0437]




[0438]

Стадия 1

К раствору этил 2,2,3,3,3-пентафторпропаноата (S-1) (7,69 г, 40,0 ммоль) в п-ксилоле (30 мл) добавляли 1,3-диаминопропан-2-ол (S-2) (3,61 г, 40,0 ммоль), и смесь перемешивали при 160°C в течение 4 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (S-3) (выход 10,1 г) в виде желтого масла.

Стадия 2

Раствор соединения (S-3) (8,72 г, 29,8 ммоль) в нитробензоле (40 мл) нагревали до 90°C, постепенно добавляли 28% метанольный раствор метоксида натрия (31,8 мл, 160 ммоль), и смесь перемешивали при упаривании метанола в течение 3 часов. Затем, смесь дополнительно перемешивали при 120°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Водный слой промывали этилацетатом, и доводили до pH 4 6 моль/л хлористоводородной кислотой. Смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=90:10 → 30:70), получая соединение (II-14) [выход 1,19 г, 14% (2 стадии)] в виде желтого масла.

Стадия 3

К раствору соединения (II-14) (1,00 г, 4,67 ммоль) и соединения (III-1) (899 мг, 4,67 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли карбонат цезия (2,28 г, 7,01 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 21 часа. Затем, смесь перемешивали при 140°C в течение 9 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=95:5 → 85:15), получая соединение

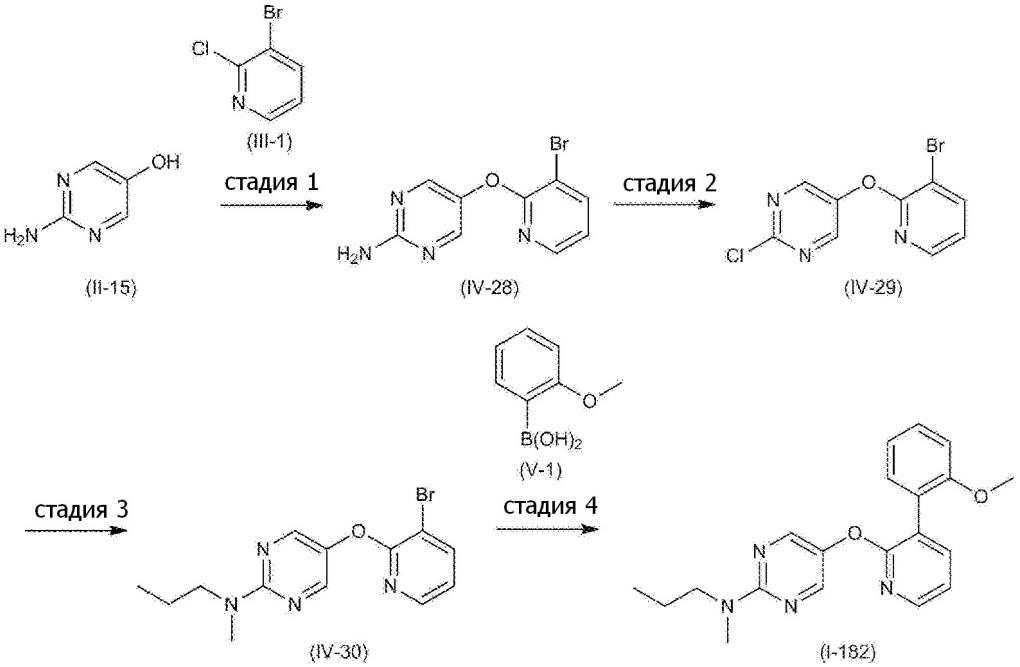
(IV-27) (выход 163 мг, 21%) в виде желтого масла.

Стадия 4

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-181) (выход 29,4 мг, 91%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-27) (30,0 мг, 0,0811 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (16,0 мг, 0,105 ммоль).

[0439]

Пример 182. Получение 5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-N-метил-N-пропилпиримидин-2-амина (I-182)[0440]




[0441]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-28) (выход 1,23 г, 46%) получали из соединения (III-1) (2,32 г, 12,1 ммоль) и 2-аминопиримидин-5-ола (II-15) (1,12 г, 10,1 ммоль).

Стадия 2

Соединение (IV-28) (1,50 г, 5,62 ммоль) растворяли в DCM (5,0 мл), добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (5,0 мл, 58 ммоль) и хлорид цинка (II) (1,30 г, 9,55 ммоль), и смесь перемешивали при охлаждении на льду в течение 30 мин. Дополнительно добавляли нитрит натрия (659 мг, 9,55 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 часов. Добавляли ледяную воду, останавливая реакцию, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-29) (выход 622 мг, 39%).

Стадия 3

Соединение (IV-29) (100 мг, 0,349 ммоль) растворяли в NMP (1 мл), добавляли N-метилпропан-1-амин (128 мг, 1,75 ммоль) и карбонат калия (241 мг, 1,75 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 18 часов. Добавляли воду, останавливая реакцию, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-30) (выход 105 мг, 93%).

Стадия 4

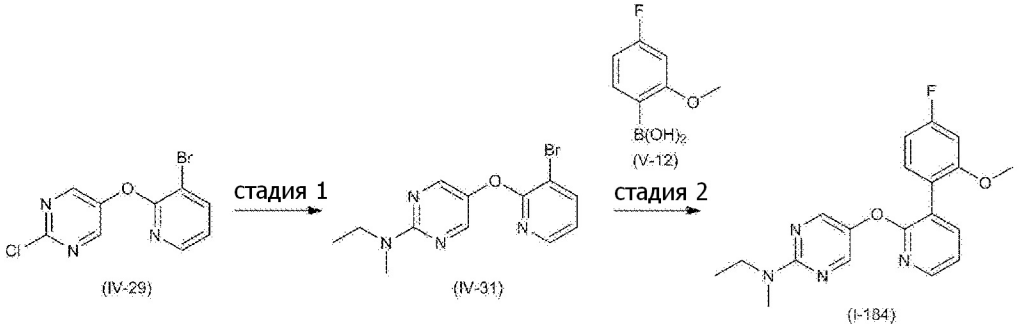
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-182) (выход 28,5 мг, количественный) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-30) (26,0 мг, 0,0800 ммоль) и соединения (V-1) (18,3 мг, 0,121 ммоль).

[0442]

Пример 183. Получение 5-{[2'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}-N-метил-N-пропилпиримидин-2-амина (I-183) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-183) (выход 25,8 мг, 91%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-30) (26,0 мг, 0,0800 ммоль) и соединения (V-26) (18,5 мг, 0,121 ммоль).

[0443]

Пример 184. Получение N-этил-5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-N-метилпиримидин-2-амина (I-184)[0444]




[0445]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-30), соединение (IV-31) (выход 69,0 мг, 80%) получали из соединения (IV-29) (80,0 мг, 0,279 ммоль) и N-этилметиламина (83,0 мг, 1,40 ммоль).

Стадия 2

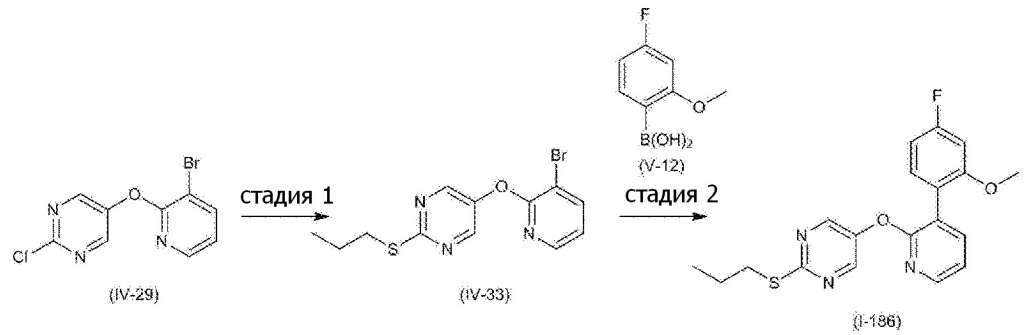
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-184) (выход 20,7 мг, 95%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-31) (19,0 мг, 0,0615 ммоль) и соединения (V-12) (15,7 мг, 0,0922 ммоль).

[0446]

Пример 185. Получение 5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-N,N-диметилпиримидин-2-амина (I-185) Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-30), соединение (I-185) (выход 17,6 мг, 88%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (I-191) (25,0 мг, 0,0591 ммоль) и диметиламина (53,3 мг, 0,591 ммоль).

[0447]

Пример 186. Получение 2-(пропилтио)-5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиримидина (I-186)[0448]



[0449]

Стадия 1

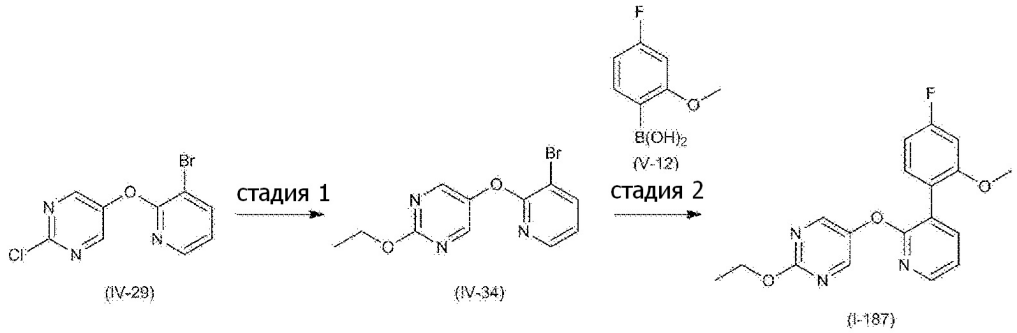
Пропан-1-тиол (137 мг, 1,80 ммоль) растворяли в THF (1 мл), добавляли гидрид натрия (72,0 мг, 1,80 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Кроме того, добавляли соединение (IV-29) (172 мг, 0,600 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Добавляли воду, останавливая реакцию, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-33) (выход 58,0 мг, 30%).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-186) (выход 17,8 мг, 63%) получали из соединения (IV-33) (25,0 мг, 0,0766 ммоль) и соединения (V-12) (19,5 мг, 0,115 ммоль).

[0450]

Пример 187. Получение 2-этокси-5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси} пиримидина (I-187)[0451]




[0452]

Стадия 1

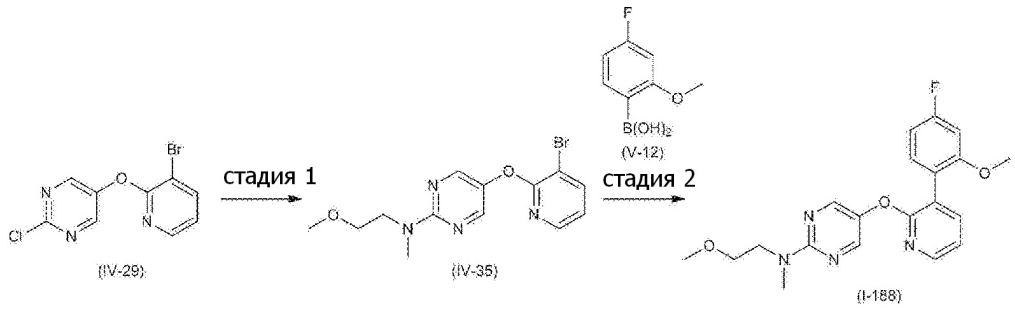
Соединение (IV-29) (100 мг, 0,349 ммоль) растворяли в THF (1,0 мл), добавляли 50% гидрид натрия (16,8 мг, 0,419 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Более того, добавляли этанол (24,4 мкл, 0,419 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Добавляли воду, останавливая реакцию, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магнияа, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-34) (выход 48,0 мг, 46%).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-187) (выход 18,7 мг, 95%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-34) (17,0 мг, 0,0570 ммоль) и соединения (V-12) (14,6 мг, 0,0861 ммоль).

[0453]

Пример 188. Получение 5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-N-(2-метоксиэтил)-N-метилпиримидин-2-амина (I-188)[0454]




[0455]

Стадия 1

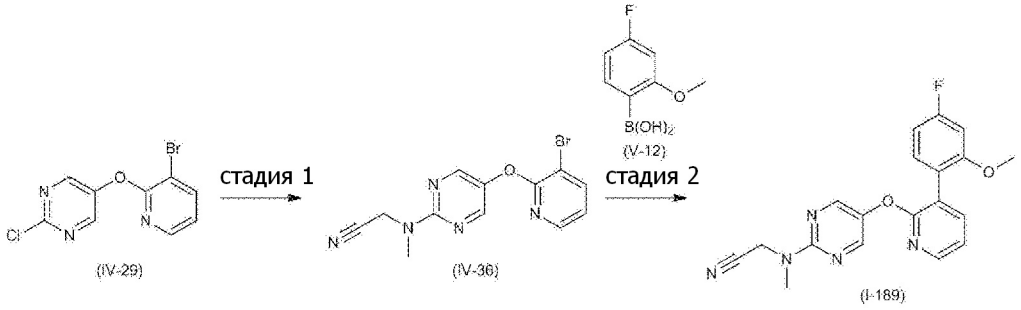
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-30), соединение (IV-35) (выход 122 мг, количественный) получали из соединения (IV-29) (100 мг, 0,349 ммоль) и 2-метокси-N-метилэтанамина (200 мкл, 1,85 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-188) (выход 25,2 мг, количественный) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-35) (20,0 мг, 0,0590 ммоль) и соединения (V-12) (15,0 мг, 0,0884 ммоль).

[0456]

Пример 189. Получение 2-[(5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиримидин-2-ил)(метил)амино]ацетонитрила (I-189)[0457]




[0458]

Стадия 1

Соединение (IV-29) (100 мг, 0,349 ммоль) растворяли в DMA (1,0 мл), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,2 мл, 1,15 ммоль), добавляли 2-(метиламино)ацетонитрил (200 мг, 2,96 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Добавляли воду, останавливая реакцию, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-36) (выход 73,0 мг, 65%).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-189) (выход 18,1 мг, 79%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-36) (20,0 мг, 0,0625 ммоль) и соединения (V-12) (16,5 мг, 0,0938 ммоль).

[0459]

Справочный пример 190. Получение 5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиримидин-2-амина (I-190) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-190) (выход 2,40 г, 82%) получали из соединения (IV-28) (2,50 г, 9,36 ммоль) и соединения (V-12) (2,39 г, 14,0 ммоль).

[0460]

Пример 191. Получение 5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-2-йодпиримидина (I-191) Соединение (I-190) (3,50 г, 11,2 ммоль) растворяли в THF (9,6 мл), последовательно добавляли изоамилнитрит (0,39 мл, 2,90 ммоль), дийодметан (0,78 мл, 9,65 ммоль) и йодид меди (92,0 мг, 0,483 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через целит, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на амино силикагеле (н-гексан:этилацетат=95:5 → 60:40), получая соединение (I-191) (выход 3,00 г, 63%) в виде бледно-желтого масла.

[0461]

Пример 192. Получение метил 2-[(5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиримидин-2-ил)(метил)амино]ацетата (I-192) Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-30), соединение (I-192) (выход 22,0 мг, 47%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-191) (50 мг, 0,118 ммоль) и метилового эфира саркозина (82,0 мг, 0,590 ммоль).

[0462]

Пример 193. Получение 5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-N-метил-N-(оксазол-4-илметил)пиримидин-2-амина (I-193) Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-30), соединение (I-193) (выход 24,6 мг, 85%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-191) (30,0 мг, 0,071 ммоль) и N-метил-1-(оксазол-4-ил)метанамина (30,0 мг, 0,268 ммоль).

[0463]

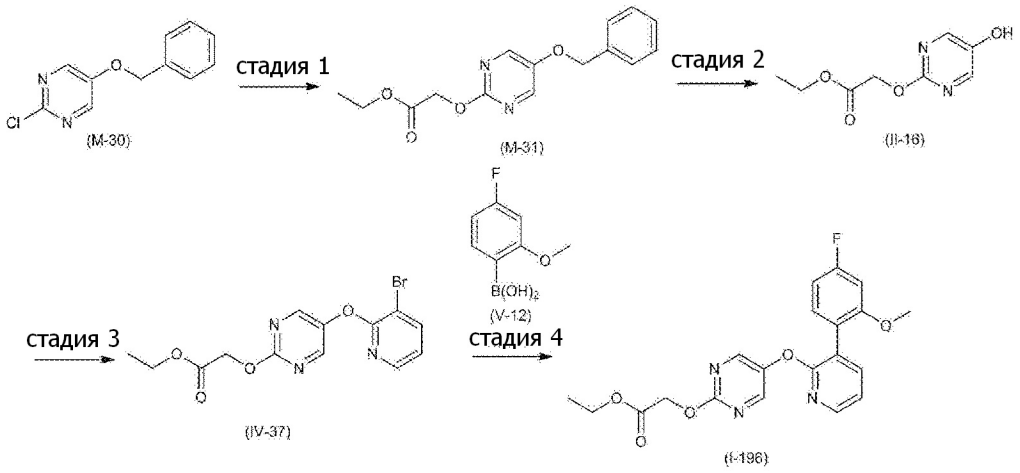
Пример 194. Получение 5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-N-метил-N-(тиазол-2-илметил)пиримидин-2-амина (I-194) Соединение (I-191) (30,0 мг, 0,071 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксан (0,6 мл)/DMA (0,6 мл), добавляли N-метил-1-(тиазол-2-ил)метанамин (20,0 мг, 0,156 ммоль) и DIPEA (50 мкл, 0,29 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-194) (выход 3,3 мг, 11%) в виде бесцветного масла.

[0464]

Пример 195. Получение этил 3-(5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиримидин-2-ил)пропионата (I-195) Соединение (I-191) (300 мг, 0,709 ммоль) растворяли в THF растворе (0,5 моль/л, 12 мл, 6,0 ммоль) бромида 3-этокси-3-оксопропилцинка, добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (82,0 мг, 0,071 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток нейтрализовали хлористоводородной кислотой, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-195) (выход 200 мг, 71%) в виде желтого масла.

[0465]

Пример 196. Получение этил 2-[(5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиримидин-2-ил)окси]ацетата (I-196)[0466]




[0467]

Стадия 1

Гидрид натрия (400 мг, 8,33 ммоль) суспендировали в толуоле (10 мл), добавляли этил 2-гидроксиацетат (0,70 мл, 7,40 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли (M-30) (1,00 г, 4,53 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли насыщенный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (M-31) (выход 650 мг, 50%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2

Соединение (M-31) (650 мг, 2,26 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл), добавляли 10% Pd/C (300 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода (3 атм) в течение 16 часов. После фильтрования реакционной смеси через целит, растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (II-16) (440 мг, выход 98%) в виде бесцветного масла.

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-37) (выход 180 мг, 23%) получали в виде бесцветного масла из соединения (III-1) (450 мг, 2,34 ммоль) и соединения (II-16) (440 мг, 2,22 ммоль).

Стадия 4

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-196) (выход 23,6 мг, 70%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-37) (30,0 мг, 0,0847 ммоль) и соединения (V-12) (20,0 мг, 0,118 ммоль).

[0468]

Справочный пример 197. Получение 5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил] окси}-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил]пиримидина (I-197) Соединение (I-191) (100 мг, 0,236 ммоль) растворяли в THF (5,0 мл), добавляли 1-метил-4-этинилпиразол (75,2 мг, 0,709 ммоль), PdCl2(PPh3)2 (16,6 мг, 0,0236 ммоль), йодид меди (9,0 мг, 0,047 ммоль) и TEA (66 мкл, 0,47 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-197) (выход 26,1 мг, 28%) в

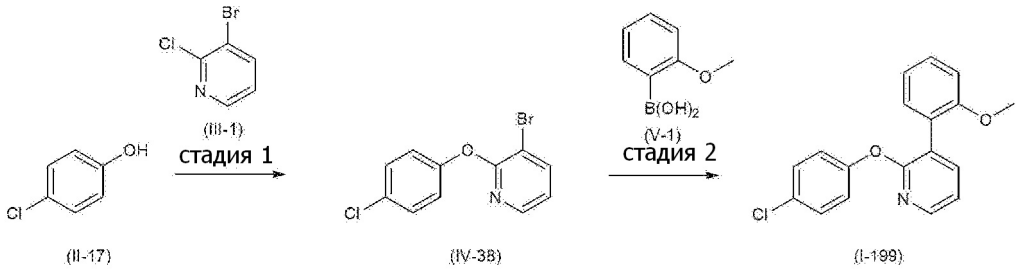
виде желтого твердого остатка.

[0469]

Пример 198. Получение 5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-2-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этил]пиримидина (I-198) Соединение (I-197) (15,0 мг, 0,0374 ммоль) растворяли в этаноле (2,0 мл), добавляли 10% Pd/C (5,0 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода (3 атм) в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-198) (выход 6,5 мг, 43%) в виде бесцветного масла.

[0470]

Пример 199. Получение 2-(4-хлорфенокси)-3-(2-метоксифенил)пиридина (I-199)[0471]




[0472]

Стадия 1

Соединение (III-1) (647 мг, 3,36 ммоль) и 4-хлорфенол (II-17) (431 мг, 3,36 ммоль) растворяли в DMF (10 мл), добавляли карбонат калия (557 мг, 4,03 ммоль), и смесь перемешивали при 90°C в течение 29 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=100:0 → 85:15), получая соединение (IV-38) (выход 107 мг, 11%) в виде бледно-желтого твердого остатка.

1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,91 (1H, дд, J=5,0, 7,8 Гц), 7,08-7,14 (2H, м), 7,34-7,41 (2H, м), 7,94 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 8,06 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц).

ESI-MS m/z: 284, 286, 288 [M+H]+.

Стадия 2

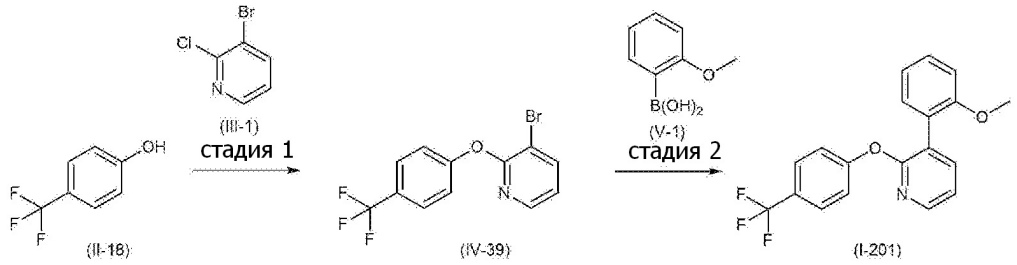
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-199) (выход 47,3 мг, 86%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-38) (50,0 мг, 0,176 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (34,7 мг, 0,228 ммоль).

[0473]

Пример 200. Получение 2-(4-хлорфенокси)-3-(3-метоксифенил)пиридина (I-200) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-200) (выход 49,5 мг, 90%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-38) (50,0 мг, 0,176 ммоль) и 3-метоксифенилбороновой кислоты (V-2) (34,7 мг, 0,228 ммоль).

[0474]

Пример 201. Получение 3-(2-метоксифенил)-2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридина (I-201)[0475]




[0476]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-39) (выход 6,8 г, 35%) получали в виде белого твердого остатка из 4-трифторметилфенола (II-18) (10,0 г, 61,7 ммоль) и соединения (III-1) (14,3 г, 74,0 ммоль).

Стадия 2

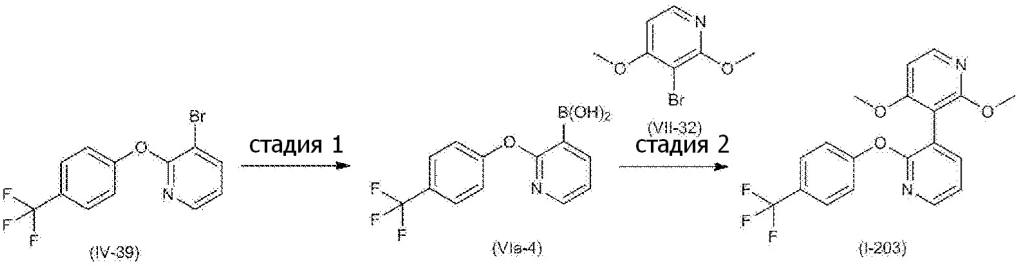
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-201) (выход 19,9 мг, 61%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-39) (30,0 мг, 0,0943 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (17,2 мг, 0,113 ммоль).

[0477]

Пример 202. Получение 2-метокси-2'-[4-(трифторметил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-202) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-202) (выход 21,1 мг, 65%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-39) (30,0 мг, 0,0943 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (17,3 мг, 0,113 ммоль).

[0478]

Пример 203. Получение 2,4-диметокси-2'-[4-(трифторметил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-203)[0479]




[0480]

Стадия 1

К раствору соединения (IV-39) (1,50 г, 4,72 ммоль) в THF (9,4 мл) добавляли 1,3 моль/л THF раствор iPrMgBr•LiCl (7,3 мл, 9,4 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем при охлаждении на льду добавляли триизопропилборат (3,3 мл, 14 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем, добавляли 1 моль/л хлористоводородную кислоту (20 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (VIa-4) (выход 1,20 г, 90%) в виде бледно-желтого твердого остатка.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-203) (выход 34,3 мг, 86%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-4) (30,0 мг, 0,105 ммоль) и 3-бром-2,4-диметоксипиридина (VII-32) (27,7 мг, 0,127 ммоль).

[0481]

Пример 204. Получение 3'-метокси-2-[4-(трифторметил)фенокси]-3,4'-бипиридина (I-204) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-204) (выход 31,3 мг, 48%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-39) (50,5 мг, 0,159 ммоль) и 3-метоксипиридин-4-бороновой кислоты (V-27) (29,1 мг, 0,190 ммоль).

[0482]

Пример 205. Получение 3'-метил-2-[4-(трифторметил)фенокси]-3,4'-бипиридина (I-205) К гидробромиду 4-бром-3-метилпиридина (24,6 мг, 0,118 ммоль) добавляли 1,0 моль/л водным раствором гидроксида натрия, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая 4-бром-3-метилпиридин (VII-33) в виде бесцветного масла.

Остаток растворяли в н-бутаноле (0,6 мл), (A-taPhos)2PdCl2 (4,2 мг, 0,0059 ммоль), добавляли карбонат цезия (76,8 мг, 0,236 ммоль) и соединение (VIa-4) (50,0 мг, 0,079 ммоль), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-205) (выход 30,2 мг, 78%) в виде бесцветного масла.

[0483]

Пример 206. Получение 4'-метил-2-[4-(трифторметил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-206) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-206) (выход 24,0 мг, 77%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-39) (30,0 мг, 0,0943 ммоль) и 4-метилпиридин-3-бороновой кислоты (V-25) (19,5 мг, 0,139 ммоль).

[0484]

Пример 207. Получение 4'-хлор-5'-фтор-2-[4-(трифторметил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-207) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-207) (выход 259 мг, 74%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-4) (296 мг, 1,05 ммоль) и соединения (VII-17) (200 мг, 0,950 ммоль).

[0485]

Пример 208. Получение 5'-фтор-4'-метил-2-[4-(трифторметил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-208) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-53), соединение (I-208) (выход 31,5 мг, 67%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-207) (50,0 мг, 0,136 ммоль) и метилбороновой кислоты (48,7 мг, 0,814 ммоль).

[0486]

Пример 209. Получение 5-фтор-2-метокси-2'-[4-(трифторметил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-209) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-209) (выход 13,4 мг, 39%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-39) (30,0 мг, 0,0943 ммоль) и 5-фтор-2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-32) (19,4 мг, 0,113 ммоль).

[0487]

Пример 210. Получение 4'-метокси-2-[4-(трифторметил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-210) Соединение (IV-39) (2,50 г, 7,86 ммоль), соединение (V-28) (1,44 г, 9,43 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (278 мг, 0,393 ммоль) и TEA (1,3 мл, 9,43 ммоль) растворяли в н-бутаноле (15 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом.

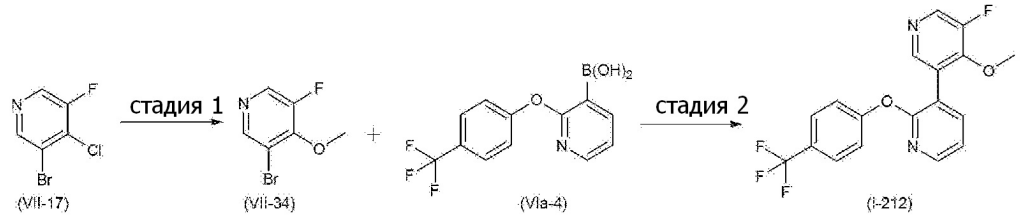
Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-210) (выход 1,42 г, 52%) в виде белого твердого остатка.

[0488]

Пример 211. Получение 5'-хлор-4'-метокси-2-[4-(трифторметил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-211) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-211) (выход 31,3 мг, 48%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-4) (52,9 мг, 0,187 ммоль) и соединения (VII-20) (37,8 мг, 0,170 ммоль).

[0489]

Пример 212. Получение 5'-фтор-4'-метокси-2-[4-(трифторметил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-212)[0490]




[0491]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (VII-20), соединение (VII-34) (выход 93,0 мг, 32%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VII-17) (300 мг, 1,43 ммоль) и метоксида натрия (28% метанольный раствор, 0,520 мл, 2,14 ммоль).

Стадия 2

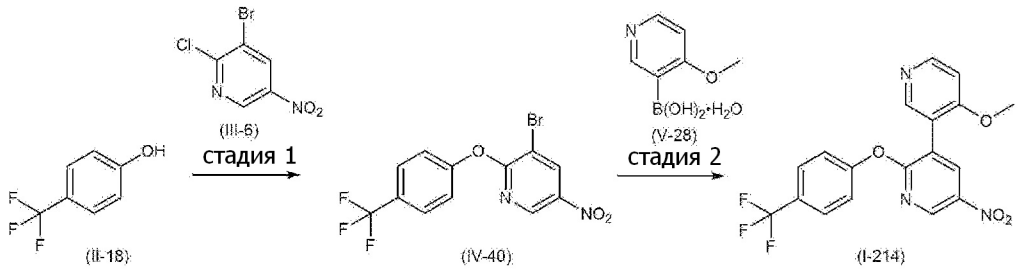
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-212) (выход 18,7 мг, 24%) получали в виде бледно-желтого масла из соединения (VIa-4) (74,2 мг, 0,262 ммоль) и соединения (VII-34) (45,0 мг, 0,218 ммоль).

[0492]

Пример 213. Получение 6-метокси-2'-[4-(трифторметил)фенокси]-2,3'-бипиридина (I-213) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-213) (выход 17,5 мг, 54%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-39) (30,0 мг, 0,0943 ммоль) и 6-метоксипиридин-2-бороновой кислоты (V-46) (21,3 мг, 0,139 ммоль).

[0493]

Справочный пример 214. Получение 4'-метокси-5-нитро-2-[4-(трифторметил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-214)[0494]




[0495]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-40) (выход 770 мг, 50%) получали в виде бледно-желтого твердого остатка из соединения (III-6) (1,00 г, 4,21 ммоль) и соединения (II-18) (819 мг, 5,05 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-127), соединение (I-214) (выход 208 мг, 48%) получали в виде бледно-желтого твердого остатка из соединения (IV-40) (400 мг, 1,10 ммоль) и моногидрата 4-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-28) (219 мг, 1,43 ммоль).

[0496]

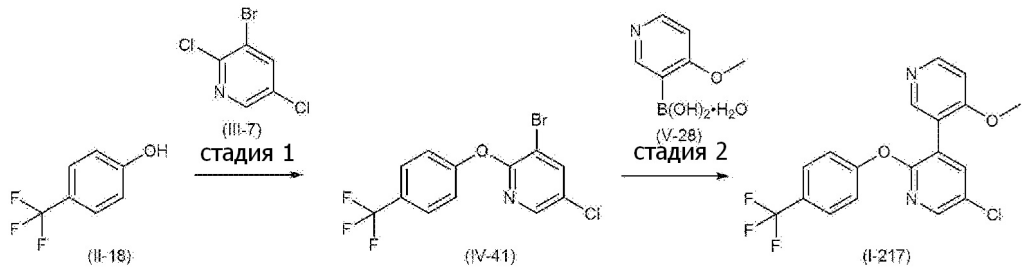
Справочный пример 215. Получение 4'-метокси-2-[4-(трифторметил)фенокси]-3,3'-бипиридин-5-амина (I-215) Соединение (I-214) (189 мг, 0,483 ммоль) растворяли в метаноле (1,6 мл) и этилацетате (0,8 мл), добавляли дигидрат хлорида олова (436 мг, 1,93 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли этилацетатом и промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. При пониженном давлении, растворитель упаривали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=60:40 → 10:90), получая соединение (I-215) (выход 163 мг, 93%) в виде бледно-желтого твердого остатка.

[0497]

Пример 216. Получение 5-фтор-4'-метокси-2-[4-(трифторметил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-216) К соединению (I-215) (140 мг, 0,387 ммоль) добавляли водный HBF4 раствор (1,6 мл, 0,387 ммоль), добавляли при 0°C нитрит натрия (29,4 мг, 0,426 ммоль), растворенный в воде (1,0 мл), и смесь перемешивали в течение 1 часа. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и н-гексаном, и сушили при комнатной температуре при пониженном давлении, получая коричневый твердый остаток. К данному твердому остатку добавляли толуол (3,3 мл), и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли этилацетатом и промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. При пониженном давлении, растворитель упаривали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (силикагель: элюент н-гексан:этилацетат=70:30 → 40:60), получая соединение (I-216) (выход 35,0 мг, 25%) в виде желтого масла.

[0498]

Пример 217. Получение 5-хлор-4'-метокси-2-[4-(трифторметил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-217)[0499]




[0500]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-41) (выход 543 мг, 47%) получали в виде бесцветного масла из соединения (III-7) (500

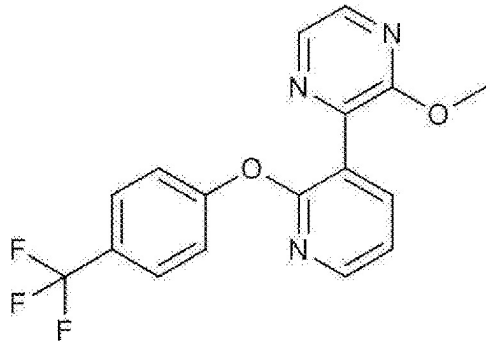
мг, 2,20 ммоль) и соединения (II-18) (429 мг, 2,64 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-127), соединение (I-217) (выход 26,0 мг, 23%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-41) (100 мг, 0,284 ммоль) и моногидрата 4-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-28) (65,1 мг, 0,425 ммоль).

[0501]

Пример 218. Получение 2-метокси-3-{2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил} пиразина (I-218)[0502]

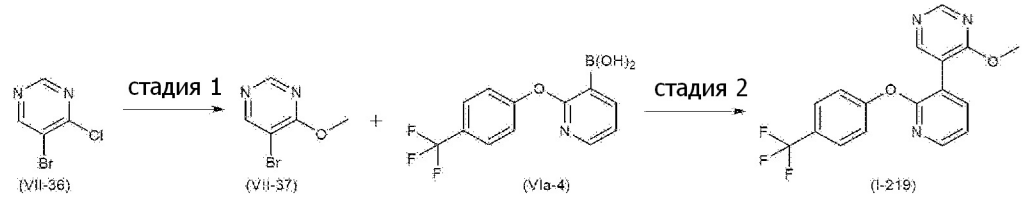


[0503]

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-218) (выход 11,2 мг, 30%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VIa-4) (30,0 мг, 0,105 ммоль) и 2-бром-3-метоксипиразина (VII-35) (24,0 мг, 0,127 ммоль).

[0504]

Пример 219. Получение 4-метокси-5-{2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил} пиримидина (I-219)[0505]




[0506]

Стадия 1

Соединение (VII-36) (9,90 г, 41,2 ммоль) растворяли в метаноле (140 мл), добавляли 28% метанольный раствор метоксида натрия (24 мл, 120 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (VII-37) (выход 7,72 г, 79%) в виде бледно-желтого твердого остатка.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-219) (выход 16,0 мг, 44%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VIa-4) (30,0 мг, 0,105 ммоль) и соединения (VII-37) (29,9 мг, 0,127 ммоль).

[0507]

Пример 220. Получение 3-(5-хлор-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-[4-(трифторметил) фенокси]пиридина (I-220) Соединение (IV-39) (100 мг, 0,314 ммоль), 5-хлор-1,3-диметил-1H-пиразол (41,0 мг, 0,314 ммоль), Pd(OAc)2 (1,4 мг, 0,0063 ммоль) и ацетат калия (61,7

мг, 0,629 ммоль) растворяли в DMA (1,0 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 160°C в течение 45 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-220) (выход 3,0 мг, 3%) в виде бесцветного масла.

[0508]

Пример 221. Получение 3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-[4-(трифторметил)фенокси] пиридина (I-221) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-221) (выход 440 мг, 44%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-39) (1,00 г, 3,14 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-5-бороновой кислоты (V-48) (475 мг, 3,77 ммоль).

[0509]

Пример 222. Получение 3-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-[4-(трифторметил) фенокси]пиридина (I-222) Соединение (I-221) (40,0 мг, 0,125 ммоль) растворяли в DMF (1,0 мл), добавляли NCS (20,1 мг, 0,150 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Затем, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-222) (выход 32,0 мг, 72%) в виде бесцветного масла.

[0510]

Пример 223. Получение 3-(5-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-[4-(трифторметил) фенокси]пиридина (I-223)Стадия 1

5-Метокси-1-метил-1H-пиразол (343 мг, 3,06 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5,0 мл), добавляли NIS (757 мг, 3,36 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая 4-йод-5-метокси-1-метил-1H-пиразол (VII-38) (выход 225 мг, 31%).

Стадия 2

Соединение (VIa-4) (212 мг, 0,890 ммоль), соединение (VII-38) (210 мг, 0,742 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (26,3 мг, 0,037 ммоль) и карбонат цезия (484 мг, 1,48 ммоль) растворяли в н-бутаноле (1,0 мл) и воде (0,10 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-223) (выход 35,0 мг, 14%) в виде белого твердого остатка.

[0511]

Пример 224. Получение 5-{2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил}хиноксалина (I-224) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-224) (выход 35,0 мг, 27%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VIa-4) (100 мг, 0,353 ммоль) и 5-бромхиноксалина (VII-2) (73,9 мг, 0,353 ммоль).

[0512]

Пример 225. Получение 8-{2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил}-1,6-нафтиридина (I-225) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-225) (выход 15,4 мг, 44%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VIa-4) (30,0 мг, 0,106 ммоль) и 8-бром-1,6-нафтиридина (VII-39) (26,9 мг, 0,129 ммоль).

[0513]

Пример 226. Получение 4-{2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил}-1,5-нафтиридина (I-226) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-226) (выход 7,7 мг, 20%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-4) (30,3 мг, 0,107 ммоль) и 4-бром-1,5-нафтиридина (VII-40) (26,9 мг, 0,129 ммоль).

[0514]

Пример 227. Получение 8-{2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил}пиридо[3,4-b]пиразина (I-227) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-227) (выход 5,6 мг, 22%) получали в виде желтого твердого остатка из соединения (VIa-4) (30,0 мг, 0,106 ммоль) и 8-бромпиридо[3,4-b]пиразина (VII-27) (27,1 мг, 0,129 ммоль).

[0515]

Пример 228. Получение 7-{2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил}пиразоло[1,5-a]пиридина (I-228) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-228) (выход 6,5 мг, 20%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-39) (28,6 мг, 0,0899 ммоль) и пиразоло[1,5-a]пиридин-7-бороновой кислоты (V-49) (29,2 мг, 0,180 ммоль).

[0516]

Пример 229. Получение 8-{2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил}имидазо[1,2-a]пиридина (I-229)Стадия 1

2-Амино-3-бромпиридин (VII-41) (5,00 г, 28,9 ммоль) растворяли в этаноле (100 мл), добавляли бикарбонат натрия (3,64 г, 43,3 ммоль) и 2-хлорацетальдегид (7,1 мл, 43 ммоль), и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь охлаждали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=70:30→ 40:60), получая 8-бромимидазо[1,2-a]пиридин (VII-42) (выход 5,71 г, количественный).

Стадия 2

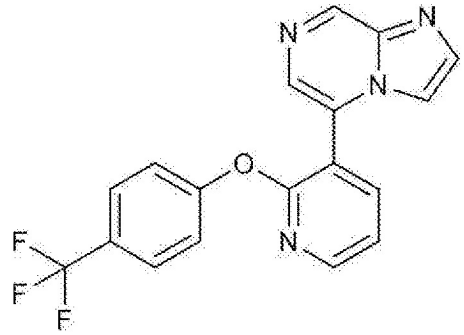
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-229) (выход 12,2 мг, 17%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-4) (58,2 мг, 0,206 ммоль) и соединения (VII-42) (48,6 мг, 0,247 ммоль).

[0517]

Пример 230. Получение 5-{2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил}[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (I-230) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-230) (выход 2,0 мг, 3%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VIa-4) (60,0 мг, 0,212 ммоль) и 5-бром[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (VII-9) (54,6 мг, 0,276 ммоль).

[0518]

Пример 231. Получение 5-{2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил}имидазо[1,2-a]пиразина (I-231)[0519]

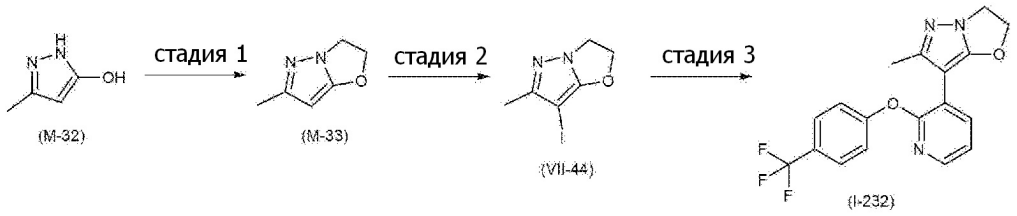


[0520]

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-231) (выход 11,8 мг, 30%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VIa-4) (40,0 мг, 0,141 ммоль) и 5-бромимидазо[1,2-a]пиразина (VII-43) (28,0 мг, 0,141 ммоль).

[0521]

Пример 232. Получение 6-метил-7-{2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил}-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазола (I-232)[0522]




[0523]

Стадия 1

Соединение (M-32) (1,00 г, 10,2 ммоль) и карбонат калия (2,82 г, 20,4 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл), добавляли TBAB (657 мг, 2,04 ммоль) и 1,2-дибромэтан (2,87 г, 15,3 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение 14 часов. Затем, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение (M-33).

Стадия 2

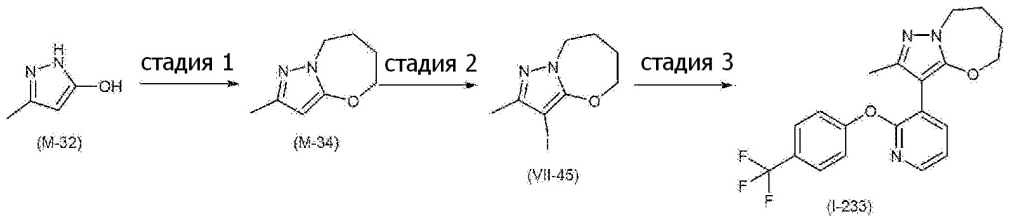
Соединение (M-33) растворяли в ацетонитриле (20 мл), добавляли NIS (2,29 г, 10,2 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Затем, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (VII-44) [выход 332 мг, 13% (2 стадии)].

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-232) (выход 12,8 мг, 20%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VIa-4) (50,0 мг, 0,177 ммоль) и соединения (VII-44) (53,0 мг, 0,212 ммоль).

[0524]

Пример 233. Получение 2-метил-3-{2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил}-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[5,1-b][1,3]оксазепина (I-233)[0525]




[0526]

Стадия 1

Соединение (M-32) (1,00 г, 10,2 ммоль) и карбонат калия (4,23 г, 30,6 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл), добавляли 1,4-дибромбутан (2,64 г, 12,2 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. Затем, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (M-34).

Стадия 2

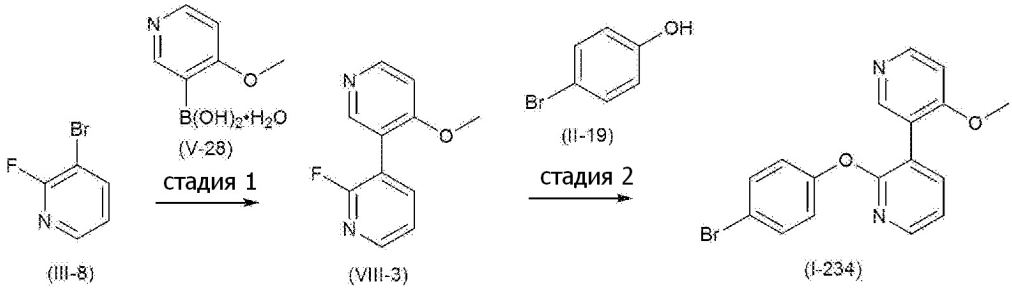
Соединение (M-34) растворяли в ацетонитриле (30 мл), добавляли NIS (3,22 г, 14,3 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин. Затем, насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (VII-45) [выход 825 мг, 29% (2 стадии)].

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-233) (выход 10,1 мг, 14%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-4) (61,1 мг, 0,216 ммоль) и соединения (VII-45) (50,0 мг, 0,180 ммоль).

[0527]

Пример 234. Получение 2-(4-бромфенокси)-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-234)[0528]




[0529]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (VIII-1), бипиридильное соединение (VIII-3) (выход 1,48 г, 50%) получали из соединения (III-8) (2,55 г, 14,5 ммоль) и соединения (V-28) (3,32 г, 21,7 ммоль).

Стадия 2

Соединение (VIII-3) (25,0 мг, 0,122 ммоль) и 4-бромфенол (II-19) (63,5 мг, 0,367 ммоль) растворяли в NMP (0,50 мл), добавляли карбонат цезия (120 мг, 0,367 ммоль), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 180°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 1 моль/л водный раствор гидроксида натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным

раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-234) (выход 13,2 мг, 30%) в виде бесцветного масла.

[0530]

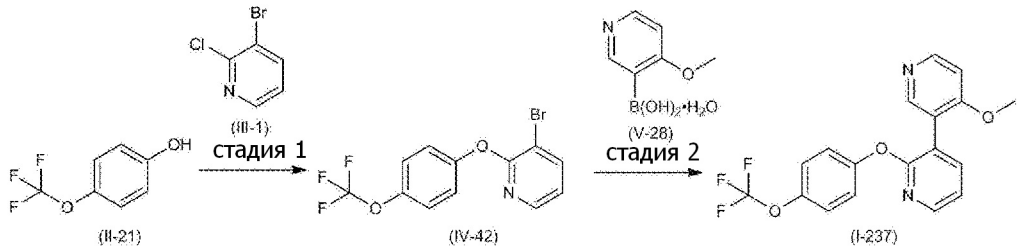
Пример 235. Получение 2-(4-хлорфенокси)-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-235) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-235) (выход 23,3 мг, 43%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-38) (50,0 мг, 0,176 ммоль) и соединения (V-28) (32,3 мг, 0,211 ммоль).

[0531]

Пример 236. Получение 2-(4-фторфенокси)-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-236) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-234), соединение (I-236) (выход 24,0 мг, 55%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VIII-3) (30,0 мг, 0,147 ммоль) и 4-фторфенола (II-20) (63,5 мг, 0,367 ммоль).

[0532]

Пример 237. Получение 4'-метокси-2-[4-(трифторметокси)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-237)[0533]




[0534]

Стадия 1

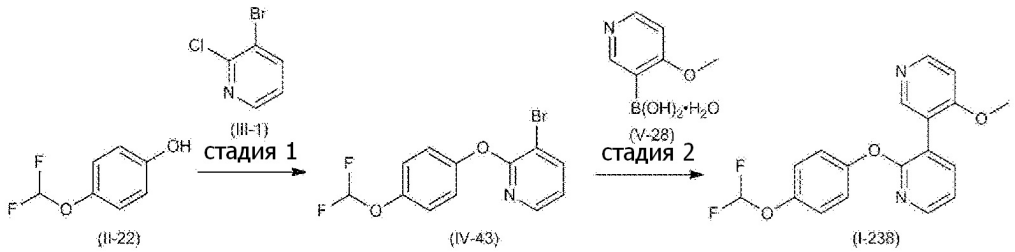
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-42) (выход 328 мг, 50%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-1) (455 мг, 2,36 ммоль) и 4-(трифторметокси)фенола (II-21) (350 мг, 1,97 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-237) (выход 21,0 мг, 39%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-42) (50,0 мг, 0,150 ммоль) и соединения (V-28) (34,4 мг, 0,224 ммоль).

[0535]

Пример 238. Получение 2-[4-(дифторметокси)фенокси]-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-238)[0536]




[0537]

Стадия 1

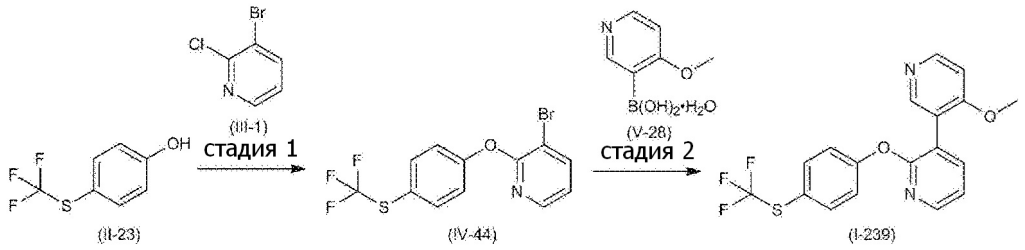
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-43) (выход 3,12 г, 79%) получали из соединения (III-1) (3,12 г, 12,5 ммоль) и 4-(дифторметокси)фенола (II-22) (2,00 г, 12,5 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-238) (выход 7,3 мг, 6%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-43) (112 мг, 0,354 ммоль) и соединения (V-28) (81,0 мг, 0,531 ммоль).

[0538]

Пример 239. Получение 4'-метокси-2-{4-[(трифторметил)тио]фенокси}-3,3'-бипиридина (I-239)[0539]




[0540]

Стадия 1

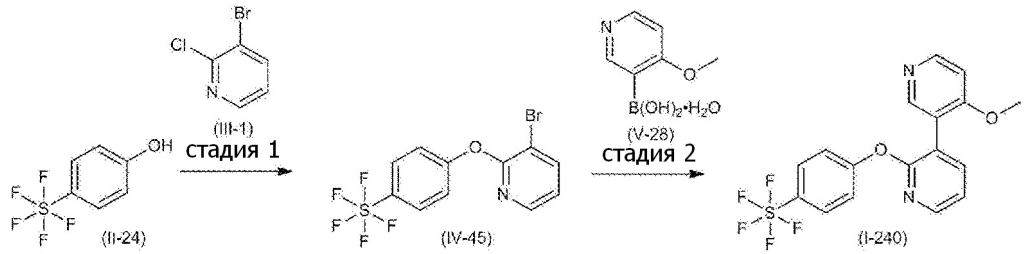
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-44) (выход 1,10 г, 61%) получали в виде бесцветного масла из соединения (III-1) (1,00 г, 5,20 ммоль) и 4-(трифторметилтио)фенола (II-23) (1,51 г, 7,79 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-239) (выход 28,0 мг, 52%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-44) (50,0 мг, 0,143 ммоль) и соединения (V-28) (36,6 мг, 0,214 ммоль).

[0541]

Пример 240. Получение 4'-метокси-2-[4-(пентафторсульфанил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-240)[0542]




[0543]

Стадия 1

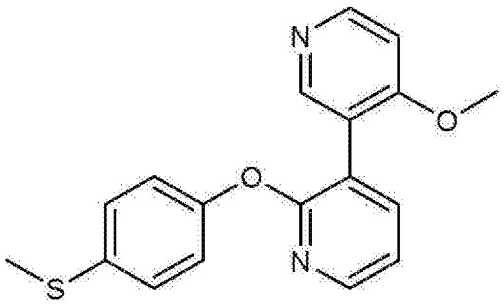
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-45) (выход 309 мг, 60%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-1) (315 мг, 1,64 ммоль) и 4-(пентафторсульфанил)фенола (II-24) (300 мг, 1,36 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-240) (выход 15,1 мг, 28%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-45) (50,0 мг, 0,133 ммоль) и соединения (V-28) (34,1 мг, 0,199 ммоль).

[0544]

Пример 241. Получение 4'-метокси-2-[4-(метилтио)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-241) [0545]



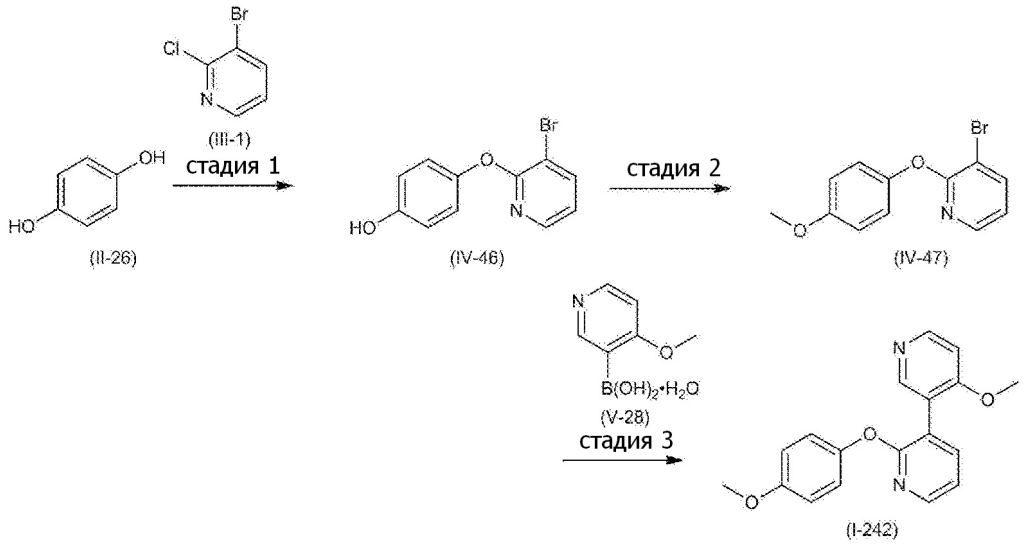
[0546]

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-234), соединение (I-241) (выход 24,0 мг, 55%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VIII-3) (30,0 мг, 0,147 ммоль) и 4-(метилтио)фенола (II-25) (63,5 мг, 0,367 ммоль).

[0547]

Пример 242. Получение 4'-метокси-2-(4-метоксифенокси)-3,3'-бипиридина (I-242)

[0548]




[0549]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-46) (выход 827 мг, 60%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-1) (1,00 г, 5,20 ммоль) и гидрохинона (II-26) (1,14 г, 10,4 ммоль).

Стадия 2

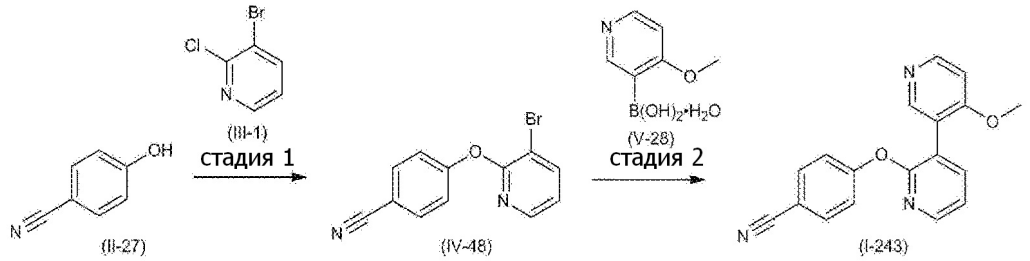
Соединение (IV-46) (100 мг, 0,376 ммоль) растворяли в DMF (1,9 мл), последовательно добавляли гидрид натрия (36,1 мг, 0,752 ммоль) и метилйодид (35,2 мкл, 0,564 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-47) (выход 102 мг, 97%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-242) (выход 20,2 мг, 37%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-47) (50,0 мг, 0,179 ммоль) и соединения (V-28) (54,8 мг, 0,358 ммоль).

[0550]

Пример 243. Получение 4-{[4'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}бензонитрила (I-243)[0551]




[0552]

Стадия 1

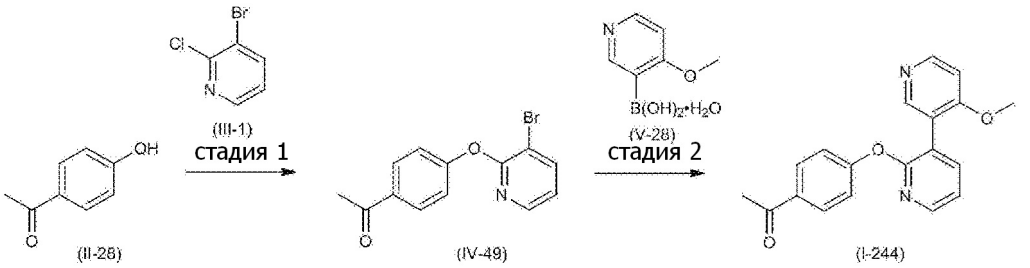
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-48) (выход 213 мг, 68%) получали из соединения (III-1) (200 мг, 1,14 ммоль) и 4-гидроксибензонитрила (II-27) (149 мг, 1,25 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-243) (выход 9,9 мг, 30%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-48) (30,0 мг, 0,109 ммоль) и соединения (V-28) (25,0 мг, 0,164 ммоль).

[0553]

Пример 244. Получение 1-(4-{[4'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенил)этанона (I-244)[0554]




[0555]

Стадия 1

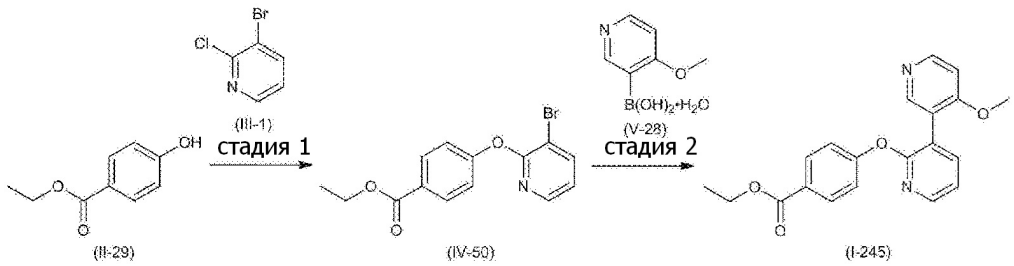
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-49) (выход 4,23 г, 85%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-1) (3,00 г, 17,0 ммоль) и 4-гидроксиацетофенона (II-28) (2,79 г, 20,5 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-244) (выход 10,1 мг, 18%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-49) (50,0 мг, 0,171 ммоль) и соединения (V-28) (39,3 мг, 0,257 ммоль).

[0556]

Пример 245. Получение этил 4-{[4'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}бензоата (I-245)[0557]




[0558]

Стадия 1

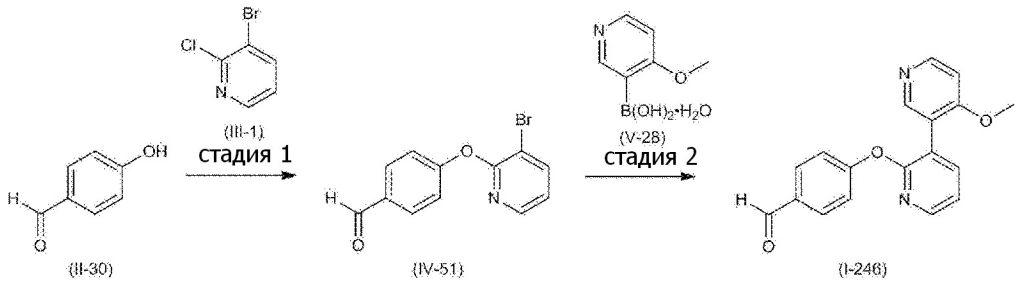
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-50) (выход 11,8 г, 71%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-1) (10,0 г, 52,0 ммоль) и этил 4-гидроксибензоата (II-29) (10,4 г, 62,6 ммоль).

Стадия 2

Соединение (IV-50) (300 мг, 0,931 ммоль), соединение (V-28) (214 мг, 0,140 ммоль) и (A-taPhos)2PdCl2 (33,0 мг, 0,0470 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,5 мл), добавляли 3,7 моль/л водный раствор фторида цезия (0,50 мл, 1,86 ммоль), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=95:5 → 50:50), получая соединение (I-245) (выход 101 мг, 31%) в виде белого твердого остатка.

[0559]

Пример 246. Получение 4-{[4'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}бензальдегида (I-246)[0560]




[0561]

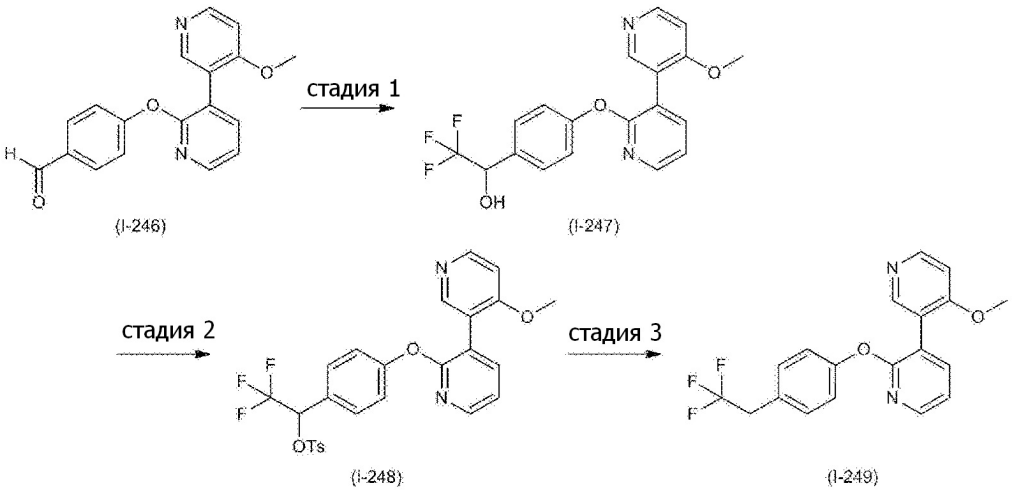
Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-51) (выход 1,13 г, 23%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-1) (5,00 г, 26,0 ммоль) и 4-гидроксибензальдегида (II-30) (2,11 г, 17,3 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-246) (выход 493 мг, 45%) получали в виде желтого масла из соединения (IV-51) (1,00 г, 3,60 ммоль) и соединения (V-28) (715 мг, 4,18 ммоль).

[0562] Получение 4'-метокси-2-[4-(2,2,2-трифторэтил)феноксиj-3,3'-бипиридина (I-249)[0563]




[0564]

Пример 247. Получение 2,2,2-трифтор-1-(4-{[4'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенил)этанола (I-247) К раствору соединения (I-246) (200 мг, 0,653 ммоль) в THF (2,0 мл) последовательно добавляли при охлаждении на льду триметилсилилтрифторметан (115 мкл, 0,778 ммоль) и TBAF (65 мкл, 0,065 ммоль), и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали на льду, последовательно добавляли триметилсилилтрифторметан (30 мкл, 0,203 ммоль) и 1,0 моль/л THF раствор TBAF (0,65 мл, 0,59 ммоль), и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 17 часов. Добавляли 1 моль/л хлористоводородную кислоту (2,0 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=50:50 → 0:100), получая соединение (I-247) (выход 167 мг, 68%) в виде белого твердого остатка.

[0565]

Справочный пример 248. Получение 2,2,2-трифтор-1-(4-{[4'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенил)этил 4-метилбензолсульфоната (I-248) К раствору соединения (I-247) (100 мг, 0,266 ммоль), DMAP (1,6 мг, 0,013 ммоль) и TEA (74 мкл, 0,53 ммоль) в DCM (3,0 мл) добавляли при охлаждении на льду TsCl (55,7 мг, 0,292 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=40:60 → 0:100), получая соединение (I-248) (выход 78,1 мг, 55%) в виде белого твердого остатка.

[0566]

Пример 249. Получение 4'-метокси-2-[4-(2,2,2-трифторэтил)феноксиj-3,3'-бипиридина (I-249) Соединение (I-248) (70,0 мг, 0,132 ммоль) растворяли в этаноле (3,0 мл), добавляли гидроксид палладия на угле (Pd 20%) (14,0 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода 0,3 МПа при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:

этилацетат=95:5 → 20:80), получая соединение (I-249) (выход 30,9 мг, 65%) в виде бесцветного масла.

[0567]

Пример 250. Получение (4-{[4'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенил)метанола (I-250)Стадия 1

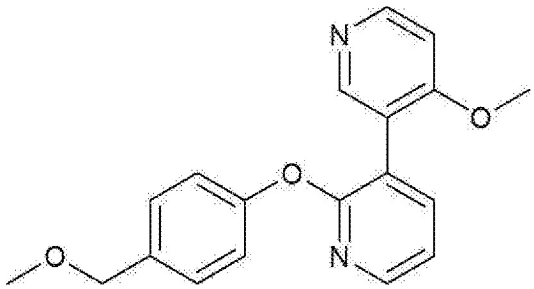
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-52) (выход 682 мг, 60%) получали в виде желтого масла из соединения (III-1) (412 мг, 2,14 ммоль) и 4-гидроксиметилфенола (II-31) (500 мг, 1,79 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-250) (выход 98,0 мг, 45%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-52) (200 мг, 0,714 ммоль) и соединения (V-28) (164 мг, 1,07 ммоль).

[0568]

Пример 251. Получение 4'-метокси-2-[4-(метоксиметил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-251)[0569]

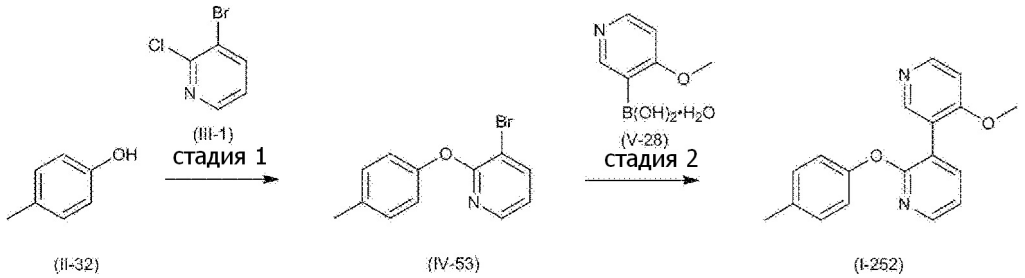


[0570]

Соединение (I-250) (30,0 мг, 0,097 ммоль) растворяли в DMF (1,0 мл), добавляли 50% гидрид натрия (9,3 мг, 0,19 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли метилйодид (12 мкл, 0,19 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат=0:100 → 33:67), получая соединение (I-251) (выход 3,2 мг, 10%) в виде бесцветного масла.

[0571]

Пример 252. Получение 4'-метокси-2-(p-толилокси)-3,3'-бипиридина (I-252)[0572]




[0573]

Стадия 1

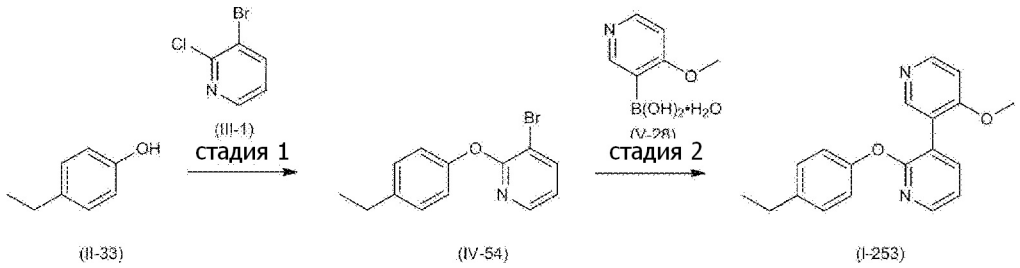
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-53) (выход 1,09 г, 78%) получали в виде желтого масла из соединения (III-1) (1,00 г, 5,25 ммоль) и п-крезола (II-32) (0,62 мл, 5,8 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-252) (выход 34,8 мг, 63%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-53) (50,0 мг, 0,189 ммоль) и соединения (V-28) (43,4 мг, 0,284 ммоль).

[0574]

Пример 253. Получение 2-(4-этилфенокси)-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-253)[0575]




[0576]

Стадия 1

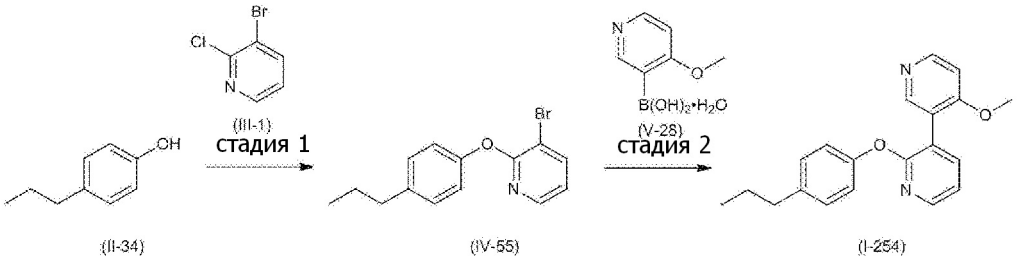
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-54) (выход 1,14 г, 82%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-1) (1,00 г, 5,25 ммоль) и 4-этилфенола (II-33) (698 мг, 5,78 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-253) (выход 10,5 мг, 19%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-54) (50,0 мг, 0,180 ммоль) и соединения (V-28) (41,2 мг, 0,270 ммоль).

[0577]

Пример 254. Получение 4'-метокси-2-(4-пропилфенокси)-3,3'-бипиридина (I-254)[0578]




[0579]

Стадия 1

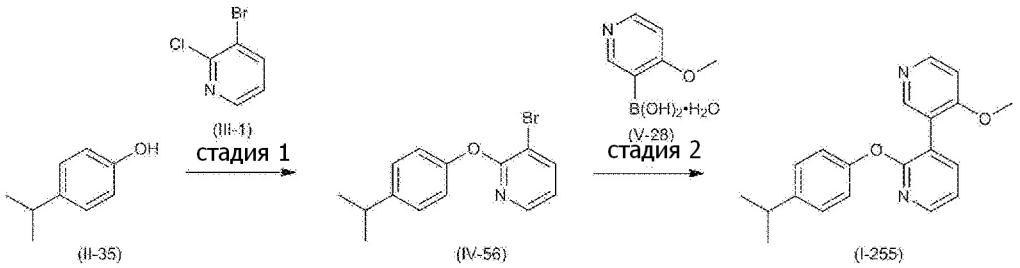
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-55) (выход 601 мг, 79%) получали в виде бесцветного масла из соединения (III-1) (500 мг, 2,60 ммоль) и 4-пропилфенола (II-34) (425 мг, 3,12 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-254) (выход 34,4 мг, 63%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-55) (50,0 мг, 0,171 ммоль) и соединения (V-28) (43,9 мг, 0,257 ммоль).

[0580]

Пример 255. Получение 2-(4-изопропилфенокси)-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-255) [0581]




[0582]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-56) (выход 1,93 г, 90%) получали в виде белого твердого остатка из 4-изопропилфенола (II-35) (1,00 г, 7,34 ммоль) и соединения (III-1) (1,41 г, 7,34 ммоль).

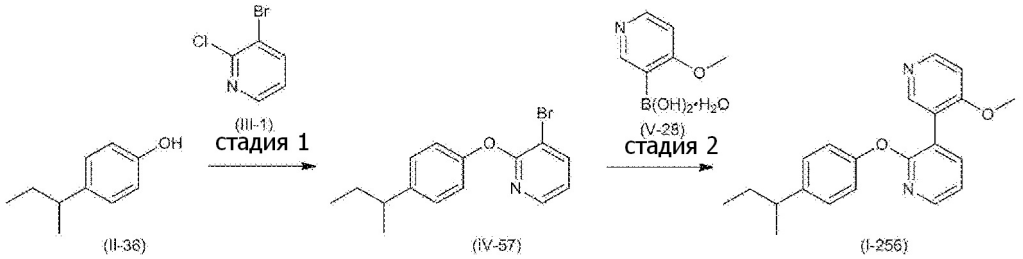
Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-255) (выход 23,8 мг, 43%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-56) (50,0 мг, 0,171 ммоль) и соединения (V-28) (43,9 мг, 0,257 ммоль).

[0583]

Пример 256. Получение 2-[4-(втор-бутил)феноксиј-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-256)

[0584]




[0585]

Стадия 1

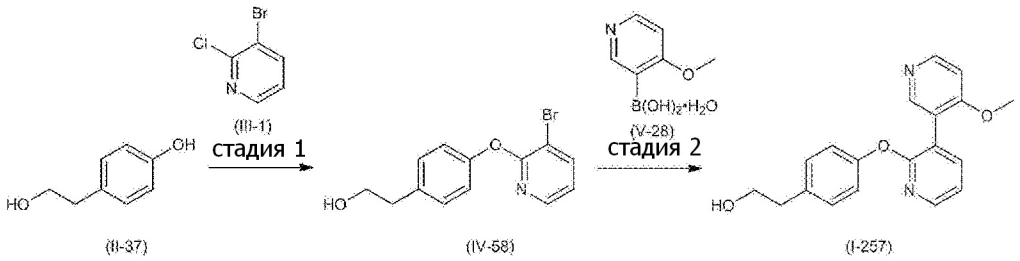
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-57) (выход 720 мг, 91%) получали в виде бесцветного масла из соединения (III-1) (500 мг, 2,60 ммоль) и 4-втор-бутилфенола (II-36) (468 мг, 3,12 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-256) (выход 21,2 мг, 39%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-57) (50,0 мг, 0,163 ммоль) и соединения (V-28) (41,9 мг, 0,245 ммоль).

[0586]

Пример 257. Получение 2-(4-{[4'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенил)этанола (I-257)[0587]




[0588]

Стадия 1

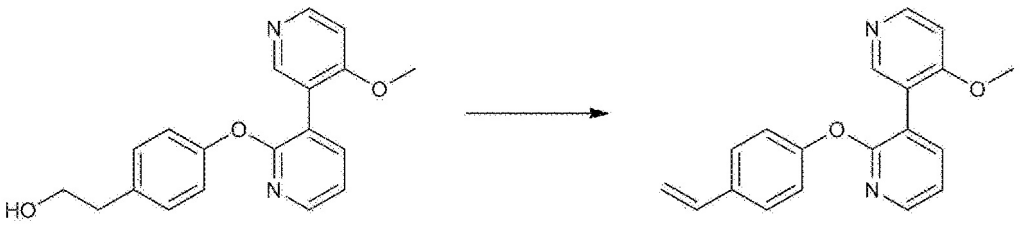
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-58) (выход 3,29 г, 98%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-1) (2,01 г, 11,4 ммоль) и 4-(2-гидроксиэтил)фенола (II-37) (1,74 г, 12,6 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-257) (выход 330 мг, 75%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-58) (400 мг, 1,36 ммоль) и соединения (V-28) (312 мг, 2,04 ммоль).

[0589]

Пример 258. Получение 4'-метокси-2-(4-винилфенокси)-3,3'-бипиридина (I-258)[0590]




(I-257) (I-258)

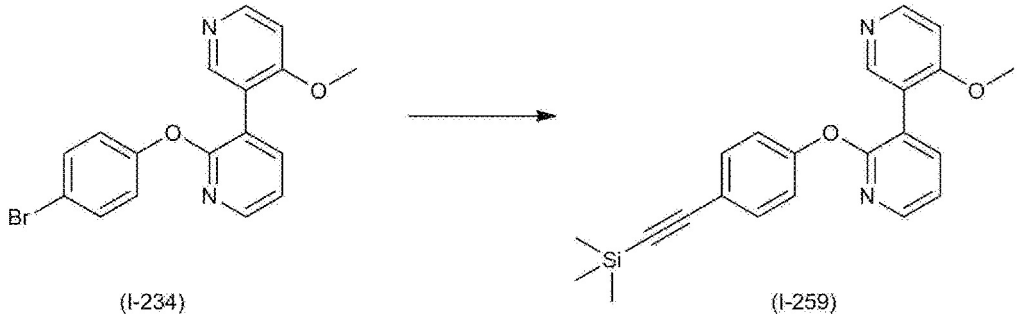
[0591]

Соединение (I-257) (22,0 мг, 0,0680 ммоль) растворяли в DCM (1,0 мл), последовательно добавляли TEA (29 мкл, 0,205 ммоль) и метансульфонилхлорид (8,0 мкл, 0,10 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая мезилированный продукт.

Полученный мезилированный продукт растворяли в этаноле (0,50 мл), добавляли карбонат цезия (44,5 мг, 0,136 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-258) [выход 5,8 мг, 28% (2 стадии)] в виде белого твердого остатка.

[0592]

Справочный пример 259. Получение 4'-метокси-2-{4-[(триметилсилил)этинил]фенокси}-3,3'-бипиридина (I-259)[0593]




(I-234) (I-259)

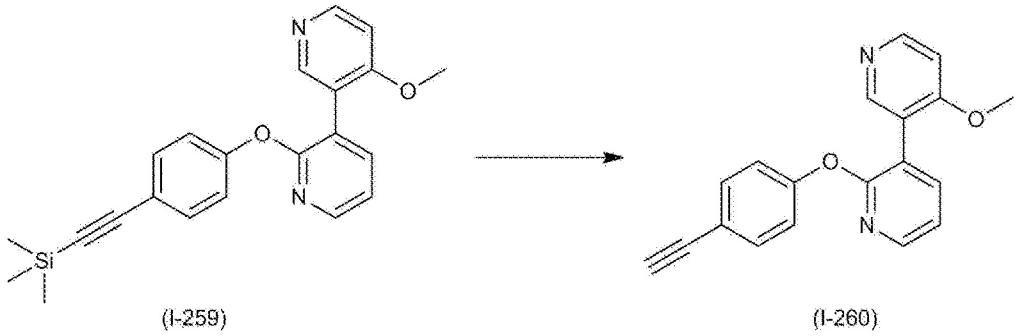
[0594]

Соединение (I-234) (300 мг, 0,840 ммоль), йодид меди (16,0 мг, 0,0840 ммоль) и PdCl2 (dppf) (34,3 мг, 0,0420 ммоль) суспендировали в TEA (3,0 мл), добавляли триметилсилилацетилен (0,24 мл, 1,7 ммоль), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 100°C в течение 30 мин. Затем, смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит,

и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=95:5 → 60:40), получая соединение (I-259) (выход 297 мг, 94%) в виде оранжевого твердого остатка.

[0595]

Пример 260. Получение 2-(4-этинилфенокси)-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-260)[0596]

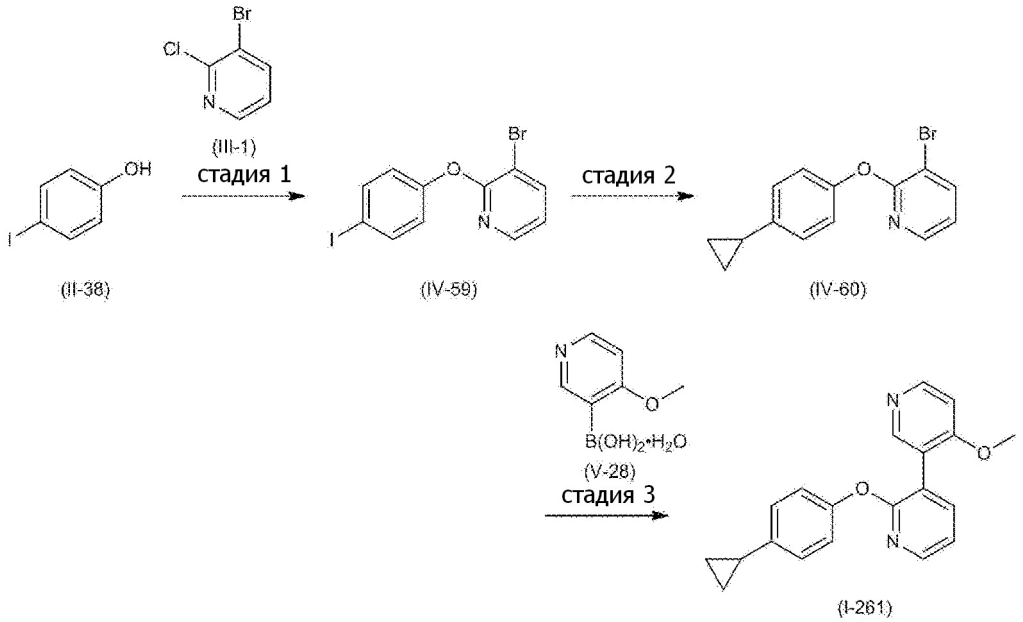



[0597]

Соединение (I-259) (285 мг, 0,761 ммоль) растворяли в THF (2,0 мл), добавляли TBAF (1,0 моль/л THF раствор, 1,9 мл, 1,9 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем, смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=3:97 → 50:50), получая соединение (I-260) (выход 67,8 мг, 30%) в виде белого твердого остатка.

[0598]

Пример 261. Получение 2-(4-циклопропилфенокси)-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-261)[0599]




[0600]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-59) (выход 14,8 г, 87%) получали из соединения (III-1) (9,62 г, 50,0 ммоль) и 4-йодфенола (II-38) (10,0 г, 45,5 ммоль).

Стадия 2

Соединение (IV-59) (500 мг, 1,33 ммоль) растворяли в THF (2,0 мл), последовательно добавляли бромид циклопропилцинка (0,5 моль/л THF раствор, 2,9 мл, 1,5 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (77,0 мг, 0,0660 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат= 97:3 → 80:20), получая соединение (IV-60) (выход 172 мг, 45%) в виде бесцветного масла.

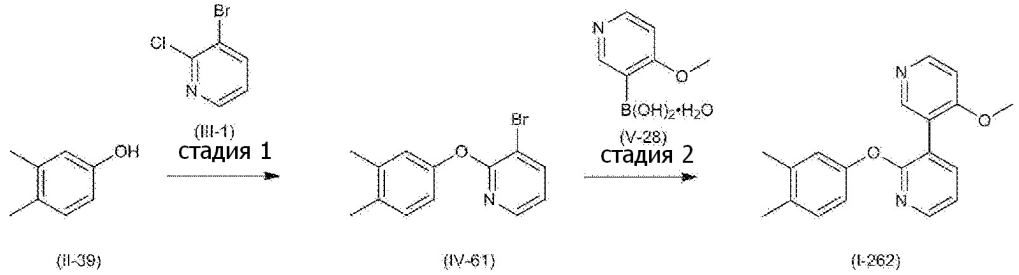
Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-261) (выход 14,4 мг, 33%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-60) (40,0 мг, 0,138 ммоль) и соединения (V-28) (31,6 мг, 0,207 ммоль).

[0601]

Пример 262. Получение 2-(3,4-диметилфенокси)-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-262)

[0602]




[0603]

Стадия 1

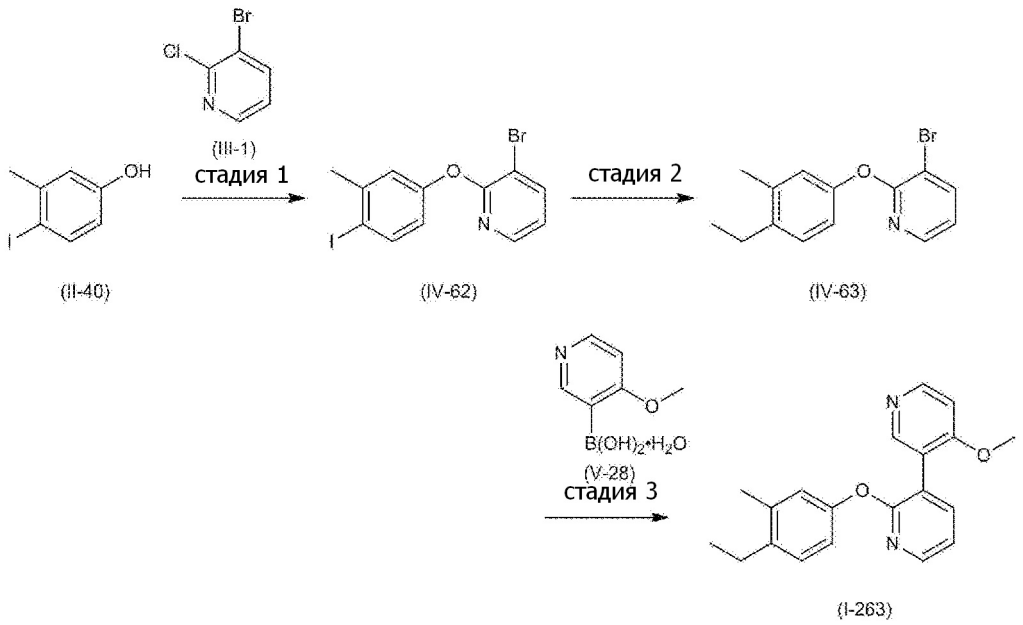
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-61) (выход 960 мг, 42%) получали в виде бесцветного масла из соединения (III-1) (1,57 г, 8,18 ммоль) и 3,4-диметилфенола (II-39) (1,00 г, 8,18 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-262) (выход 12,3 мг, 11%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-61) (100 мг, 0,360 ммоль) и соединения (V-28) (82,6 мг, 0,540 ммоль).

[0604]

Пример 263. Получение 2-(4-этил-3-метилфенокси)-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-263)[0605]




[0606]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-62) (выход 3,12 г, 94%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-1) (1,97 г, 10,3 ммоль) и 4-йод-3-метилфенола (II-40) (2,00 г, 8,55 ммоль).

Стадия 2

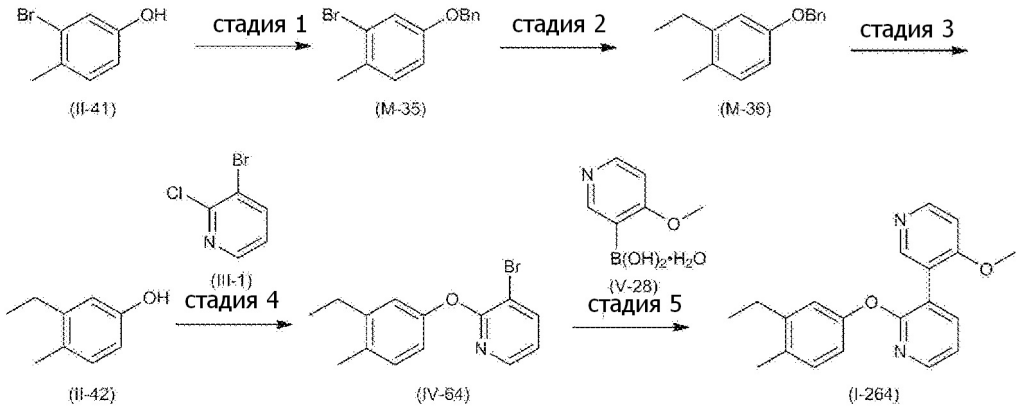
Соединение (IV-62) (515 мг, 1,32 ммоль) растворяли в THF (3,0 мл), последовательно добавляли PdCl2(dppf)•DCM (53,9 мг, 0,0660 ммоль) и диэтилцинк (1,0 моль/л THF раствор, 1,4 мл, 1,39 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=97:3 → 85:15), получая соединение (IV-63) (выход 309 мг, 80%) в виде бесцветного масла.

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-263) (выход 13,8 мг, 25%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-63) (50,0 мг, 0,171 ммоль) и соединения (V-28) (39,3 мг, 0,257 ммоль).

[0607]

Пример 264. Получение 2-(3-этил-4-метилфенокси)-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-264)[0608]




[0609]

Стадия 1

3-Бром-4-метилфенол (II-41) (500 мг, 2,67 ммоль) растворяли в DMF (3,0 мл), последовательно добавляли при охлаждении на льду карбонат калия (739 мг, 5,35 ммоль), бензилбромид (0,38 мл, 3,2 ммоль) и TBAI (49,4 мг, 0,134 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат= 97:3 → 85:15), получая бензилокси соединение (M-35) (выход 635 мг, 88%) в виде бледно-желтого масла.

[0610]

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-63), 4-(бензилокси) -2-этил-1-метилбензол (M-36) (выход 290 мг, 89%) получали в виде бесцветного масла из бензилокси соединения (M-35) (400 мг, 1,44 ммоль) и диэтилцинка (1,0 моль/л THF раствор, 2,2 мл, 2,2 ммоль).

Стадия 3

4-(Бензилокси)-2-этил-1-метилбензол (M-36) (290 мг, 1,28 ммоль) растворяли в THF (2,0 мл) и метаноле (2,0 мл), добавляли 20% гидроксид палладия на угле (29,0 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при комнатной температуре в течение 17 часов. Твердый реагент фильтрованием через целит, и растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (II-42) (выход 175 мг, количественный) в виде бледно-оранжевого масла.

Стадия 4

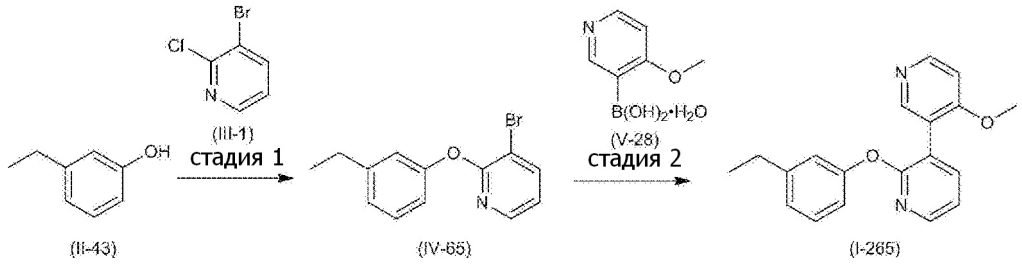
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-64) (выход 320 мг, 85%) получали в виде бесцветного масла из соединения (III-1) (297 мг, 1,54 ммоль) и соединения (II-42) (175 мг, 1,29 ммоль).

Стадия 5

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-264) (выход 36,7 мг, 67%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-64) (50,0 мг, 0,171 ммоль) и соединения (V-28) (43,9 мг, 0,257 ммоль).

[0611]

Пример 265. Получение 2-(3-этилфенокси)-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-265)[0612]




[0613]

Стадия 1

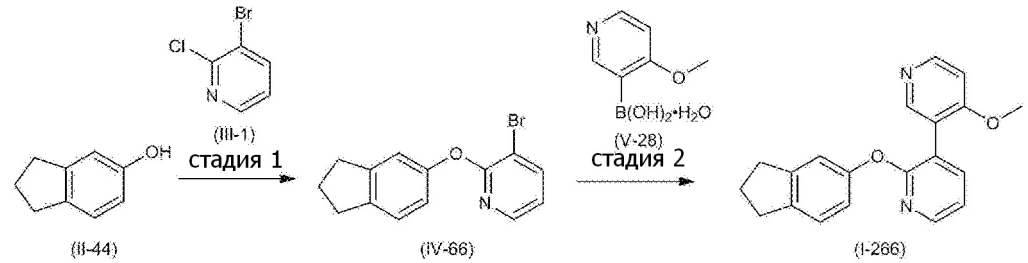
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-65) (выход 1,22 г, 84%) получали в виде бесцветного масла из соединения (III-1) (1,00 г, 5,20 ммоль) и 3-этилфенола (II-43) (0,75 мл, 6,2 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-265) (выход 271 мг, 57%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-65) (100 мг, 0,360 ммоль) и соединения (V-28) (82,0 мг, 0,539 ммоль).

[0614]

Пример 266. Получение 2-[(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)окси]-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-266)[0615]




[0616]

Стадия 1

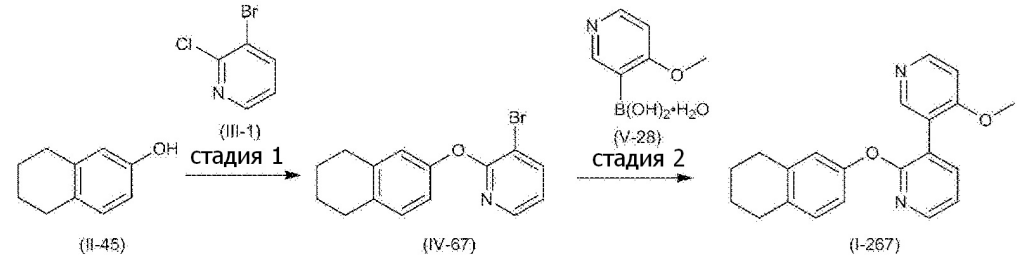
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-66) (выход 198 мг, 66%) получали из соединения (II-44) (209 мг, 1,56 ммоль) и соединения (III-1) (200 мг, 1,04 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-266) (выход 59 мг, количественный) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-66) (50,0 мг, 0,172 ммоль) и соединения (V-28) (39,0 мг, 0,258 ммоль).

[0617]

Пример 267. Получение 4'-метокси-2-[(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)окси]-3,3'-бипиридина (I-267)[0618]




[0619]

Стадия 1

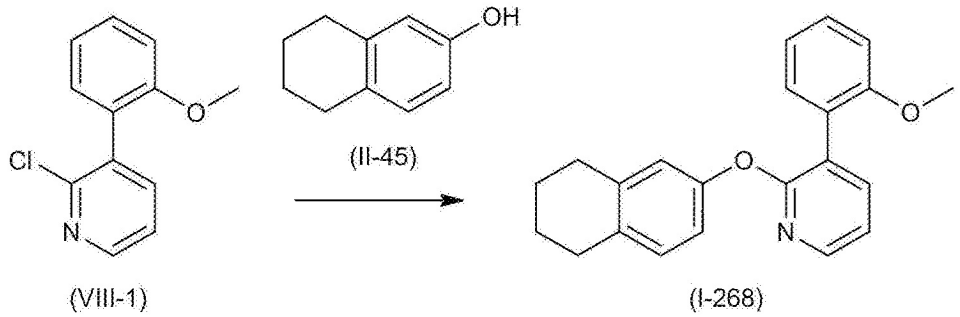
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-67) (выход 6,15 г, 97%) получали в виде бледно-желтого масла из соединения (III-1) (4,00 г, 20,8 ммоль) и 5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола (II-45) (3,23 г, 21,8 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-267) (выход 27,5 мг, 50%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-67) (50,0 мг, 0,164 ммоль) и соединения (V-28) (30,2 мг, 0,197 ммоль).

[0620]

Пример 268. Получение 3-(2-метоксифенил)-2-[(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил) окси]пиридина (I-268)[0621]



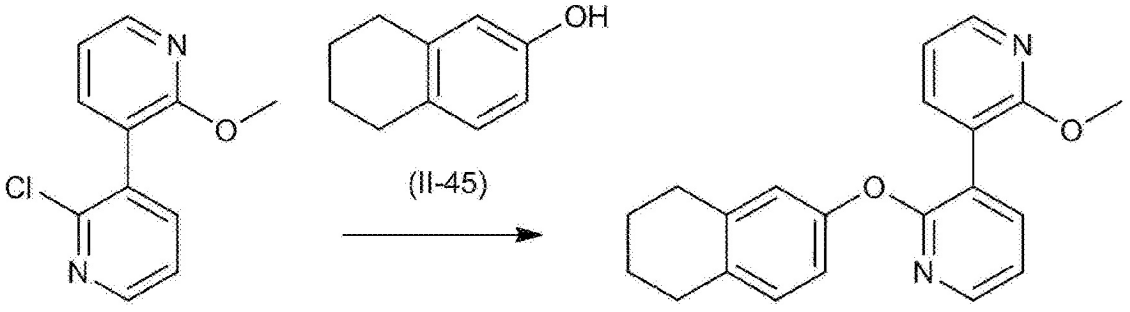

(VIII-1) (I-268)

[0622]

Соединение (VIII-1) (50,0 мг, 0,228 ммоль) и 5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол (II-45) (38,0 мг, 0,254 ммоль) растворяли в NMP (1 мл), добавляли карбонат цезия (90,0 мг, 0,276 ммоль), и смесь перемешивали при 180°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=20:1), получая соединение (I-268) (выход 17,0 мг, 23%) в виде масла.

[0623]

Пример 269. Получение 2-метокси-2'-[(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)окси]-3,3'-бипиридина (I-269)[0624]



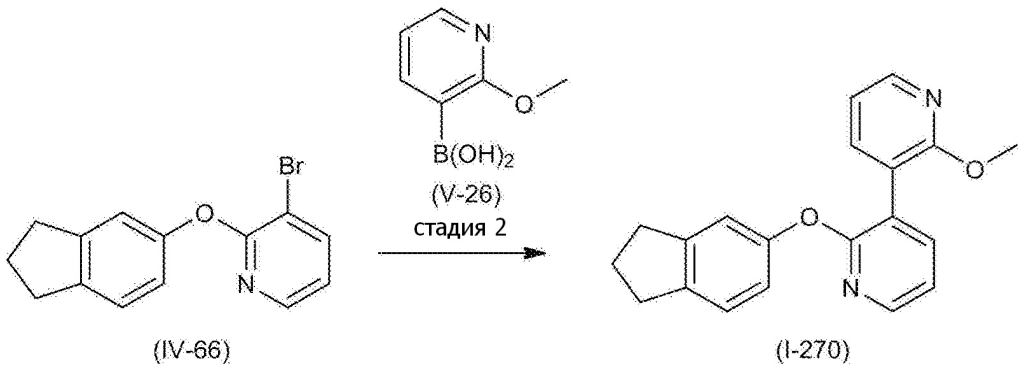

(VIII-2) (I-269)

[0625]

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-268), соединение (I-269) (выход 40,0 мг, 53%) получали в виде масла из соединения (VIII-2) (50,0 мг, 0,227 ммоль) и соединения (II-45) (38,0 мг, 0,254 ммоль).

[0626]

Пример 270. Получение 2-[(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)окси]-2'-метокси-3,3'-бипиридина (I-270)[0627]

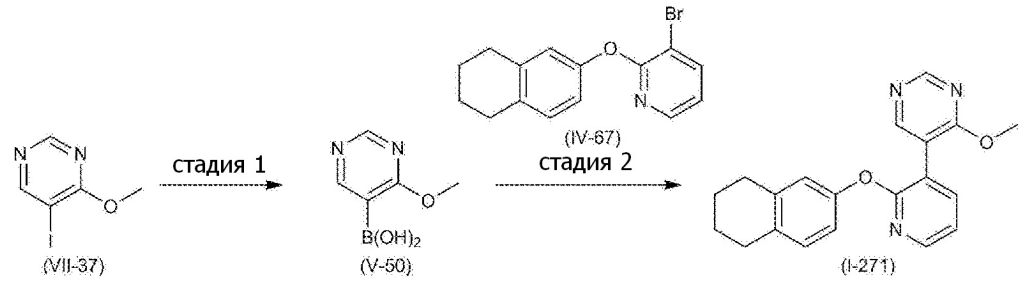



[0628]

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-270) (выход 99 мг, 90%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-66) (100 мг, 0,345 ммоль) и соединения (V-26) (79,1 мг, 0,518 ммоль).

[0629]

Пример 271. Получение 4-метокси-5-{2-[(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)окси] пиридин-3-ил}пиримидина (I-271)[0630]




[0631]

Стадия 1

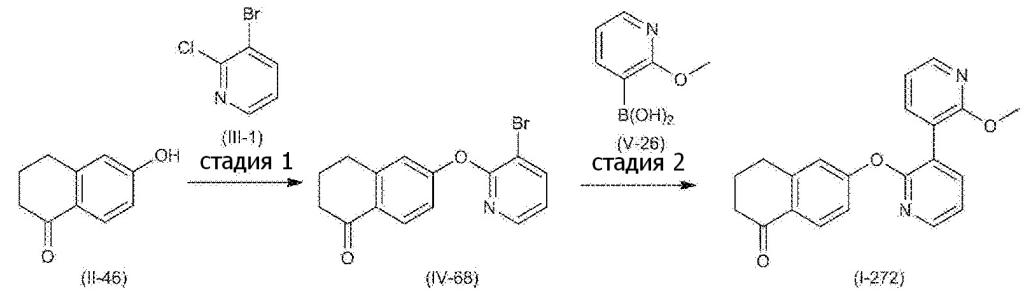
Способом получения, аналогичным способу для соединения (VIa-4), соединение (V-50) (выход 180 мг, 14%) получали в виде бледно-желтого твердого остатка из соединения (VII-37) (2,00 г, 8,47 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-271) (выход 5,4 мг, 16%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-67) (30,0 мг, 0,0960 mol) и соединения (V-50) (17,8 мг, 0,115 ммоль).

[0632]

Пример 272. Получение 6-{[2'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (I-272)[0633]




[0634]

Стадия 1

Соединение (III-1) (300 мг, 1,56 ммоль), соединение (II-46) (279 мг, 1,72 ммоль), трис

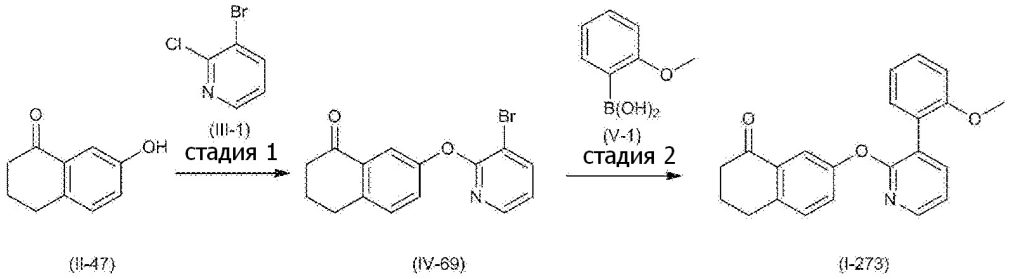
(дибензилиденацетон)дипалладий (143 мг, 0,156 ммоль), xantphos (271 мг, 0,468 ммоль) и карбонат цезия (1,52 г, 4,68 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5,0 мл), и смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат разбавляли этилацетатом, и промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-68) (выход 222 мг, 52%) в виде бледного желто-белого остатка.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-272) (выход 20 мг, 32%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-68) (50,0 мг, 0,183 ммоль) и соединения (V-26) (41,8 мг, 0,275 ммоль).

[0635]

Пример 273. Получение 7-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (I-273)[0636]




[0637]

Стадия 1

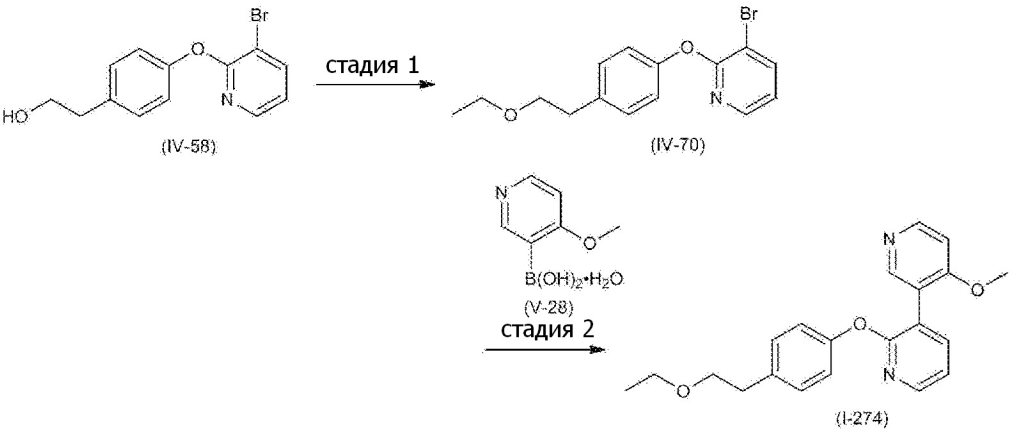
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-69) (выход 150 мг, 45%) получали из соединения (III-1) (200 мг, 1,04 ммоль) и соединения (II-47) (253 мг, 1,56 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-273) (выход 40 мг, 74%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-69) (50,0 мг, 0,157 ммоль) и соединения (V-1) (36,0 мг, 0,236 ммоль).

[0638]

Пример 274. Получение 2-[4-(2-этоксиэтил)фенокси]-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-274)[0639]




[0640]

Стадия 1

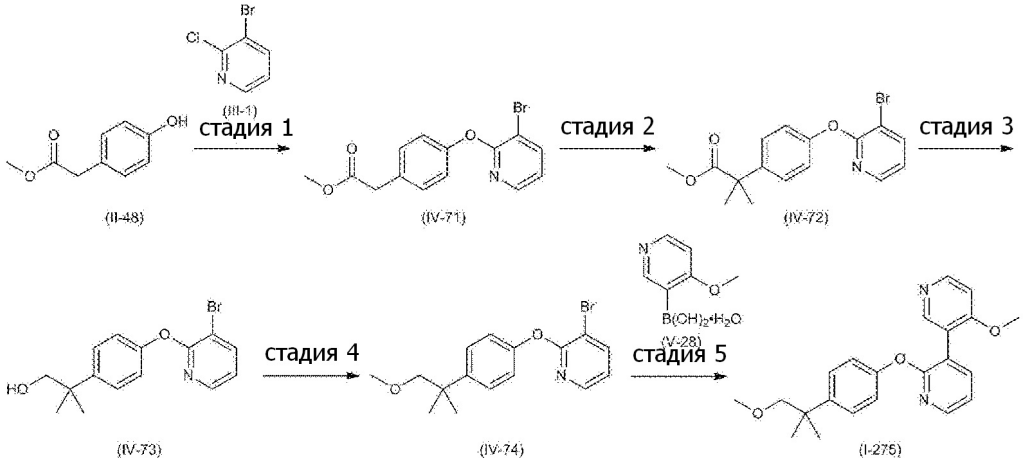
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-24), соединение (IV-70) (выход 52,9 мг, 97%) получали из соединения (IV-58) (50,0 мг, 0,170 ммоль) и йодэтана (41 мкл, 0,51 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-274) (выход 23,8 мг, 43%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-70) (52,9 мг, 0,164 ммоль) и соединения (V-28) (37,7 мг, 0,246 ммоль).

[0641]

Пример 275. Получение 4'-метокси-2-[4-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)феноксиj-3,3'-бипиридина (I-275)[0642]




[0643]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-71) (выход 330 мг, 20%) получали в виде бесцветного масла из соединения (III-1) (1,00 г, 5,20 ммоль) и соединения (II-48) (1,04 г, 6,24 ммоль).

Стадия 2

Соединение (IV-71) (330 мг, 1,02 ммоль) растворяли в DMF (5,0 мл), добавляли 50% гидрид натрия (148 мг, 3,08 ммоль) при охлаждении на льду, и смесь перемешивали при охлаждении на льду в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли метилйодид (0,19 мл, 3,1 ммоль) при охлаждении на льду, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=0:100 → 100:0), получая соединение (IV-72) (выход 86,2 мг, 24%).

Стадия 3

К раствору соединения (IV-72) (86,0 мг, 0,246 ммоль) в THF (4,0 мл) и метаноле (4,0 мл) добавляли боргидрид натрия (60,9 мг, 1,61 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=0:100 → 50:50), получая спиртовое соединение (IV-73) (выход 61,5 мг, 78%) в виде бесцветного масла.

Стадия 4

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-24), соединение (IV-

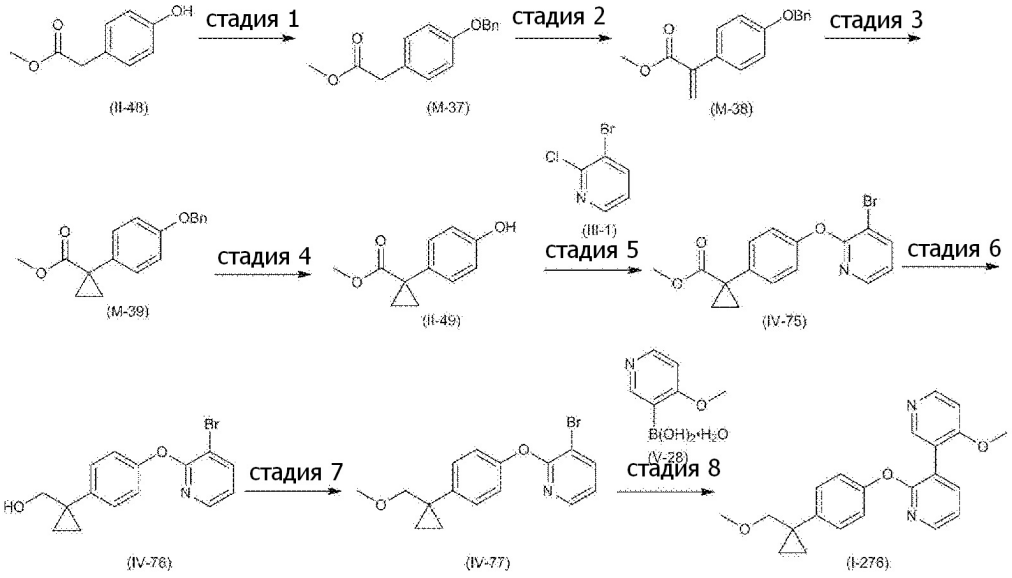
74) (выход 46,4 мг, 73%) получали из спиртового соединения (IV-73) (61,0 мг, 0,189 ммоль) и метилйодида (18 мкл, 0,28 ммоль).

Стадия 5

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-275) (выход 10,0 мг, 40%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-74) (23,0 мг, 0,0684 ммоль) и соединения (V-28) (15,8 мг, 0,103 ммоль).

[0644]

Пример 276. Получение 4'-метокси-2-{4-[1-(метоксиметил)циклопропил]фенокси}-3,3'-бипиридина (I-276)[0645]




[0646]

Стадия 1

Соединение (II-48) (3,00 г, 18,1 ммоль) растворяли в DMF (18 мл), последовательно добавляли карбонат калия (5,00 г, 36,2 ммоль), бензилбромид (3,2 мл, 27,2 ммоль) и TBAI (669 мг, 1,81 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=97:3 → 85:15), получая соединение (M-37) (выход 3,01 г, 65%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2

Соединение (M-37) (930 мг, 3,63 ммоль) растворяли в толуоле (12 мл), последовательно добавляли карбонат калия (778 мг, 5,63 ммоль), гидрат параформальдегида (172 мг, 5,45 ммоль) и TBAI (67,2 мг, 0,182 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 18,5 часа. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=97:3 → 80:20), получая соединение (M-38) (выход 294 мг, 30%) в виде бесцветного масла.

Стадия 3

Триметилсульфониййодид (315 мг, 1,43 ммоль) растворяли в DMSO (1,0 мл), добавляли KOтрет-Bu (185 мг, 1,65 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли раствор соединения (M-38) (294 мг, 1,10 ммоль) в DMSO (3,0 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=97:3 → 80:20), получая циклопропильное соединение (M-39) (выход 184 мг, 59%) в виде бесцветного масла.

Стадия 4

Циклопропильное соединение (M-39) (184 мг, 0,652 ммоль) растворяли в этаноле (6,5 мл), добавляли палладий на угле (36,8 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при комнатной температуре в течение 17 часов. Твердый реагент удаляли фильтрованием, и растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (II-49) (выход 130 мг, количественный) в виде белого твердого остатка.

Стадия 5

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-75) (выход 227 мг, количественный) получали в виде бесцветного масла из соединения (III-1) (188 мг, 0,978 ммоль) и соединения (II-49) (125 мг, 0,652 ммоль).

Стадия 6

Соединение (IV-75) (227 мг, 1,61 ммоль) растворяли в THF (4,0 мл) и этаноле (3,0 мл), добавляли при охлаждении на льду боргидрид лития (3,0 моль/л THF раствор, 0,33 мл, 0,98 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем, дополнительно добавляли при охлаждении на льду боргидрид лития (3,0 моль/л THF раствор, 0,33 мл, 0,98 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=90:10 → 50:50), получая соединение (IV-76) (выход 139 мг, 67%) в виде бесцветного масла.

Стадия 7

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-24), соединение (IV-77) (выход 90,9 мг, 68%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-76) (128 мг, 0,400 ммоль) и метилйодида (32 мкл, 0,52 ммоль).

Стадия 8

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-276) (выход 21,4 мг, 66%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-77) (30,0 мг, 0,0898 ммоль) и соединения (V-28) (20,6 мг, 0,135 ммоль).

[0647]

Пример 277. Получение 2-[4-(бензилокси)фенокси]-2'-метокси-3,3'-бипиридина (I-277) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-268), соединение (I-277) (выход 24,0 мг, 23%) получали в виде твердого остатка из соединения (VIII-2) (60,0 мг, 0,272 ммоль) и 4-(бензилокси)фенола (II-50) (59,0 мг, 0,298 ммоль).

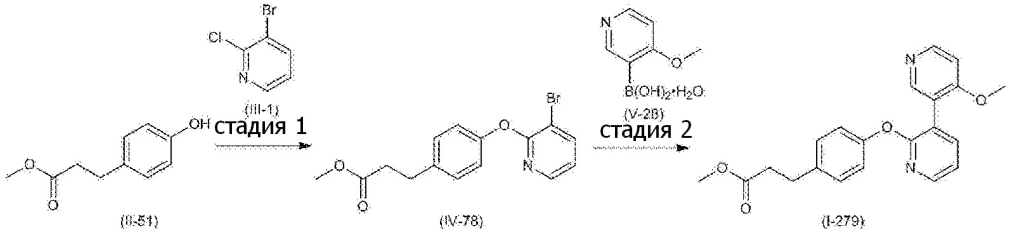
[0648]

Пример 278. Получение 4-{[4'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенэтилпропионата (I-278) Соединение (I-257) (40,1 мг, 0,124 ммоль) растворяли в DMF (0,62 мл), добавляли TEA (21 мкл, 0,15 ммоль) и пропионилхлорид (13,8 мг, 0,149 ммоль), и смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат), получая соединение (I-278) (выход 29,1 мг, 62%) в виде бесцветного масла.

[0649]

Пример 279. Получение метил 3-(4-{[4'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенил) пропионата (I-279)[0650]




[0651]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-78) (выход 2,14 г, 61%) получали в виде бесцветного масла из соединения (III-1) (2,00 г, 10,4 ммоль) и метил 3-(4-гидроксифенил)пропионата (II-51) (2,81 г, 15,6 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-279) (выход 14,9 мг, 27%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-78) (50,0 мг, 0,149 ммоль) и соединения (V-28) (34,3 мг, 0,224 ммоль).

[0652]

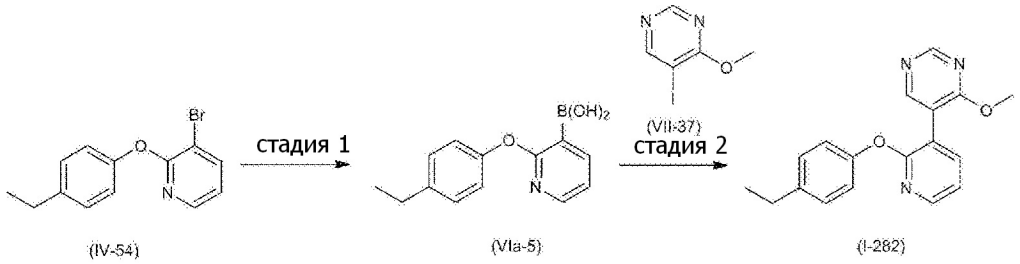
Пример 280. Получение 2-(4-этилфенокси)-2'-метокси-3,3'-бипиридина (I-280) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-280) (выход 15,3 мг, 58%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-54) (20,0 мг, 0,0856 ммоль) и 2-метокси-3-пиридинбороновой кислоты (V-26) (19,6 мг, 0,128 ммоль).

[0653]

Пример 281. Получение 2-(4-этилфенокси)-3'-метокси-3,4'-бипиридина (I-281) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-281) (выход 13,5 мг, 31%) получали в виде бледно-желтого твердого остатка из соединения (IV-54) (40,0 мг, 0,144 ммоль) и пинаколового эфира 3-метокси-4-пиридинбороновой кислоты (V-27a) (44,0 мг, 0,187 ммоль).

[0654]

Пример 282. Получение 5-[2-(4-этилфенокси)пиридин-3-ил]-4-метоксипиримидина (I-282)[0655]




[0656]

Стадия 1

Соединение (IV-54) (1,00 г, 3,60 ммоль) растворяли в THF (3,0 мл), добавляли

iPrMgCl•LiCl (1,3 моль/л THF раствор, 5,5 мл, 7,19 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем, добавляли B(OiPr)3 (2,5 мл, 11 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли 1 моль/л хлористоводородную кислоту (7,0 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (VIa-5) (выход 851 мг, 97%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-282) (выход 27,1 мг, 54%) получали в виде бесцветного масла из 5-йод-4-метоксипиримидина (VII-37) (50,5 мг, 0,214 ммоль) и соединения (VIa-5) (40,0 мг, 0,165 ммоль).

[0657]

Пример 283. Получение 2-(4-этилфенокси)-5'-фтор-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-283) Суспензию соединения (VII-34) (45,0 мг, 0,218 ммоль), соединения (VIa-5) (63,7 мг, 0,262 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (7,7 мг, 11 мкмоль) и карбоната цезия (142 мг, 0,437 ммоль) в 1,4-диоксане (0,60 мл)/воде (0,12 мл) перемешивали при 70°C в течение 20 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=97:3 → 70:30), получая соединение (I-283) (выход 9,4 мг, 13%) в виде бесцветного масла.

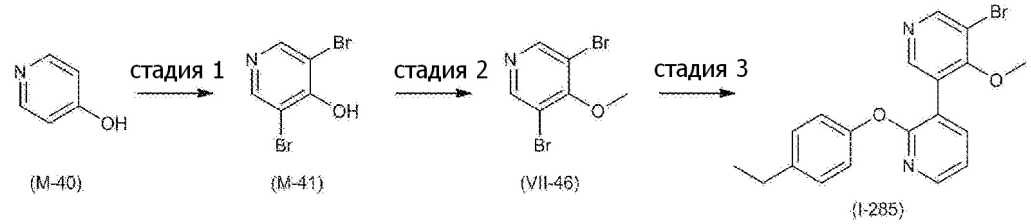
[0658]

Пример 284. Получение 5'-хлор-2-(4-этилфенокси)-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-284) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-283), соединение (I-284) (выход 27,2 мг, 36%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VII-20) (50,0 мг, 0,225 ммоль) и соединения (VIa-5) (65,6 мг, 0,270 ммоль).

[0659]

Пример 285. Получение 5'-бром-2-(4-этилфенокси)-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-285)

[0660]




[0661]

Стадия 1

4-Пиридинол (M-40) (20,0 г, 210 ммоль) суспендировали в тетрахлориде углерода (400 мл), добавляли NBS (77,0 г, 431 ммоль), и смесь перемешивали при затемнении при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток суспендировали в ацетоне (400 мл)/метаноле (120 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Выпавший осадок собирали фильтрованием и суспендировали в ацетонитриле (1,0 л), и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Твердый остаток собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении, получая соединение (M-41) (выход 46,0 г, 86%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

Соединение (M-41) (10,0 г, 39,5 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (50 мл), добавляли при комнатной температуре DIPEA (15 мл, 87 ммоль), добавляли при охлаждении на льду фосфорилхлорид (7,4 мл, 79 ммоль), и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 17 часов. Смесь охлаждали, и реакционную смесь добавляли по каплям к ледяной воде, и нейтрализовали карбонатом натрия (11,6 г, 138 ммоль). Затем, смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали насыщенным соляным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая хлорное соединение (выход 10,6 г, 99%) в виде коричневого твердого остатка. Хлорное соединение (10,6 г, 39,1 ммоль) растворяли в THF (70 мл), добавляли метоксид натрия (28% метанольный раствор, 14 мл, 59 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали, добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (VII-46) (выход 9,21 г, 88%) в виде желтого твердого остатка.

Стадия 3

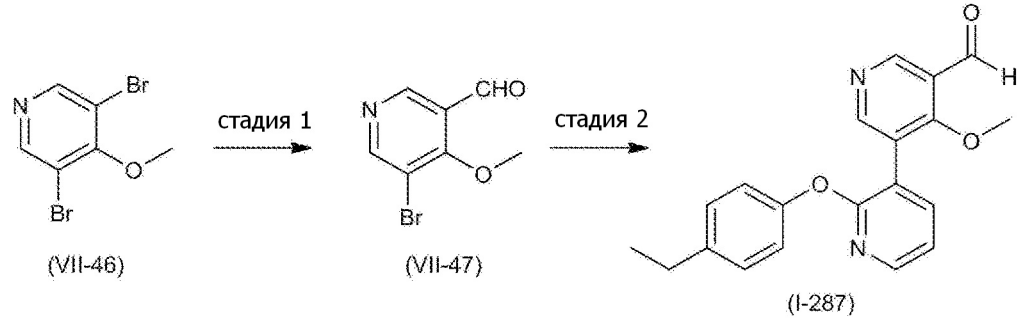
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-283), соединение (I-285) (выход 60,4 мг, 38%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VII-46) (132 мг, 0,494 ммоль) и соединения (VIa-5) (100 мг, 0,411 ммоль).

[0662]

Пример 286. Получение 2-(4-этилфенокси)-4'-метокси-5'-метил-3,3'-бипиридина (I-286) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-53), соединение (I-286) (выход 17,3 мг, 52%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-285) (40,0 мг, 0,104 ммоль) и метилбороновой кислоты (31,1 мг, 0,519 ммоль).

[0663]

Пример 287. Получение 2'-(4-этилфенокси)-4-метокси-(3,3'-бипиридин)-5-карбальдегида (I-287)[0664]




[0665]

Стадия 1

Соединение (VII-46) (100 мг, 0,369 ммоль) растворяли в THF (0,75 мл), добавляли iPrMgCl•LiCl (1,3 моль/л THF раствор, 0,30 мл, 0,39 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем, добавляли DMF (86 мкл, 1,1 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=95:5 → 50:50), получая соединение (VII-47) (выход 59,8 мг, 74%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-283), соединение (I-287) (выход 22,3 мг, 24%) получали в виде бледно-желтого масла из соединения (VII-47) (59,6 мг, 0,276 ммоль) и соединения (VIa-5) (101 мг, 0,414 ммоль).

[0666]

Пример 288. Получение 5'-(дифторметил)-2-(4-этилфенокси)-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-288) Соединение (I-287) (20,0 мг, 0,0600 ммоль) растворяли в DCM (1,0 мл), добавляли Deoxo-Fluor (зарегистрированное торговое название) (22 мкл, 0,12 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=95:5 → 50:50), получая соединение (I-288) (выход 18,4 мг, 86%) в виде бесцветного масла.

[0667]

Пример 289. Получение 2-(4-этилфенокси)-4'-метил-3,3'-бипиридина (I-289) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-289) (выход 1,9 мг, 7%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-54) (50,0 мг, 0,180 ммоль) и 4-метилпиридин-3-бороновой кислоты (V-25) (36,9 мг, 0,270 ммоль).

[0668]

Пример 290. Получение 4'-хлор-2-(4-этилфенокси)-3,3'-бипиридина (I-290) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-283), соединение (I-290) (выход 95,9 мг, 55%) получали в виде бесцветного масла из 3-бром-4-хлорпиридина (VII-48) (109 мг, 0,566 ммоль) и соединения (VIa-5) (165 мг, 0,680 ммоль).

[0669]

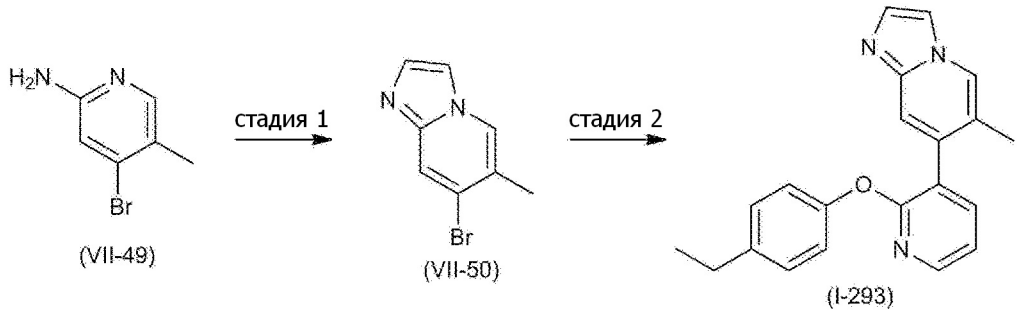
Пример 291. Получение 4'-этил-2-(4-этилфенокси)-3,3'-бипиридина (I-291) Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-63), соединение (I-291) (выход 32,6 мг, 83%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-290) (40,0 мг, 0,129 ммоль) и диэтилцинка (1,0 моль/л THF раствор, 0,19 мл, 0,19 ммоль).

[0670]

Пример 292. Получение 7-[2-(4-этилфенокси)пиридин-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиридина (I-292) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-292) (выход 12,9 мг, 23%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-54) (50,0 мг, 0,180 ммоль) и пиразоло[1,5-a]пиридин-7-бороновой кислоты (V-49) (58,3 мг, 0,360 ммоль).

[0671]

Пример 293. Получение 7-[2-(4-этилфенокси)пиридин-3-ил]-6-метилимидазо[1,2-a] пиридина (I-293)[0672]




[0673]

Стадия 1

Соединение (VII-49) (200 мг, 1,07 ммоль) растворяли в этаноле (5,0 мл), добавляли

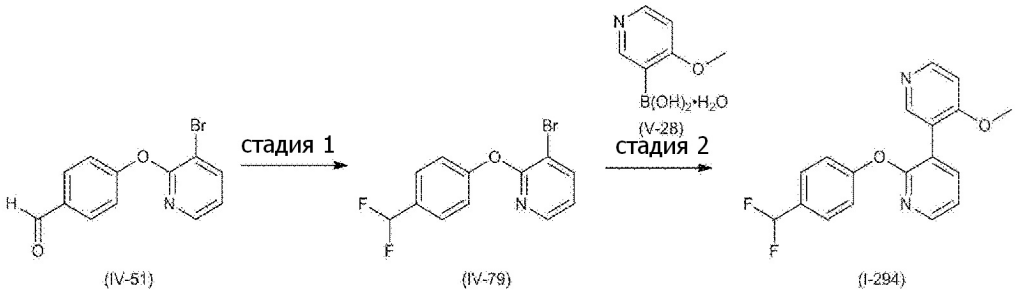
бикарбонат натрия (135 мг, 1,60 ммоль) и 2-хлорацетальдегид (0,27 мл, 1,6 ммоль), и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь охлаждали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=50:50 → 0:100), получая соединение (VII-50) (выход 213 мг, 94%) в виде бледно-коричневого твердого остатка.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-293) (выход 30,6 мг, 57%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VII-50) (41,7 мг, 0,197 ммоль) и соединения (VIa-5) (40,0 мг, 0,165 ммоль).

[0674]

Пример 294. Получение 2-[4-(дифторметил)фенокси]-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-294)[0675]




[0676]

Стадия 1

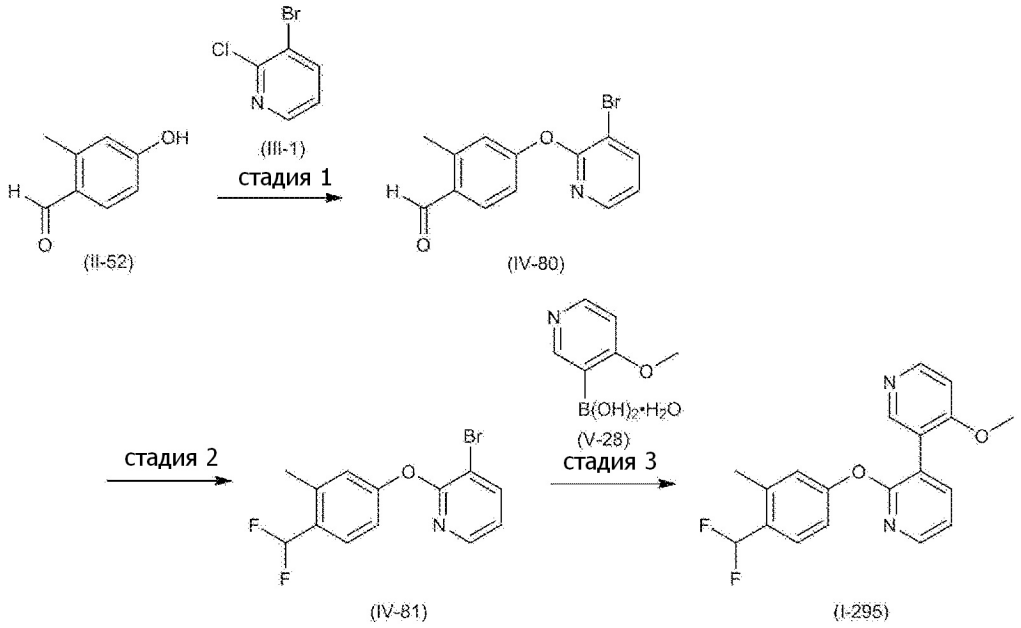
К раствору соединения (IV-51) (500 мг, 1,80 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли DAST (0,71 мл, 5,4 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором и сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-79) (выход 408 мг, 76%).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-294) (выход 27,2 мг, 50%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-79) (50,0 мг, 0,167 ммоль) и соединения (V-28) (38,2 мг, 0,250 ммоль).

[0677]

Пример 295. Получение 2-[4-(дифторметил)-3-метилфенокси]-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-295)[0678]




[0679]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-80) (выход 965 мг, 15%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-1) (6,35 г, 33,0 ммоль) и 4-гидрокси-2-метилбензальдегида (II-52) (3,00 г, 22,0 ммоль).

Стадия 2

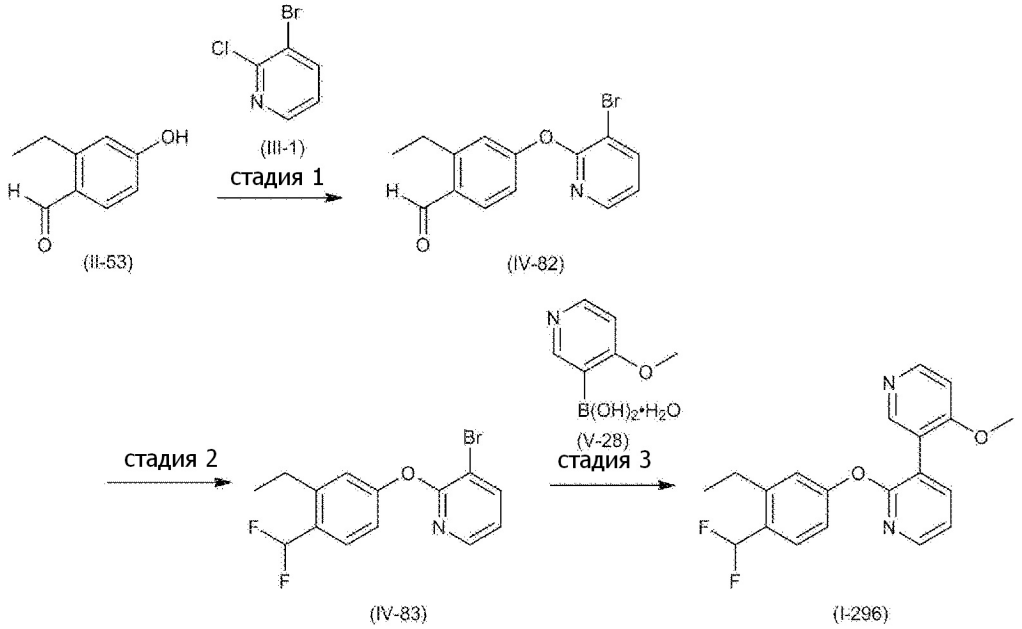
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-79), соединение (IV-81) (выход 655 мг, 69%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-80) (771 мг, 2,64 ммоль) и DAST (1,1 мл, 7,9 ммоль).

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-210), соединение (I-295) (выход 25,0 мг, 77%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-81) (30,0 мг, 0,167 ммоль) и соединения (V-28) (21,9 мг, 0,143 ммоль).

[0680]

Пример 296. Получение 2-[4-(дифторметил)-3-этилфенокси]-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-296)[0681]




[0682]

Стадия 1

К раствору соединения (III-1) (281 мг, 1,60 ммоль) и 2-этил-4-гидроксибензальдегида (II-53) (200 мг, 1,33 ммоль) в NMP (3,0 мл) добавляли карбонат цезия (651 мг, 2,00 ммоль), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 140°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=97:3 → 70:30), получая соединение (IV-82) (выход 299 мг, 73%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2

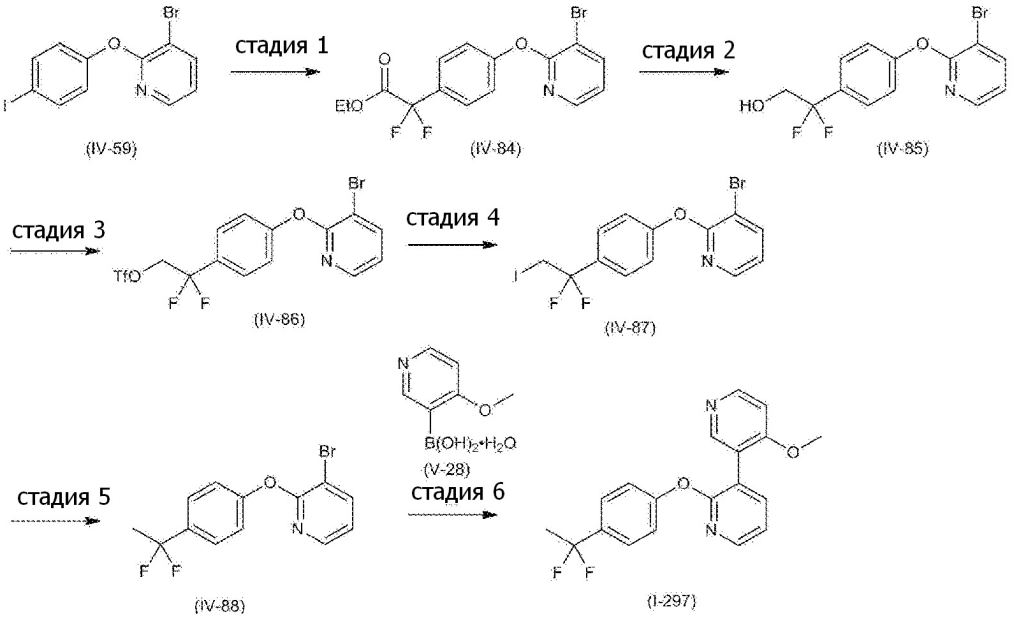
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-79), соединение (IV-83) (выход 66,6 мг, 58%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-82) (108 мг, 0,353 ммоль) и Deoxo-Fluor (зарегистрированное торговое название) (0,20 мл, 1,1 ммоль).

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-210), соединение (I-296) (выход 10,1 мг, 17%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-83) (55,1 мг, 0,168 ммоль) и соединения (V-28) (43,1 мг, 0,252 ммоль).

[0683]

Пример 297. Получение 2-[4-(1,1-дифторэтил)фенокси]-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-297)[0684]




[0685]

Стадия 1

Суспензию соединения (IV-59) (5,46 г, 14,5 ммоль), этил 2-бром-2,2-дифторацетата (2,95 г, 14,5 ммоль), меди (порошок, <75 мкм, 99,9%, 2,12 г, 33,4 ммоль) в DMSO (70 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли насыщенный водный раствор гидрофосфата калия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-84).

Стадия 2

Соединение (IV-84) растворяли в метаноле (40 мл), добавляли при охлаждении на льду боргидрид натрия (549 мг, 14,5 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-85) [выход 1,17 г, 24% (2 стадии)].

Стадия 3

Соединение (IV-85) (1,15 г, 3,48 ммоль) и пиридин (1,7 мл, 21 ммоль) растворяли в DCM (5,0 мл), добавляли при охлаждении на льду ангидрид трифторметансульфокислоты (1,8 мл, 10 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-86) (выход 1,25 г, 78%).

Стадия 4

Соединение (IV-86) (1,18 г, 2,55 ммоль) растворяли в ацетоне (12 мл), добавляли йодид натрия (1,91 г, 12,8 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали

этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-87) (выход 1,05 г, 93%).

Стадия 5

Соединение (IV-87) (1,00 г, 2,27 ммоль) растворяли в THF (2,5 мл), добавляли гидрид трибутилолова (3,0 мл, 11 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-88) (выход 75 мг, 11%) в виде бесцветного масла.

Стадия 6

Соединение (IV-88) (22,0 мг, 0,0700 ммоль), соединение (V-28) (16,1 мг, 0,105 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (2,5 мг, 0,004 ммоль) и карбонат цезия (45,6 мг, 0,140 ммоль) суспендировали в смеси н-бутанол (1,0 мл)/вода (0,1 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 20 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-297) (выход 17,0 мг, 71%) в виде белого твердого остатка.

[0686]

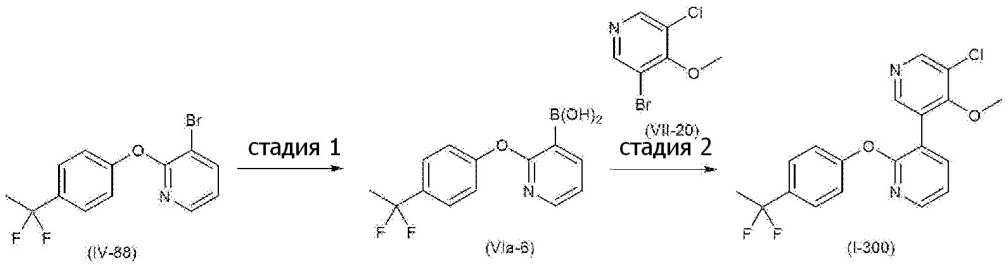
Пример 298. Получение 2-[4-(1,1-дифторэтил)феноксi]-2'-метокси-3,3'-бипиридина (I-298) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-298) (выход 37,0 мг, 85%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-88) (40,0 мг, 0,127 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (29,2 мг, 0,191 ммоль).

[0687]

Пример 299Получение 2-[4-(1,1-дифторэтил)феноксi]-4'-метил-3,3'-бипиридина (I-299) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-299) (выход 13,7 мг, 33%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-88) (40,0 мг, 0,127 ммоль) и 4-метилпиридин-3-бороновой кислоты (V-25) (26,2 мг, 0,191 ммоль).

[0688]

Пример 300. Получение 5'-хлор-2-[4-(1,1-дифторэтил)феноксi]-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-300)[0689]




[0690]

Стадия 1

К раствору соединения (IV-88) (600 мг, 1,90 ммоль) в THF (4,0 мл) добавляли iPrMgBr•LiCl (1,3 моль/л THF раствор, 2,00 мл, 2,60 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем, при охлаждении на льду, добавляли триизопропилборат (1,32 мл, 5,69 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 мин.

Добавляли 1 моль/л хлористоводородную кислоту, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (VIa-6) (выход 352 мг, 66%).

Стадия 2

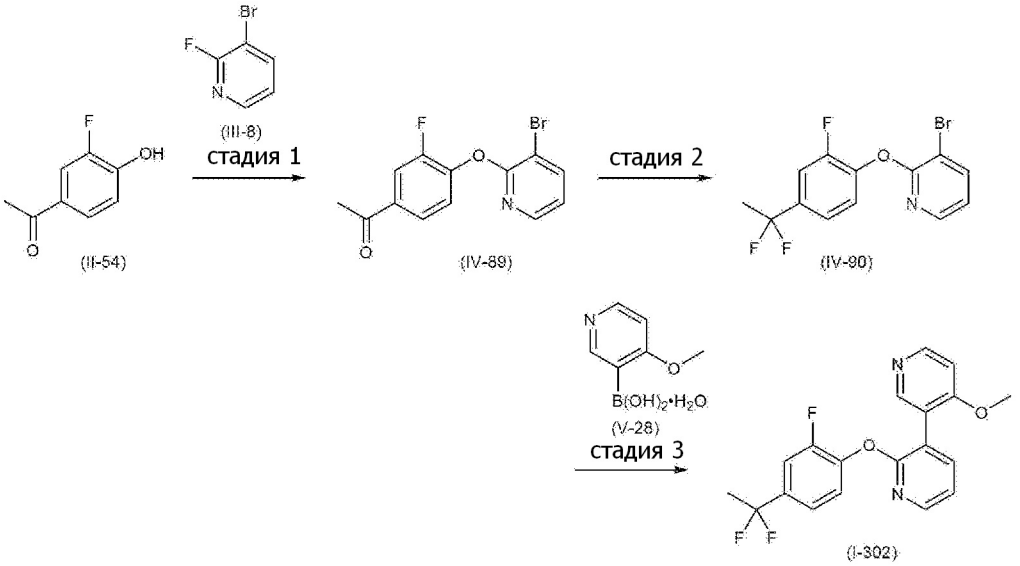
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-300) (выход 24,5 мг, 36%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-6) (40,0 мг, 0,180 ммоль) и соединения (VII-20) (60,2 мг, 0,216 ммоль).

[0691]

Пример 301. Получение 2-[4-(1,1-дифторэтил)феноксиј-5'-фтор-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-301) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-301) (выход 45,8 мг, 52%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-6) (50,0 мг, 0,243 ммоль) и соединения (VII-34) (74,5 мг, 0,267 ммоль).

[0692]

Пример 302. Получение 2-[4-(1,1-дифторэтил)-2-фторфеноксиј-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-302)[0693]




[0694]

Стадия 1

Соединение (III-8) (200 мг, 1,14 ммоль) и соединение (II-54) (193 мг, 1,25 ммоль) растворяли в NMP (2,0 мл), добавляли карбонат цезия (555 мг, 1,71 ммоль), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат), получая соединение (IV-89) (выход 192 мг, 55%).

Стадия 2

Соединение (IV-89) (168 мг, 0,542 ммоль) растворяли в THF (1,0 мл), добавляли Deoxo-Fluor (зарегистрированное торговое название) (1,50 мл, 8,13 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 36 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-90) (выход 99 мг, 55%).

Стадия 3

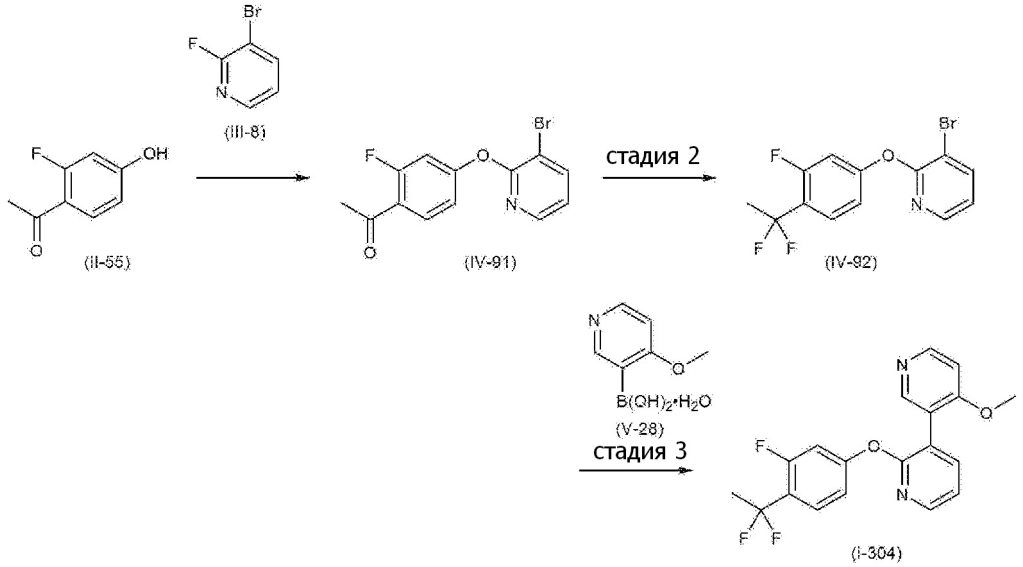
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-302) (выход 36,1 мг, 74%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-90) (45,0 мг, 0,135 ммоль) и моногидрата 4-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-28) (31,1 мг, 0,203 ммоль).

[0695]

Пример 303. Получение 2-[4-(1,1-дифторэтил)-2-фторфенокси]-4'-метил-3,3'-бипиридина (I-303) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-303) (выход 25,2 мг, 54%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-90) (45,0 мг, 0,135 ммоль) и 4-метилпиридин-3-бороновой кислоты (V-25) (27,8 мг, 0,203 ммоль).

[0696]

Пример 304. Получение 2-[4-(1,1-дифторэтил)-3-фторфенокси]-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-304)[0697]




[0698]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-89), соединение (IV-91) (выход 330 мг, 71%) получали из соединения (III-8) (394 мг, 2,24 ммоль) и соединения (II-55) (230 мг, 1,49 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-90), соединение (IV-92) (выход 98 мг, 57%) получали из соединения (IV-91) (160 мг, 0,516 ммоль) и Deoxo-Fluor (зарегистрированное торговое название) (0,951 мл, 5,16 ммоль).

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-304) (выход 36,1 мг, 74%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-92) (45,0 мг, 0,135 ммоль) и моногидрата 4-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-28) (31,1 мг, 0,203 ммоль).

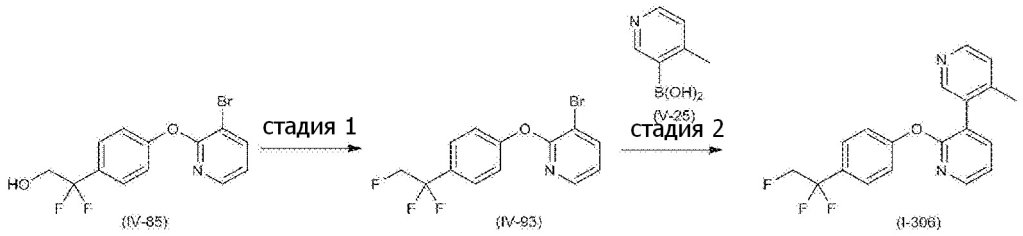
[0699]

Пример 305. Получение 2-[4-(1,1-дифторэтил)-3-фторфенокси]-4'-метил-3,3'-бипиридина (I-305) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-305) (выход 27,1 мг, 58%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-92) (45,0 мг, 0,135 ммоль) и 4-метилпиридин-3-бороновой кислоты (V-25) (27,8 мг,

0,203 ммоль).

[0700]

Пример 306. Получение 4'-метил-2-[4-(1,1,2-трифторэтил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-306)[0701]




[0702]

Стадия 1

Соединение (IV-85) (300 мг, 0,909 ммоль) растворяли в DCM (3,0 мл), добавляли DAST (180 мкл, 1,36 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-93) (выход 112 мг, 37%).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-306) (выход 19,3 мг, 37%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-93) (50,0 мг, 0,151 ммоль) и 4-метилпиридин-3-бороновой кислоты (V-25) (30,9 мг, 0,226 ммоль).

[0703]

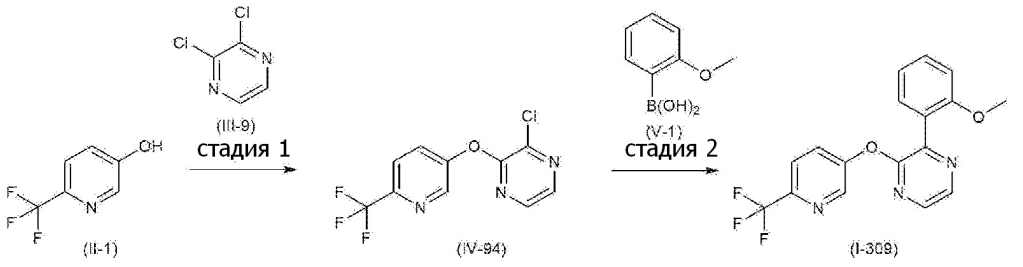
Пример 307. Получение 7-{2-[4-(1,1-дифторэтил)фенокси]пиридин-3-ил}пиразоло [1,5-a]пиридина (I-307) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-307) (выход 11,2 мг, 15%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-6) (60,0 мг, 0,215 ммоль) и 7-йодпиразоло[1,5-a]пиридина (VII-51) (63,0 мг, 0,258 ммоль).

[0704]

Пример 308. Получение 5-{2-[4-(1,1-дифторэтил)фенокси]пиридин-3-ил}хиноксалина (I-308) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-308) (выход 9,6 мг, 12%) получали в виде желтого масла из соединения (VIa-6) (60,0 мг, 0,215 ммоль) и 5-бромхиноксалина (VII-2) (53,9 мг, 0,258 ммоль).

[0705]

Пример 309. Получение 2-(2-метоксифенил)-3-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси} пиразина (I-309)[0706]




[0707]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-

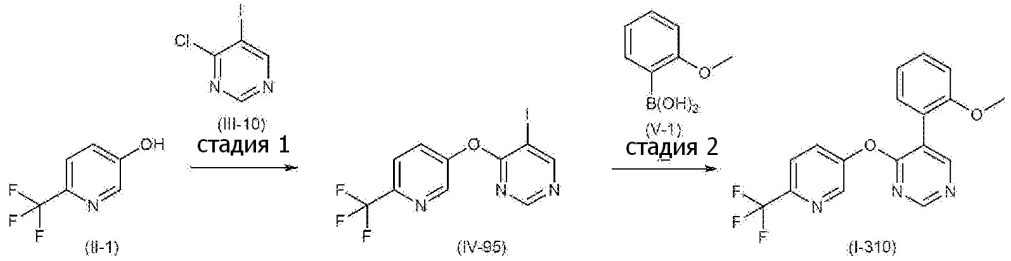
94) (выход 846 мг, 78%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-9) (500 мг, 3,36 ммоль) и 6-(трифторметил)пиридин-3-ола (II-1) (547 мг, 3,36 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-309) (выход 62,0 мг, 98%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-94) (50,0 мг, 0,181 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (35,8 мг, 0,236 ммоль).

[0708]

Пример 310. Получение 5-(2-метоксифенил)-4-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси} пиримидина (I-310)[0709]




[0710]

Стадия 1

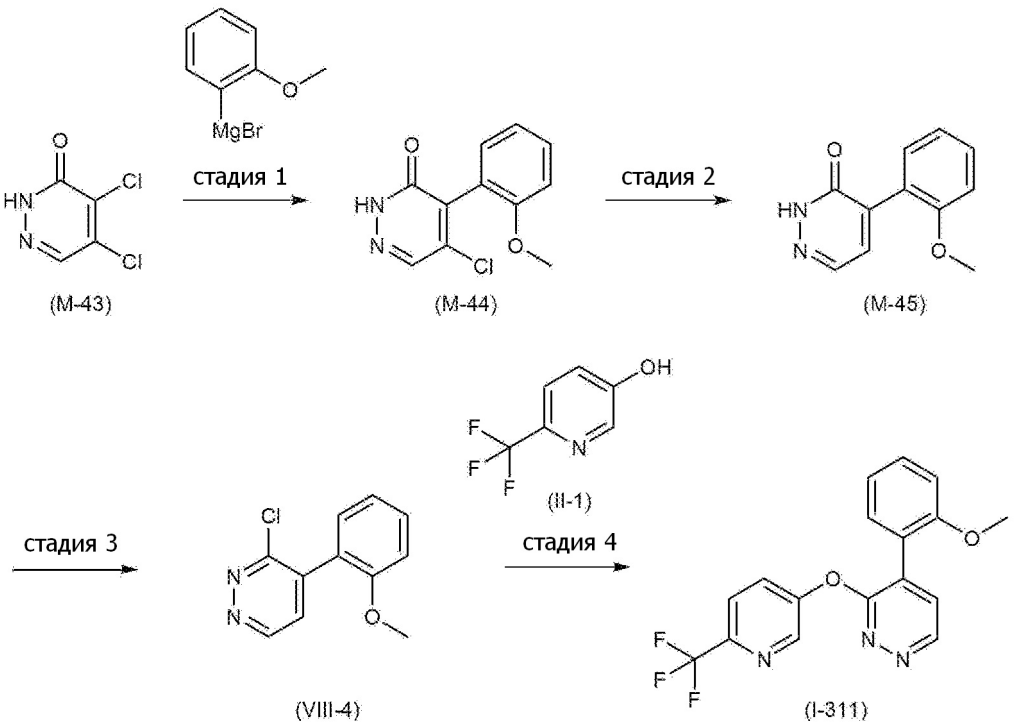
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-95) (выход 7,40 г, 79%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-10) (6,18 г, 25,7 ммоль) и 6-(трифторметил)пиридин-3-ола (II-1) (5,00 г, 30,8 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-310) (выход 78,7 мг, 83%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-95) (100 мг, 0,0272 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (49,7 мг, 0,327 ммоль).

[0711]

Пример 311. Получение 4-(2-метоксифенил)-3-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси} пиридазина (I-311)[0712]



[0713]

Стадия 1

К раствору 4,5-дихлорпиридазинона (M-43) (100 мг, 0,606 ммоль) в THF (3,5 мл) добавляли в атмосфере аргона 1,0 моль/л 2- бромид метоксифенилмагния (1,50 мл, 1,50 ммоль), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (M-44) (выход 130 мг, 91%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

Соединение (M-44) (130 мг, 0,549 ммоль) растворяли в DMF (1,0 мл), последовательно добавляли 1,0 моль/л гидроксид натрия (1,4 мл, 1,40 ммоль) и 10% Pd/C (10,0 мг, 7,7% по весу), и смесь перемешивали в атмосфере водорода (3 атм) в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, добавляли хлористоводородную кислоту, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (M-45) (выход 60,0 мг, 54%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 3

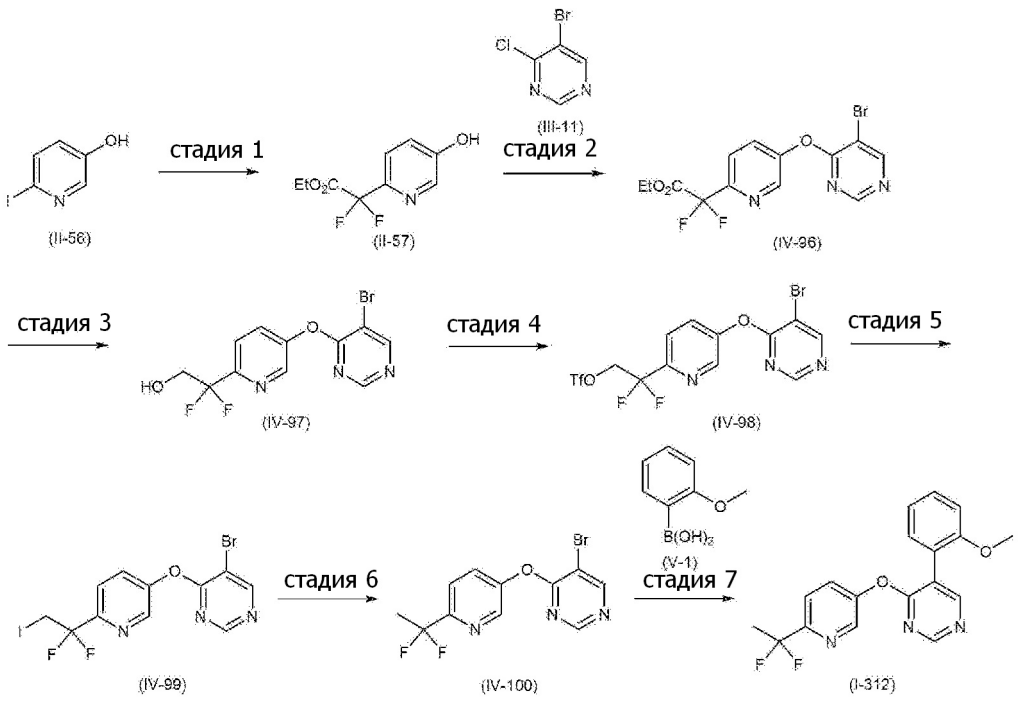
Соединение (M-45) (60,0 мг, 0,297 ммоль) растворяли в оксихлорид фосфора (1,0 мл, 1,5 ммоль), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. К реакционной смеси последовательно добавляли лед и бикарбонат натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (VIII-4) (выход 65,0 мг, 99%) в виде желтого масла.

Стадия 4

Соединение (VIII-4) (30,0 мг, 0,136 ммоль) и 6-трифторметилпиридин-3-ол (II-1) (25,0 мг, 0,153 ммоль) растворяли в N,N-диметилацетамиде (0,5 мл), добавляли карбонат цезия (70,0 мг, 0,215 ммоль), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-311) (выход 14,0 мг, 30%) в виде желтого масла.

[0714]

Пример 312. Получение 4-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-5-(2-метоксифенил) пиримидина (I-312)[0715]




[0716]

Стадия 1

Соединение (II-56) (5,00 г, 28,7 ммоль), медь (порошок, <75 мкм, 99,9%, 7,58 г, 37,4 ммоль) и этил 2-бром-2,2-дифторацетат (4,16 г, 66,1 ммоль) растворяли в DMSO (70 мл), и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли насыщенный водный раствор гидрофосфата калия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (II-57) (выход 1,30 г, 21%).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-96) (выход 6,90 г, 78%) получали из соединения (II-57) (5,05 г, 26,1 ммоль) и соединения (III-11) (5,15 г, 23,7 ммоль).

Стадия 3

Соединение (IV-96) (16,4 г, 43,8 ммоль) растворяли в метаноле (80 мл), добавляли боргидрид натрия (6,63 г, 175 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-97) (выход 6,30 г, 43%).

Стадия 4

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-80), соединение (IV-98) (выход 7,40 г, 84%) получали из соединения (IV-97) (6,30 г, 19,0 ммоль) и ангидрида трифторметансульфокислоты (9,61 мл, 56,9 ммоль).

Стадия 5

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-12), соединение (IV-99) (выход 6,70 г, 96%) получали из соединения (IV-98) (7,30 г, 15,7 ммоль) и йодида натрия (11,8 г, 79,0 ммоль).

Стадия 6

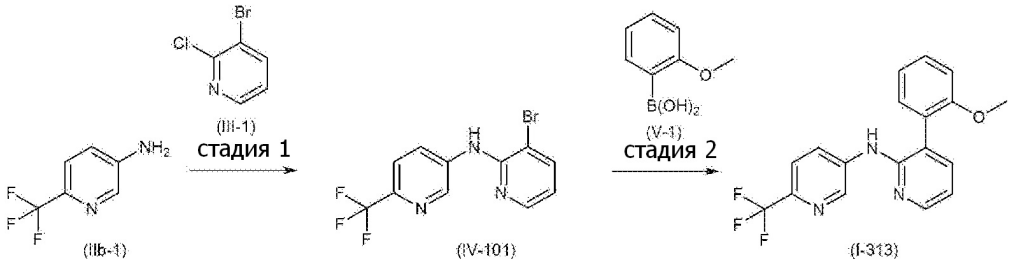
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-82), стадия 3, соединение (IV-100) (выход 3,00 г, 63%) получали из соединения (IV-99) (6,70 г, 15,2 ммоль) и гидрида трибутилолова (13,2 г, 45,5 ммоль).

Стадия 7

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-312) (выход 45,0 мг, 92%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-100) (45,0 мг, 0,142 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (32,4 мг, 0,214 ммоль).

[0717]

Пример 313. Получение 3-(2-метоксифенил)-N-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил] пиридин-2-амина (I-313)[0718]




[0719]

Стадия 1

Соединение (III-1) (500 мг, 2,60 ммоль) и 6-(трифторметил)пиридин-3-амин (IIb-1) (463 мг, 2,86 ммоль) растворяли в IPA (5,0 мл), добавляли моногидрат п-толуолсульфокислоты (494 мг, 2,60 ммоль), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 160°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом, и промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=100:0 → 80:20), получая соединение (IV-101) (выход 188 мг, 23%) в виде белого твердого остатка.

1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,80 (1H, дд, J=5,0, 7,8 Гц), 7,25 (1H, уш с),7,65 (1H, д, J= 8,2 Гц), 7,83 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,53 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 8,78 (1H, д, J=1,8 Гц).

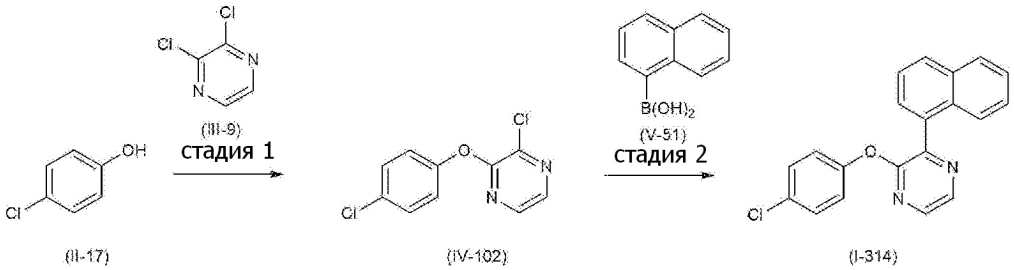
ESI-MS m/z: 318, 320 [M+H]+.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-313) (выход 32,4 мг, 75%) получали в виде бледно-желтого твердого остатка из соединения (IV-101) (40,0 мг, 0,126 ммоль) и соединения (V-1) (24,8 мг, 0,163 ммоль).

[0720]

Пример 314. Получение 2-(4-хлорфенокси)-3-(нафталин-1-ил)пиразина (I-314)[0721]



[0722]

Стадия 1

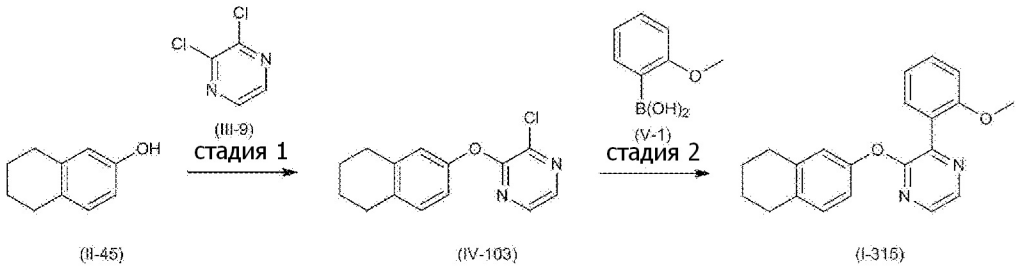
2,3-Дихлорпиразин (III-9) (500 мг, 3,36 ммоль) и 4-хлорфенол (II-17) (431 мг, 3,36 ммоль) растворяли в DMF (10 мл), добавляли карбонат калия (557 мг, 4,03 ммоль), и смесь перемешивали при 90°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=100:0 → 85:15), получая соединение (IV-102) (выход 809 мг, количественный) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-314) (выход 33,0 мг, 48%) получали в виде твердого остатка из соединения (IV-102) (50,0 мг, 0,207 ммоль) и 1-нафтилбороновой кислоты (V-51) (47,0 мг, 0,273 ммоль).

[0723]

Пример 315. Получение 2-(2-метоксифенил)-3-[(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил) окси]пиразина (I-315)[0724]




(II-45) (IV-103) (I-315)

[0725]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-102), соединение (IV-103) (выход 846 мг, 97%) получали в виде бесцветного масла из соединения (III-9) (500 мг, 3,36 ммоль) и 5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола (II-45) (497 мг, 3,36 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-315) (выход 27,4 мг, 43%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-103) (50,0 мг, 0,192 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (37,9 мг, 0,249 ммоль).

[0726]

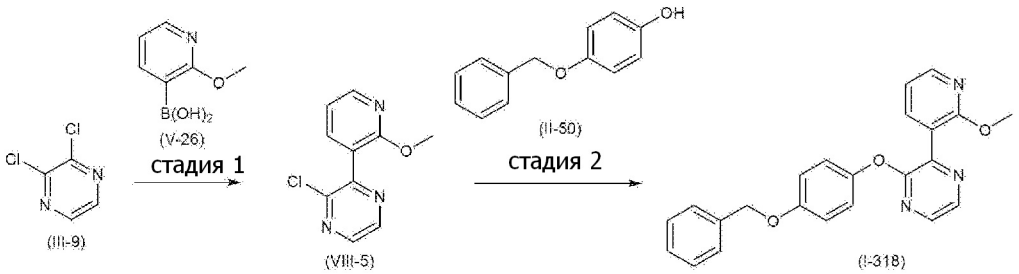
Пример 316. Получение 2-(2-метоксипиридин-3-ил)-3-[(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)окси]пиразина (I-316) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-316) (выход 53,8 мг, 84%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-103) (50,0 мг, 0,192 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (38,1 мг, 0,249 ммоль).

[0727]

Пример 317. Получение 2-(4-метоксипиридин-3-ил)-3-[(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)окси]пиразина (I-317) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-317) (выход 12,9 мг, 20%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-103) (50,0 мг, 0,192 ммоль) и 4-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-28a) (38,1 мг, 0,249 ммоль).

[0728]

Пример 318. Получение 2-[4-(бензилокси)феноксиј-3-(2-метоксипиридин-3-ил) пиразина (I-318)[0729]




[0730]

Стадия 1

2,3-Дихлорпиразин (III-9) (925 мг, 6,21 ммоль), 2-метоксипиридин-3-бороновую кислоту (V-26) (1,23 г, 8,07 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (221 мг, 0,312 ммоль) и карбонат цезия (4,05 г, 12,4 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (6 мл), и смесь перемешивали при 90°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=10:1), получая соединение (VIII-5) (844 мг, выход 61%) в виде масла.

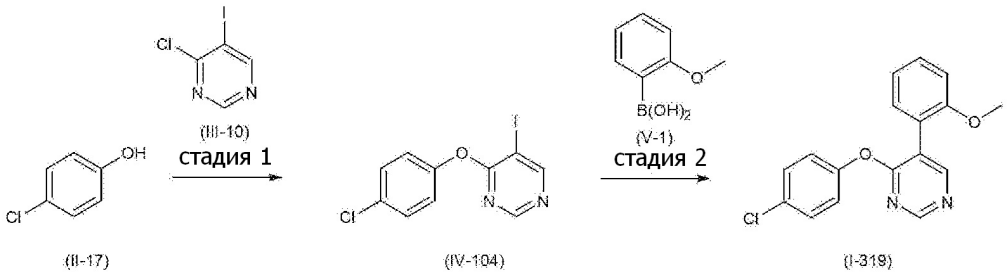
Стадия 2

Соединение (VIII-5) (65,0 мг, 0,293 ммоль) и 4-бензилоксифенол (II-50) (64,0 мг, 0,323 ммоль) растворяли в NMP (1,0 мл), добавляли карбонат цезия (115 мг, 0,383 ммоль), и смесь перемешивали при 180°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат= 5:1), получая соединение (I-318) (выход 18,0 мг, 16%) в виде твердого остатка.

[0731]

Пример 319. Получение 4-(4-хлорфенокси)-5-(2-метоксифенил)пиримидина (I-319)

[0732]




[0733]

Стадия 1

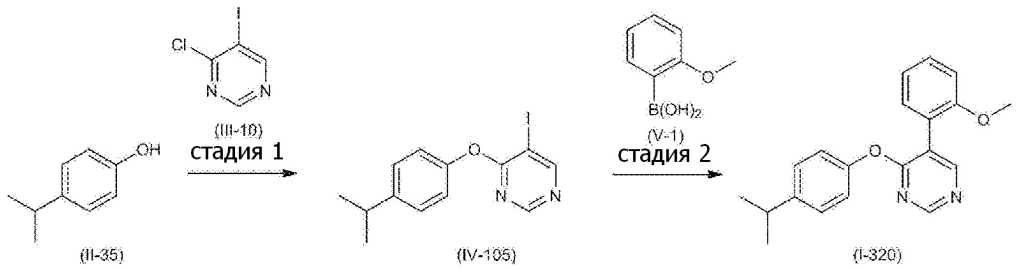
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-104) (выход 360 мг, 65%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-10) (400 мг, 1,66 ммоль) и 4-хлорфенола (II-17) (257 мг, 2,00 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-319) (выход 50,3 мг, количественный) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-104) (48,9 мг, 0,147 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (26,8 мг, 0,175 ммоль).

[0734]

Пример 320. Получение 4-(4-изопропилфенокси)-5-(2-метоксифенил)пиримидина (I-320)[0735]




[0736]

Стадия 1

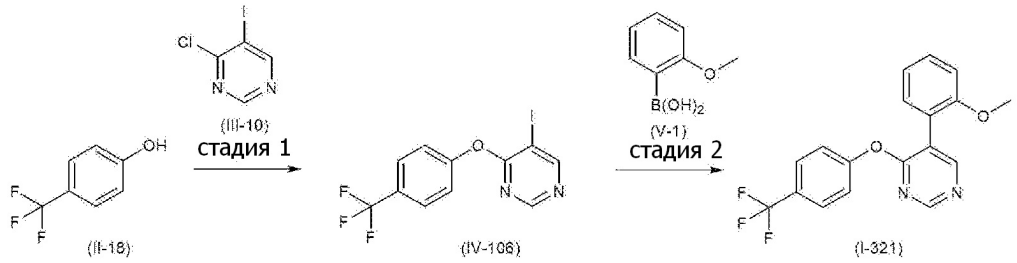
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-105) (выход 312 мг, 55%) получали в виде бесцветного масла из соединения (III-10) (400 мг, 1,66 ммоль) и 4-изопропилфенола (II-35) (272 мг, 2,00 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-320) (выход 51,3 мг, количественный) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-105) (50,0 мг, 0,147 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (26,8 мг, 0,175 ммоль).

[0737]

Пример 321. Получение 5-(2-метоксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенокси]пиримидина (I-321)[0738]




[0739]

Стадия 1

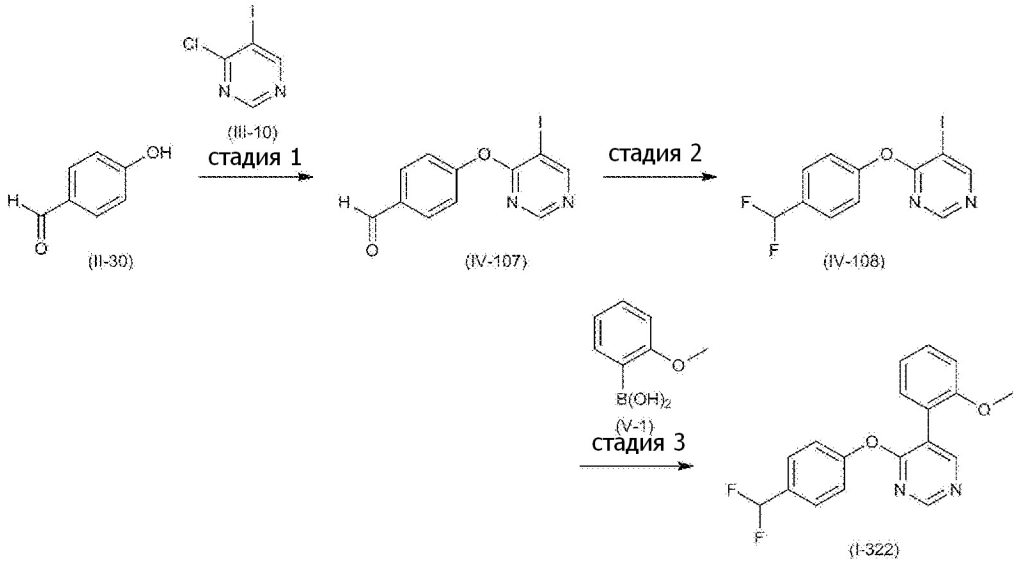
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-106) (выход 1,20 г, 79%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-10) (1,00 г, 4,16 ммоль) и 4-(трифторметил)фенола (II-18) (909 мг, 4,99 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-321) (выход 36,0 мг, количественный) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-106) (30,0 мг, 0,0838 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (18,7 мг, 0,123 ммоль).

[0740]

Пример 322. Получение 4-[4-(дифторметил)фенокси]-5-(2-метоксифенил)пиримидина (I-322)[0741]




[0742]

Стадия 1

Соединение (III-10) (1,80 г, 7,49 ммоль) и соединение (II-30) (0,914 г, 7,49 ммоль) растворяли в DMSO (3,0 мл), добавляли карбонат цезия (407 мг, 1,25 ммоль), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 80°C в течение 30 мин. Смесь экстрагировали этилацетатом и водой, и органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-107) (выход 1,35 г, 55%) в виде желтого твердого остатка.

Стадия 2

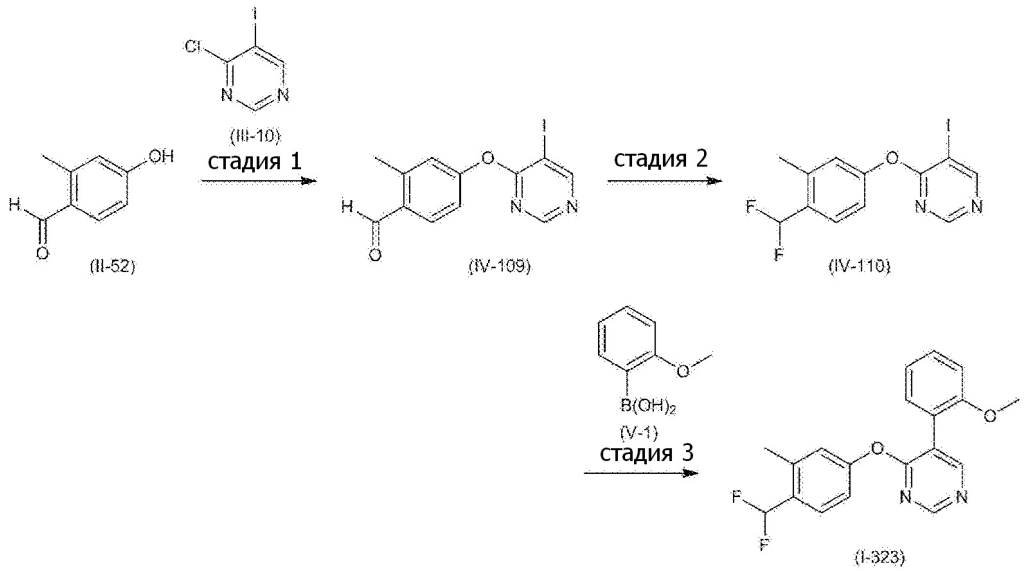
Соединение (IV-107) (1,30 г, 3,99 ммоль) растворяли в DCM (10 мл), добавляли DAST (1,58 мл, 12,0 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-108) (выход 1,21 г, 87%).

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-322) (выход 21,0 мг, 56%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-108) (40,0 мг, 0,115 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (26,2 мг, 0,172 ммоль).

[0743]

Пример 323. Получение 4-[4-(дифторметил)-3-метилфенокси]-5-(2-метоксифенил) пиримидина (I-323)[0744]




[0745]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-107), соединение (IV-109) (выход 1,29 г, 69%) получали из соединения (III-10) (1,32 г, 5,49 ммоль) и соединения (II-52) (0,897 г, 6,59 ммоль).

Стадия 2

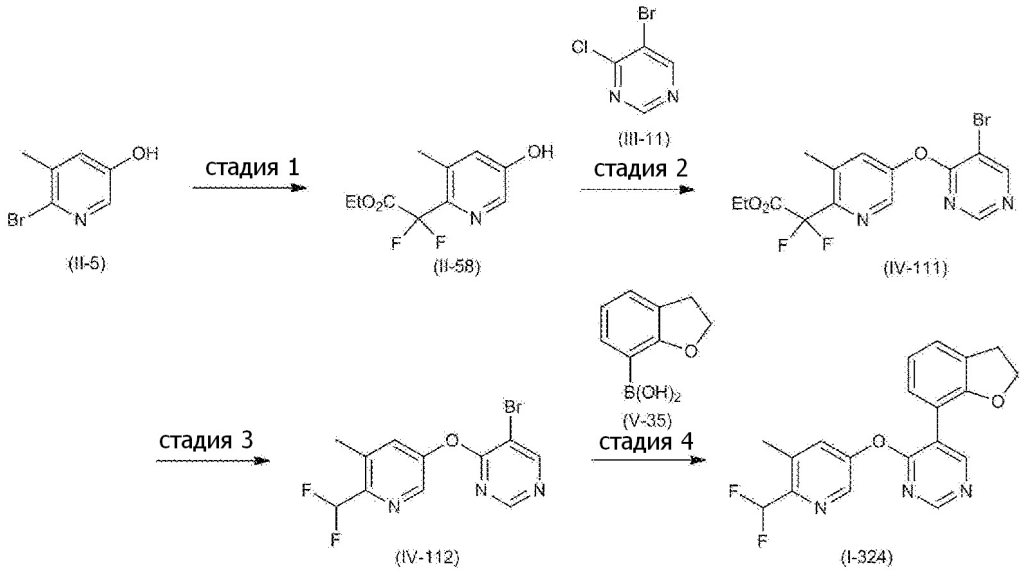
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-108), соединение (IV-110) (выход 580 мг, 44%) получали из соединения (IV-109) (1,25 г, 3,68 ммоль) и DAST (2,43 мл, 18,4 ммоль).

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-323) (выход 16,5 мг, 58%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-110) (30,0 мг, 0,0830 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (18,9 мг, 0,124 ммоль).

[0746]

Пример 324. Получение 4-{[6-(дифторметил)-5-метилпиридин-3-ил]окси}-5-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиримидина (I-324)[0747]




[0748]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (II-57), соединение (II-

58) (выход 1,18 г, 48%) получали в виде бесцветного масла из соединения (II-5) (2,00 г, 10,6 ммоль) и этил 2-бром-2,2-дифторацетата (2,59 г, 12,7 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-111) (выход 670 мг, 34%) получали в виде бесцветного масла из соединения (II-58) (1,18 г, 5,10 ммоль) и соединения (III-11) (987 мг, 5,10 ммоль).

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-17), соединение (IV-112) (выход 120 мг, 74%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-111) (200 мг, 0,515 ммоль) и гексагидрата хлорида магния (241 мг, 1,19 ммоль).

Стадия 4

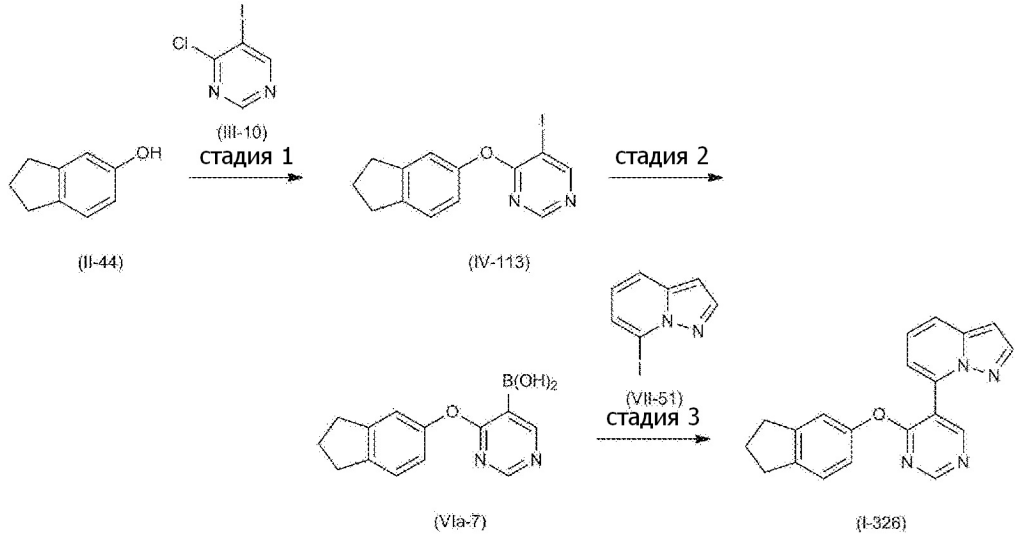
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-324) (выход 20,1 мг, 59%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-112) (30,0 мг, 0,0949 ммоль) и 2,3-дигидробензофуран-7-бороновой кислоты (V-35) (32,4 мг, 0,214 ммоль).

[0749]

Пример 325. Получение 5-(2,4-дифтор-5-метоксифенил)-4-{[6-(дифторметил)-5-метилпиридин-3-ил]окси}пиримидина (I-325) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-325) (выход 20,1 мг, 56%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-112) (30,0 мг, 0,0949 ммоль) и 2,4-дифтор-5-метоксифенилбороновой кислоты (V-41) (26,8 мг, 1,42 ммоль).

[0750]

Пример 326. Получение 7-{4-[(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)окси]пиримидин-5-ил}пиразоло[1,5-a]пиридина (I-326)[0751]




[0752]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-113) (выход 157 мг, 56%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-10) (200 мг, 0,832 ммоль) и 2,3-дигидро-1H-инден-5-ола (II-44) (134 мг, 0,998 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (VIa-2), соединение (VIa-7) (выход 80,8 мг, 90%) получали в виде желтого твердого остатка из соединения (IV-113) (119 мг, 0,352 ммоль), 1,3 моль/л THF раствора iPrMgBr•LiCl (0,325 мл, 4,22 ммоль) и триизопропилбората (245 мкл, 1,06 ммоль).

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-326) (выход 36,0 мг, количественный) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-7) (50,0 мг, 0,195 ммоль) и 7-йодпиразоло[1,5-a]пиридина (VII-51) (39,7 мг, 0,163 ммоль).

[0753]

Пример 327. Получение 5-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-4-{[6-(трифторметил) пиридин-3-ил]окси}пиримидина (I-327) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-327) (выход 10,2 мг, 35%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-95) (30,0 мг, 0,0817 ммоль) и 2,3-дигидробензофуран-7-бороновой кислоты (V-35) (16,1 мг, 0,0981 ммоль).

[0754]

Пример 328. Получение 5-(4,5-дифтор-2-метоксифенил)-4-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиримидина (I-328) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-328) (выход 8,5 мг, 27%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-95) (30,0 мг, 0,0817 ммоль) и 4,5-дифтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-40) (18,4 мг, 0,0981 ммоль).

[0755]

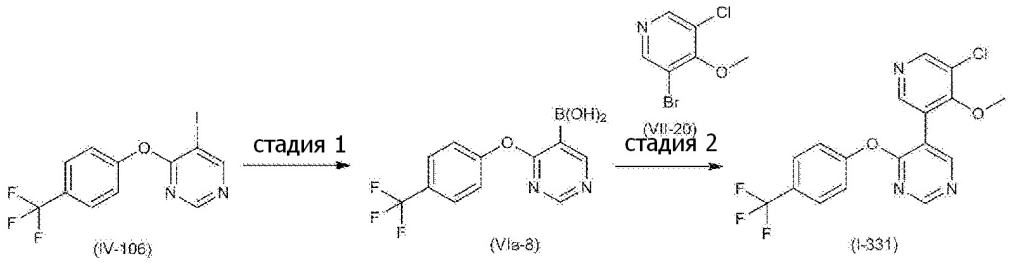
Пример 329. Получение 5-(2,4-дифтор-5-метоксифенил)-4-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиримидина (I-329) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-329) (выход 35,1 мг, 84%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-95) (40,0 мг, 0,109 ммоль) и 2,4-дифтор-5-метоксифенилбороновой кислоты (V-41) (26,6 мг, 0,142 ммоль).

[0756]

Пример 330Получение 5-(2-метоксипиридин-3-ил)-4-[4-(трифторметил)фенокси] пиримидина (I-330) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-330) (выход 26,5 мг, 90%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-106) (30,0 мг, 0,0838 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (18,8 мг, 0,123 ммоль).

[0757]

Пример 331. Получение 5-(5-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-4-[4-(трифторметил) фенокси]пиримидина (I-331)[0758]




[0759]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (VIa-2), соединение (VIa-8) (выход 107 мг, 69%) получали в виде бледно-желтого твердого остатка из соединения (IV-106) (200 мг, 0,515 ммоль), 1,3 моль/л THF раствора iPrMgBr•LiCl (504 мкл, 0,655 ммоль) и триизопропилбората (380 мкл, 1,64 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-331) (выход 6,3 мг, 7%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-8) (50,0

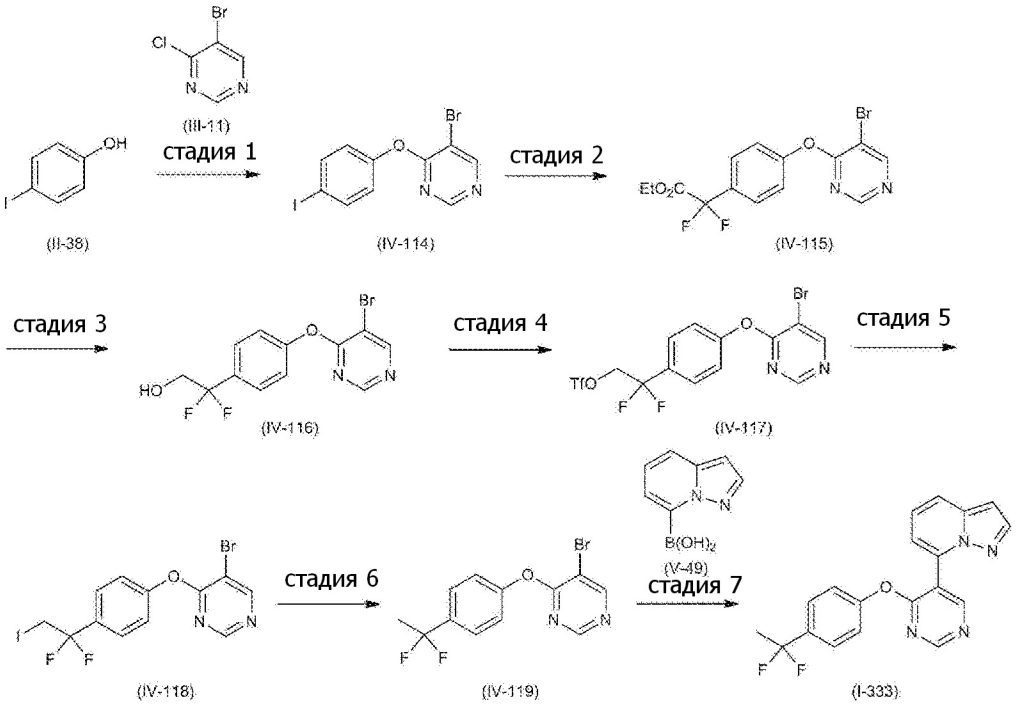
мг, 0,225 ммоль) и 3-бром-5-хлор-4-метоксипиридина (VII-20) (77,0 мг, 0,270 ммоль).

[0760]

Пример 332. Получение 7-{4-[4-(трифторметил)фенокси]пиримидин-5-ил}пиразоло[1,5-a]пиридина (I-332) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-332) (выход 1,30 г, 23%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VIa-8) (4,45 г, 15,7 ммоль) и 7-йодпиразоло[1,5-a]пиридина (VII-51) (3,82 г, 15,7 ммоль).

[0761]

Пример 333. Получение 7-{4-[4-(1,1-дифторэтил)фенокси]пиримидин-5-ил}пиразоло[1,5-a]пиридина (I-333)[0762]




[0763]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-114) (выход 15,5 г, 80%) получали из соединения (III-11) (10,0 г, 51,7 ммоль) и 4-йодфенола (II-38) (13,7 г, 62,0 ммоль).

Стадия 2

Соединение (IV-114) (15,0 г, 39,7 ммоль), этил 2-бром-2,2-дифторацетат (8,61 г, 39,7 ммоль) и медь (порошок, <75 мкм, 99,9%, 5,75 г, 91,0 ммоль) растворяли в DMSO (50 мл), и смесь перемешивали при 70°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли насыщенный водный раствор гидрофосфата калия, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-115).

Стадия 3

Соединение (IV-115) растворяли в THF (10 мл), добавляли при охлаждении на льду боргидрид натрия (1,21 г, 31,9 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при

пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-116) [выход 905 мг, 23% (2 стадии)].

Стадия 4

Соединение (IV-116) (900 мг, 2,72 ммоль) и пиридин (1,76 мл, 21,7 ммоль) растворяли в DCM (5,0 мл), добавляли при охлаждении на льду ангидрид трифторметансульфокислоты (1,84 мл, 10,9 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-117) (выход 682 мг, 54%).

Стадия 5

Соединение (IV-117) (682 мг, 1,47 ммоль) растворяли в ацетоне (3,0 мл), добавляли йодид натрия (1,10 г, 7,36 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-118) (выход 440 мг, 68%).

Стадия 6

Соединение (IV-118) (435 мг, 0,986 ммоль) растворяли в THF (0,40 мл), добавляли гидрид трибутилолова (1,32 мл, 4,93 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-119) (выход 265 мг, 85%) в виде бесцветного масла.

Стадия 7

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-333) (выход 13,0 мг, 23%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-119) (50,0 мг, 0,159 ммоль) и пиразоло[1,5-a]пиридин-7-бороновой кислоты (V-49) (51,4 мг, 0,317 ммоль).

[0764]

Пример 334. Получение 4-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-5-(2,4-дифтор-5-метоксифенил)пиримидина (I-334) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-334) (выход 41,2 мг, 86%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-100) (40,0 мг, 0,127 ммоль) и 2,4-дифтор-5-метоксифенилбороновой кислоты (V-41) (30,9 мг, 0,165 ммоль).

[0765]

Пример 335. Получение 4-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-5-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиримидина (I-335) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-335) (выход 39,1 мг, 77%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-100) (45,0 мг, 0,142 ммоль) и 2,3-дигидробензофуран-7-бороновой кислоты (V-35) (35,0 мг, 0,214 ммоль).

[0766]

Пример 336. Получение 4-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-5-(4,5-дифтор-2-метоксифенил)пиримидина (I-336) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-336) (выход 37,1 мг, 77%) получали в виде белого твердого

остатка из соединения (IV-100) (40,0 мг, 0,127 ммоль) и 4,5-дифтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-40) (30,9 мг, 0,165 ммоль).

[0767]

Справочный пример 337Получение 5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-пиримидин-2-амина (I-337) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-337) (выход 452 мг, 82%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-28) (500 мг, 1,87 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (341 мг, 2,25 ммоль).

[0768]

Пример 338. Получение 2-хлор-5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиримидина (I-338) Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-29), соединение (I-338) (выход 55,0 мг, 38%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (I-337) (136 мг, 0,462 ммоль), хлорида цинка (II) (107 мг, 0,786 ммоль) и нитрита натрия (54,2 мг, 0,786 ммоль).

[0769]

Пример 339. Получение N-бензил-5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-N-метилпиримидин-2-амина (I-339) Соединение (I-338) (23,0 мг, 0,0733 ммоль) растворяли в DMF (1 мл), добавляли N-метил-1-фенилметанамин (26,7 мг, 0,220 ммоль) и карбонат калия (50,7 мг, 0,367 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Добавляли воду, останавливая реакцию, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором и сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-339) (выход 15,6 мг, 53%) в виде бесцветного масла.

[0770]

Пример 340. Получение 5-{[3-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиридин-2-ил]окси}-N-этил-N-метилпиримидин-2-амина (I-340) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-340) (выход 21,3 мг, 99%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-31) (19,0 мг, 0,0615 ммоль) и 2,3-дигидробензофуран-7-бороновой кислоты (V-35) (15,1 мг, 0,0922 ммоль).

[0771]

Пример 341. Получение 2-[4-(трифторметил)фенокси]-3-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пиридина (I-341) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-341) (выход 10,1 мг, 31%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-39) (30,0 мг, 0,0943 ммоль) и пинаколового эфира 1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-бороновой кислоты (V-52) (26,7 мг, 0,113 ммоль).

[0772]

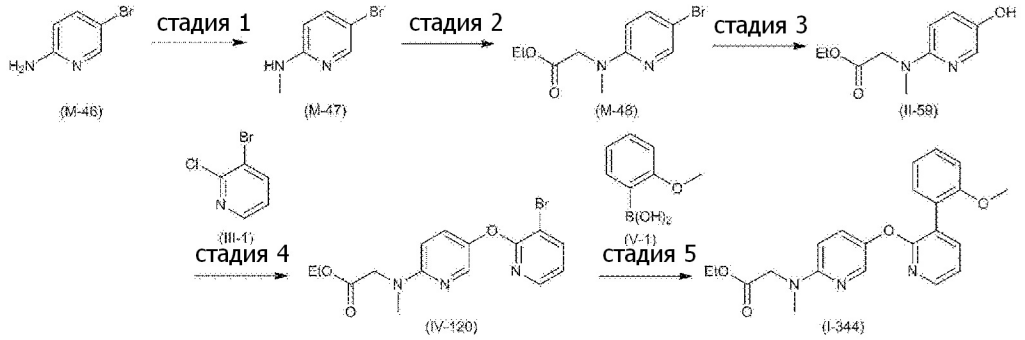
Пример 342. Получение 2,4-диметил-5-{2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил}тиазола (I-342) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-342) (выход 25,5 мг, 77%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-39) (30,0 мг, 0,0943 ммоль) и пинаколового эфира 2,4-диметилтиазол-5-бороновой кислоты (V-53) (27,1 мг, 0,113 ммоль).

[0773]

Пример 343. Получение 5-(2-{[6-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (I-343) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-343) (выход 21,5 мг, 58%) получали в виде бесцветного масла из 5-бром[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (VII-9) (28,7 мг, 0,145 ммоль) и соединения (VIa-3) (30,0 мг, 0,0968 ммоль).

[0774]

Пример 344. Получение этил 2-[(5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиридин-2-ил)(метил)амино]ацетата (I-344)[0775]




[0776]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-47), соединение (M-47) (выход 1,19 г, 22%) получали из 5-бромпиридин-2-амина (M-46) (5,00 г, 28,9 ммоль) и метилйодида (1,8 мл, 29 ммоль).

Стадия 2

Соединение (M-47) (1,19 г, 6,36 ммоль) растворяли в DMF (21 мл), добавляли гидрид натрия (229 мг, 9,54 ммоль), и смесь перемешивали при охлаждении на льду в течение 20 мин. Добавляли при охлаждении на льду этилбромацетат (1,4 мл, 13 ммоль), и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (M-48) (выход 644 мг, 37%).

Стадия 3

Соединение (M-48) (640 мг, 2,34 ммоль) растворяли в DMF (8,0 мл), последовательно добавляли бис(пинаколато)дибор (714 мг, 2,81 ммоль), ацетат калия (689 мг, 7,02 ммоль) и ацетат палладия (26,3 мг, 0,117 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Полученный в результате твердый остаток удаляли фильтрованием, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF (12 мл) и воде (12 мл), добавляли перборат натрия (1,30 г, 8,42 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов. Реакцию прерывали добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соляным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат=95:5 → 50:50), получая соединение (II-59) (выход 357 мг, 73%).

Стадия 4

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-120) (выход 82,0 мг, 13%) получали из соединения (III-1) (489 мг, 2,54 ммоль) и соединения (II-59) (356 мг, 1,69 ммоль).

Стадия 5

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-344) (выход 18,5 мг, 65%) получали в виде бледно-желтого твердого остатка из соединения (IV-120) (26,7 мг, 0,0729 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (14,5 мг, 0,0948 ммоль).

[0777]

Пример 345. Получение 2-[(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)окси]-3-(2-метоксифенил) пиридина (I-345) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-345) (выход 115 мг, количественный) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-66) (100 мг, 0,345 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (79,0 мг, 0,518 ммоль).

[0778]

Пример 346. Получение 2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}-3-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пиридина (I-346) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-346) (выход 21,2 мг, 39%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-1) (50,0 мг, 0,157 ммоль) и пинаколового эфира 1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-бороновой кислоты (V-52) (48,1 мг, 0,204 ммоль).

[0779]

Пример 347. Получение 2,2-дифтор-2-(5-{[2'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси} пиридин-2-ил)этанола (I-347) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-347) (выход 182 мг, 95%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-10) (176 мг, 0,555 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (127 мг, 0,833 ммоль).

[0780]

Пример 348. Получение 2-{[6-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]окси}-2'-метокси-3,3'-бипиридина (I-348) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-145), соединение (I-348) (выход 15,5 мг, 50%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-347) (30,0 мг, 0,834 ммоль) и метилйодида (5,7 мкл, 0,092 ммоль).

[0781]

Пример 349. Получение 2-{[6-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]окси}-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-349) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-349) (выход 32,5 мг, 60%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-24) (50,0 мг, 0,145 ммоль) и 4-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-28a) (26,6 мг, 0,174 ммоль).

[0782]

Пример 350. Получение 2-({6-[1,1-дифтор-2-(1H-пиразол-1-ил)этил]пиридин-3-ил} окси)-3-(2-метоксифенил)пиридина (I-350) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-146), соединение (I-350) (выход 35,6 мг, 85%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-80) (50,0 мг, 0,102 ммоль) и 1H-пиразола (69,4 мг, 1,02 ммоль).

[0783]

Пример 351. Получение 2-({6-[1,1-дифтор-2-(1H-имидазол-1-ил)этил]пиридин-3-ил} окси)-3-(2-метоксифенил)пиридина (I-351) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-146), соединение (I-351) (выход 33,1 мг, 79%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-80) (50,0 мг, 0,102 ммоль) и 1H-имидазола (69,4 мг, 1,02 ммоль).

[0784]

Справочный пример 352. Получение 5-{[2'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}

пиримидин-2-амина (I-352) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-352) (выход 560 мг, количественный) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-28) (500 мг, 1,87 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (372 мг, 2,43 ммоль).

[0785]

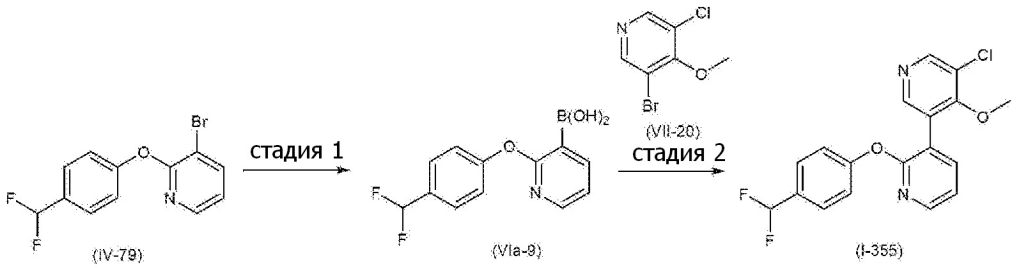
Пример 353. Получение 2-[(2-йодпиримидин-5-ил)окси]-2'-метокси-3,3'-бипиридина (I-353) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-191), соединение (I-353) (выход 263 мг, 67%) получали в виде бледно-желтого масла из соединения (I-352) (285 мг, 0,965 ммоль), изоамилнитрита (0,39 мл, 2,90 ммоль) и дийодметана (0,78 мл, 9,65 ммоль).

[0786]

Пример 354. Получение метил 2-[(5-{[2'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси} пиримидин-2-ил)(метил)амино]ацетата (I-354) Соединение (I-353) (50,0 мг, 0,123 ммоль) растворяли в DMA (1,0 мл), последовательно добавляли DIPEA (100 мкл, 0,581 ммоль) и метиловый эфир саркозина (30,0 мг, 0,215 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-354) (выход 35,0 мг, 75%) в виде бесцветного масла.

[0787]

Пример 355. Получение 5'-хлор-2-[4-(дифторметил)фенокси]-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-355)[0788]




[0789]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (VIa-6), соединение (VIa-9) (выход 442 мг, количественный) получали в виде бледно-желтого твердого остатка из соединения (IV-79) (500 мг, 1,67 ммоль), iPrMgBr•LiCl (1,3 моль/л THF раствор, 2,56 мл, 1,16 ммоль) и триизопропилбората (1,16 мл, 5,00 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-355) (выход 41,6 мг, 51%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-9) (71,5 мг, 0,270 ммоль) и соединения (VII-20) (50,0 мг, 0,225 ммоль).

[0790]

Пример 356. Получение 2-[4-(дифторметил)фенокси]-5'-фтор-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-356) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-356) (выход 54,1 мг, 80%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-9) (61,7 мг, 0,233 ммоль) и соединения (VII-34) (40,0 мг, 0,194 ммоль).

[0791]

Пример 357. Получение 4-(4-хлорфенокси)-5-(4-метоксипиридин-3-ил)пиримидина

(I-357) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-357) (выход 36,1 мг, 78%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-104) (48,9 мг, 0,147 ммоль) и 4-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-28a) (44,9 мг, 0,294 ммоль).

[0792]

Пример 358. Получение 7-{4-[4-(дифторметил)феноксипиримидин-5-ил}пиразоло [1,5-a]пиридина (I-358) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-358) (выход 46,0 мг, 95%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-108) (50,0 мг, 0,144 ммоль) и пиразоло[1,5-a]пиридин-7-бороновой кислоты (V-49) (58,2 мг, 0,359 ммоль).

[0793]

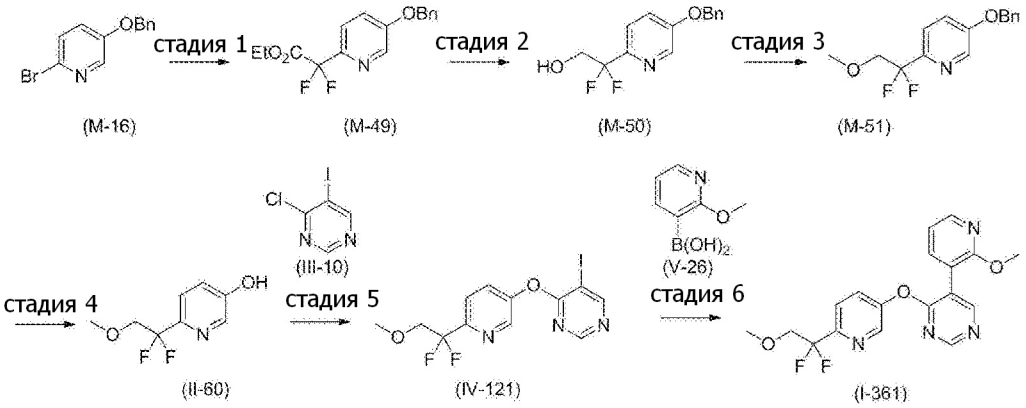
Пример 359. Получение 4-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-5-(4-фтор-2-метоксифенил)пиримидина (I-359) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-359) (выход 21,5 мг, 42%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-100) (45,0 мг, 0,142 ммоль) и 4-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-12) (36,3 мг, 0,214 ммоль).

[0794]

Пример 360. Получение 4-{[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]окси}-5-(5-фтор-2-метоксифенил)пиримидина (I-360) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-360) (выход 48,8 мг, 95%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-100) (45,0 мг, 0,142 ммоль) и 5-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-11) (36,3 мг, 0,214 ммоль).

[0795]

Пример 361. Получение 4-{[6-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]окси}-5-(2-метоксипиридин-3-ил)пиримидина (I-361)[0796]




[0797]

Стадия 1

Соединение (M-16) (14,1 г, 53,4 ммоль) и этилбромдифторацетат (10 мл, 80 ммоль) растворяли в DMSO (76 мл), добавляли медь (порошок, <75 мкм, 99,9%, 7,80 г, 123 ммоль), и смесь перемешивали при 90°C в течение 13 часов. Реакционную смесь охлаждали, и разбавляли изопропилацетатом, добавляли насыщенный раствор дигидрофосфата калия, и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат), получая соединение (M-49) (выход 12,3 г, 75%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2

Соединение (M-49) (12,3 г, 40,0 ммоль) растворяли в метаноле (80 мл), добавляли при охлаждении на льду боргидрид натрия (4,64 г, 120 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь перемешивали в течение 1 часа и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат), получая соединение (M-50) (выход 10,8 г, 99%) в виде бесцветного масла.

Стадия 3

Соединение (M-50) (10,8 г, 40,0 ммоль) растворяли в DMF (133 мл), последовательно добавляли при охлаждении на льду 50% гидрид натрия (2,11 г, 44,0 ммоль) и метилйодид (2,8 мл, 44 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (M-51) (выход 11,2 г, количественный) в виде бесцветного масла.

Стадия 4

Соединение (M-51) (11,2 г, 40,1 ммоль) растворяли в метаноле (134 мл), добавляли 20% гидроксид палладия на угле (1,12 г, 10 вес/вес%), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, и растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (II-60) (выход 11,2 г, количественный) в виде бесцветного масла.

Стадия 5

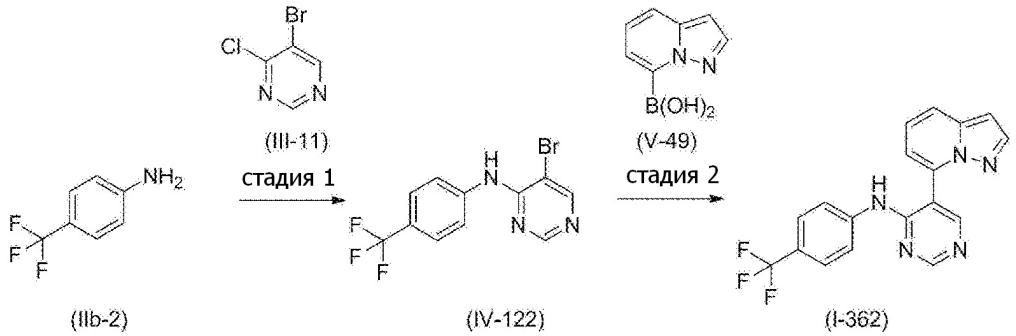
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-121) (выход 134 мг, 17%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-10) (500 мг, 2,08 ммоль) и соединения (II-60) (375 мг, 1,98 ммоль).

Стадия 6

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-361) (выход 10,6 мг, 37%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-121) (30,0 мг, 0,0763 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (14,0 мг, 0,0915 ммоль).

[0798]

Пример 362. Получение 5-(пиразоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил] пиримидин-4-амина (I-362)[0799]




[0800]

Стадия 1

Соединение (III-11) (120 мг, 0,620 ммоль) и соединение (IIb-2) (150 мг, 0,931 ммоль)

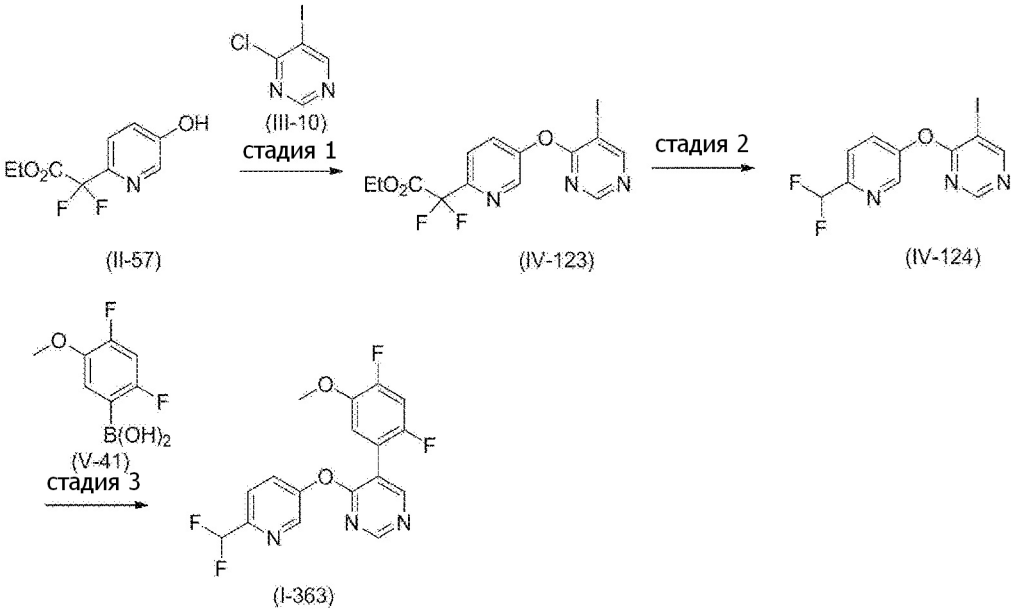
растворяли в NMP (2,0 мл), добавляли моногидрат п-толуолсульфокислоты (118 мг, 0,620 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-122) (выход 100 мг, 51%).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-362) (выход 49,0 мг, 73%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-122) (60,0 мг, 0,189 ммоль) и пиразоло[1,5-a]пиридин-7-бороновой кислоты (V-49) (61,1 мг, 0,377 ммоль).

[0801]

Пример 363. Получение 5-(2,4-дифтор-5-метоксифенил)-4-{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиримидина (I-363)[0802]




[0803]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-123) (выход 6,10 г, 69%) получали в виде бледно-желтого твердого остатка из соединения (II-57) (5,00 г, 23,0 ммоль) и соединения (III-10) (5,03 г, 20,9 ммоль).

Стадия 2

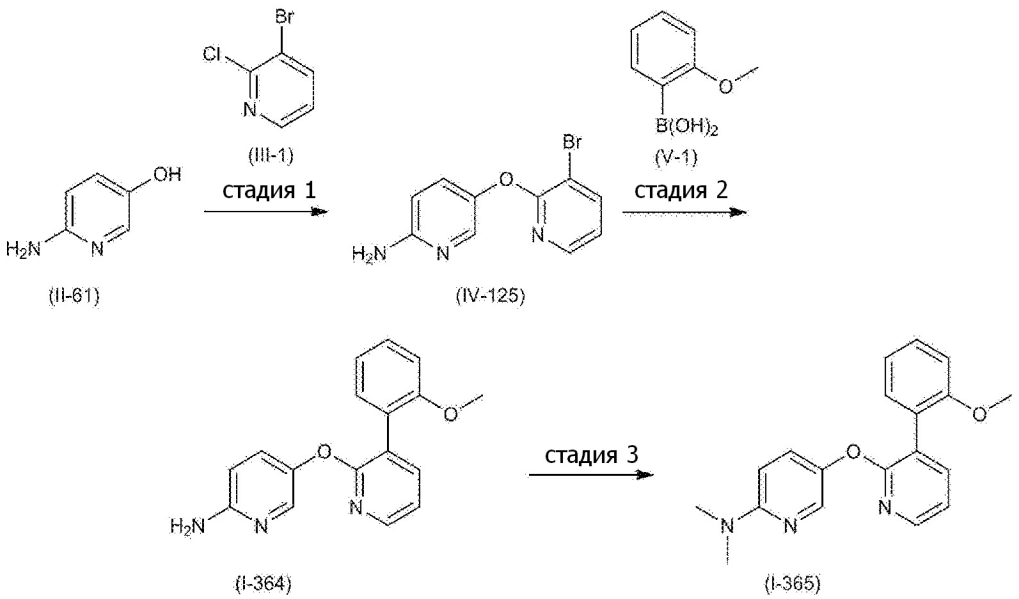
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-17), соединение (IV-124) (выход 301 мг, 36%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-123) (1,00 г, 2,37 ммоль) и гексагидрата хлорида магния (241 мг, 1,19 ммоль).

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-363) (выход 33,9 мг, 81%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-124) (40,0 мг, 0,115 ммоль) и 2,4-дифтор-5-метоксифенилбороновой кислоты (V-41) (25,8 мг, 0,138 ммоль).

[0804]

Пример 365. Получение 5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-N,N-диметилпиримидин-2-амина (I-365)[0805]




[0806]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-125) (выход 262 мг, 95%) получали в виде бледно-коричневого масла из соединения (III-1) (200 мг, 1,04 ммоль) и 2-аминопиридин-5-ола (II-61) (137 мг, 1,25 ммоль).

Стадия 2

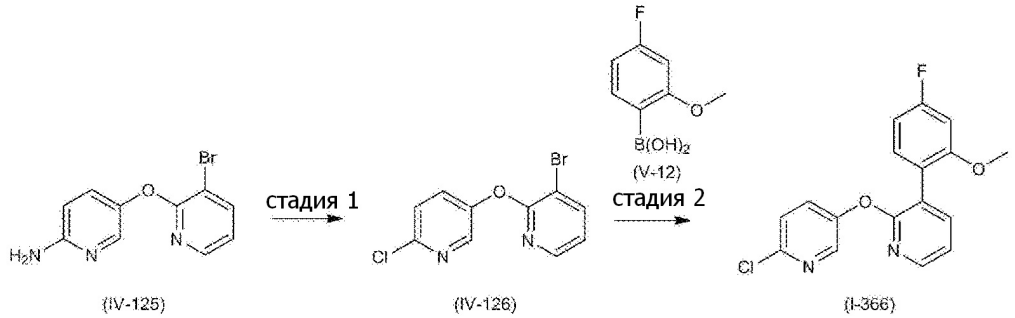
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-364) (выход 210 мг, 73%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-125) (260 мг, 0,977 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (223 мг, 1,47 ммоль).

Стадия 3

Соединение (I-364) (20,0 мг, 0,0628 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1,0 мл), добавляли при охлаждении на льду формалин (56 мкл, 0,68 ммоль) и натрия триацетоксиборгидрид (43,4 мг, 0,205 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-365) (выход 7,0 мг, 32%) в виде желтого твердого остатка.

[0807]

Пример 366. Получение 2-[(6-хлорпиридин-3-ил)окси]-[3-(4-фтор-2-метоксифенил) пиридина (I-366)[0808]




[0809]

Стадия 1

Соединение (IV-125) (500 мг, 1,88 ммоль) растворяли в DCM (4,0 мл), добавляли 6

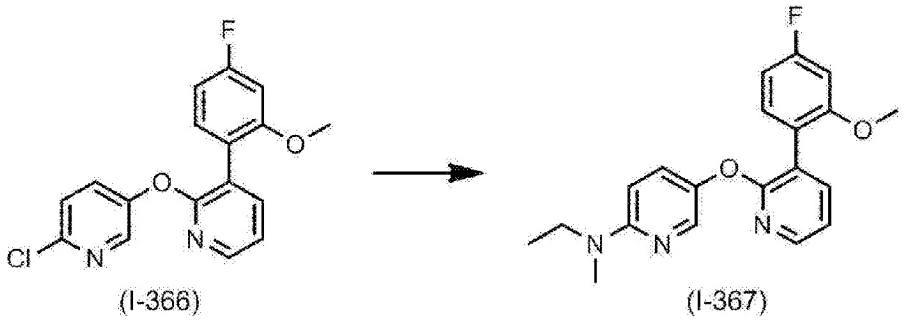
моль/л хлористоводородную кислоту (407 мкл, 24,4 ммоль), и добавляли при охлаждении на льду хлорид цинка (II) (512 мг, 3,76 ммоль). Смесь перемешивали при охлаждении на льду в течение 30 мин. Дополнительно добавляли нитрит натрия (259 мг, 3,76 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 41 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая соединение (IV-126) (выход 250 мг, 47%).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-366) (выход 115 мг, 86%) получали в виде масла из соединения (IV-126) (115 мг, 0,403 ммоль) и 4-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-12) (75,0 мг, 0,444 ммоль).

[0810]

Пример 367. Получение N-этил-5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-N-метилпиридин-2-амина (I-367)[0811]




[0812]

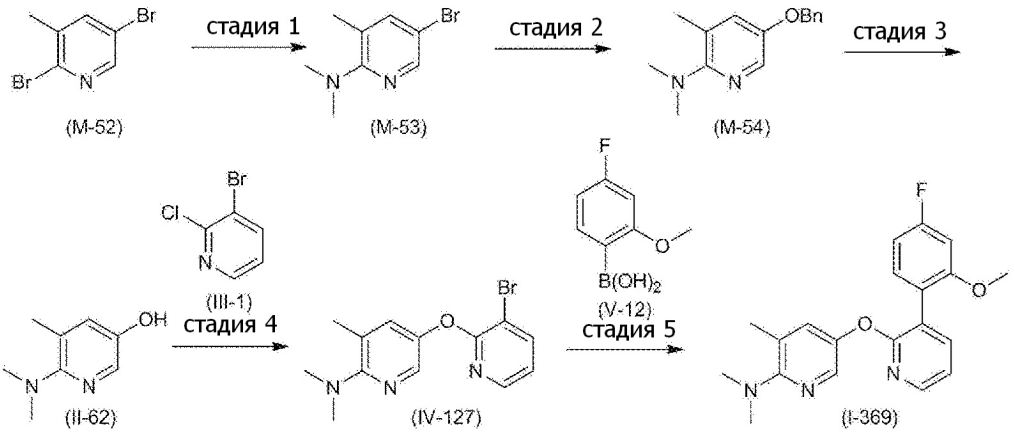
Соединение (I-366) (50,0 мг, 0,151 ммоль) растворяли в толуоле, добавляли N-метилэтанамин (17,9 мг, 0,302 ммоль), трет-бутоксид натрия (29,1 мг, 0,302 ммоль), BINAP (9,4 мг, 0,0015 ммоль) и Pd2(dba)3 (6,9 мг, 0,0076 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая соединение (I-367) (выход 33,9 мг, 64%) в виде масла.

[0813]

Пример 368. Получение 5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-N-метил-N-пропилпиридин-2-амина (I-368) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-367), соединение (I-368) (выход 22,6 мг, 51%) получали в виде масла из соединения (I-366) (39,7 мг, 0,120 ммоль) и N-метил-N-пропиламина (24,1 мкл, 17,6 ммоль).

[0814]

Пример 369. Получение 5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-N,N,3-триметилпиримидин-2-амина (I-369)[0815]




[0816]

Стадия 1

Соединение (M-52) (1,00 г, 3,99 ммоль) растворяли в водном растворе диметиламина (6,0 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 150°C в течение 1 часа. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=100:0 → 80:20), получая соединение (M-53) (выход 843 мг, 98%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2

Соединение (M-53) (842 мг, 3,91 ммоль) растворяли в бензиловом спирте (4,1 мл), последовательно добавляли йодид меди (74,5 мг, 0,391 ммоль), 1,10-фенантролин (141 мг, 0,782 ммоль) и карбонат цезия (2,55 г, 7,82 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 23 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=95:5 → 80:20), получая соединение (M-54).

Стадия 3

Соединение (M-54) растворяли в этаноле (30 мл), добавляли 10% Pd/C (350 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=80:20 → 10:90), получая соединение (II-62) [выход 344 мг, 58% (2 стадии)] в виде белого твердого остатка.

Стадия 4

Соединение (II-62) (344 мг, 2,26 ммоль) и соединение (III-1) (652 мг, 3,39 ммоль) растворяли в DMSO (4,5 мл), добавляли карбонат цезия (1,47 г, 4,52 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=97:3 → 75:25), получая соединение (IV-127) (выход 708 мг, количественный) в виде бесцветного масла.

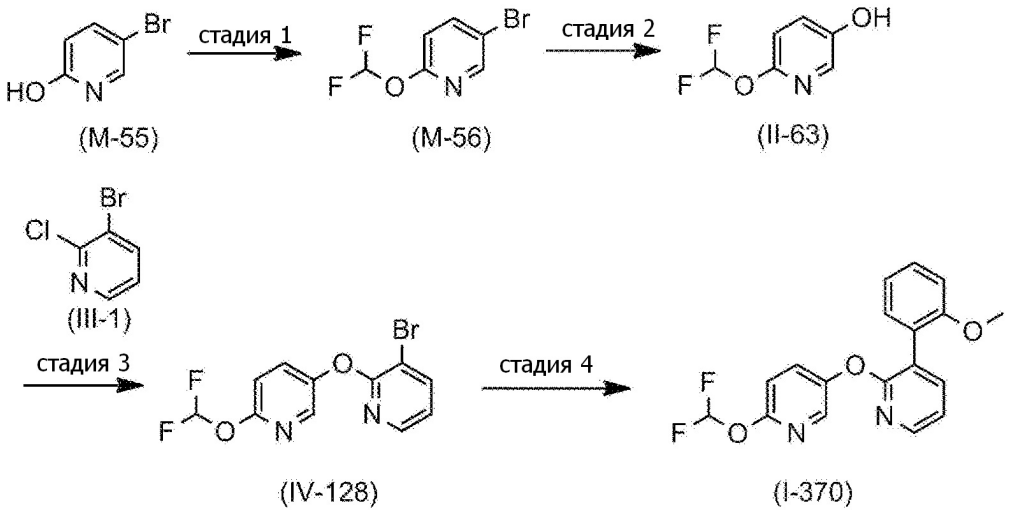
Стадия 5

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-369)

(выход 43,8 мг, 77%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-127) (50,0 мг, 0,162 ммоль) и 4-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (V-12) (35,9 мг, 0,211 ммоль).

[0817]

Пример 370. Получение 2-{[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]окси}-3-(2-метоксифенил) пиридина (I-370)[0818]




[0819]

Стадия 1

Соединение (M-55) (1,00 г, 5,75 ммоль) растворяли в ацетонитриле (100 мл), добавляли гидрид натрия (303 мг, 6,33 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Дополнительно добавляли 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (1,13 г, 6,33 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, ацетонитрил упаривали при пониженном давлении, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат= 100:0 → 90:10), получая соединение (M-56) (выход 810 мг, 63%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2

Соединение (M-56) (800 мг, 3,57 ммоль) растворяли в THF (5,0 мл), добавляли i-PrMgCl•LiCl (1,3 моль/л THF раствор, 4,0 мл, 5,2 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли триизопропил борат (1,5 мл, 6,5 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли 1 моль/л водный раствор гидроксида натрия (5,0 мл) и пероксид водорода (5,0 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли 2 моль/л хлористоводородную кислоту, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат= 100:0 → 70:30), получая соединение (II-63) (выход 216 мг, 38%) в виде бесцветного масла.

Стадия 3

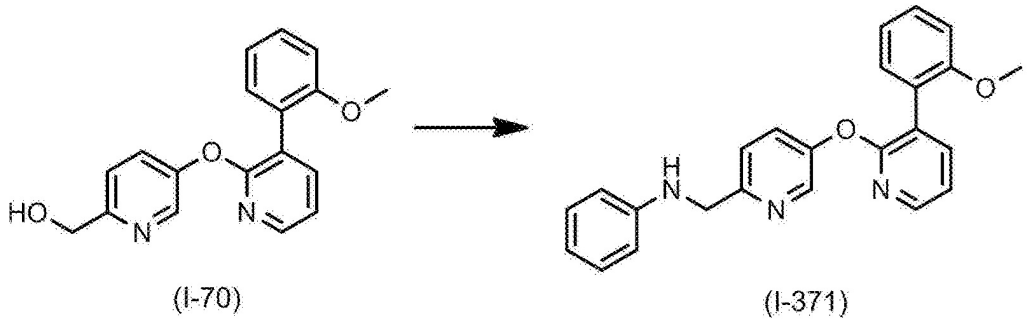
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-128) (выход 70,2 мг, 18%) получали в виде бесцветного масла из соединения (II-63) (200 мг, 1,24 ммоль) и соединения (III-1) (239 мг, 1,24 ммоль).

Стадия 4

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-370) (выход 5,1 мг, 23%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-128) (20,0 мг, 0,0631 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (14,4 мг, 0,0946 ммоль).

[0820]

Пример 371. Получение N-[(5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиридин-2-ил)метил]анилина (I-371)[0821]



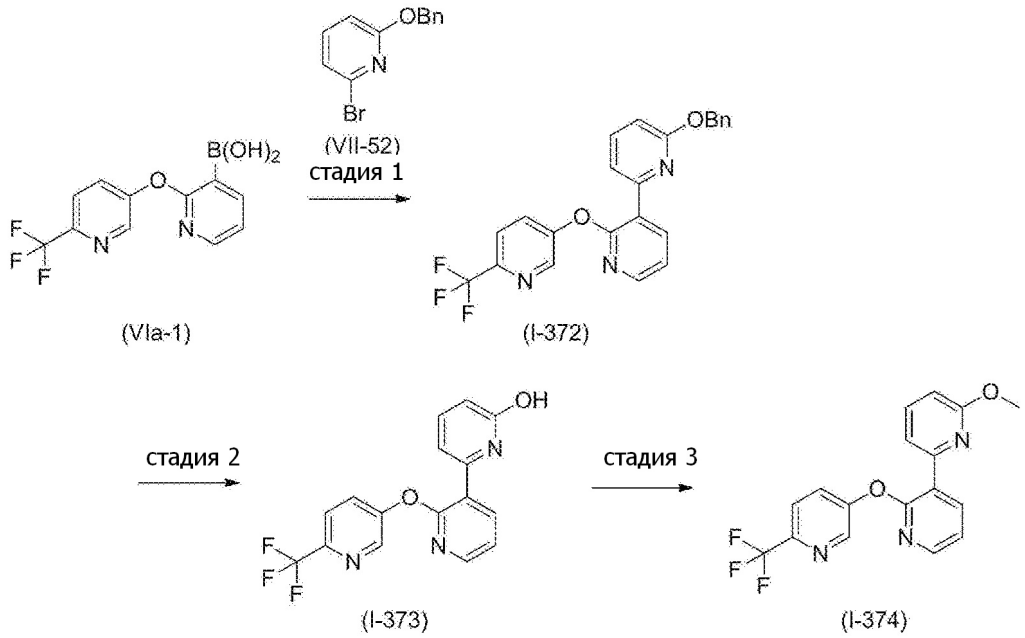

(I-70) (I-371)

[0822]

Соединение (I-70) (30 мг, 0,097 ммоль) растворяли в DCM (0,60 мл), добавляли при охлаждении на льду TEA (50 мкл, 0,39 ммоль) и метансульфонилхлорид (10 мкл, 0,13 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли анилин (20 мкл, 0,22 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан: этилацетат=100:0 → 50:50), получая соединение (I-371) (выход 11,1 мг, 30%) в виде бесцветного масла.

[0823]

Пример 374. Получение 6-метокси-2'-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}-2,3'-бипиридина (I-374)[0824]




[0825]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-372) (выход 198 мг, 62%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VII-52) (200 мг, 0,757 ммоль) и соединения (VIa-1) (279 мг, 0,984 ммоль).

Стадия 2

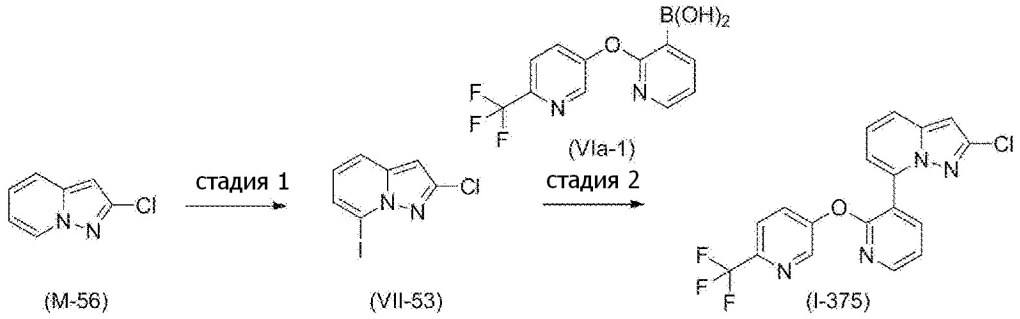
Соединение (I-372) (182 мг, 0,429 ммоль) растворяли в метаноле (2,0 мл) и THF (8,0 мл), добавляли 20% Pd(OH)2/C (18,2 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода, применяя баллон, при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, и промывали этилацетатом. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, хлороформ:метанол=100:0 → 95:5), получая соединение (I-373) (выход 143 мг, количественный) в виде белого твердого остатка.

Стадия 3

Соединение (I-373) (27,7 мг, 0,0831 ммоль) растворяли в DMF (1,0 мл), последовательно добавляли карбонат калия (10,3 мг, 0,166 ммоль) и метилйодид (7,8 мкл, 0,13 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=95:5 → 40:40), получая соединение (I-374) (выход 9,1 мг, 32%) в виде бесцветного масла.

[0826]

Пример 375. Получение 2-хлор-7-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (I-375)[0827]




[0828]

Стадия 1

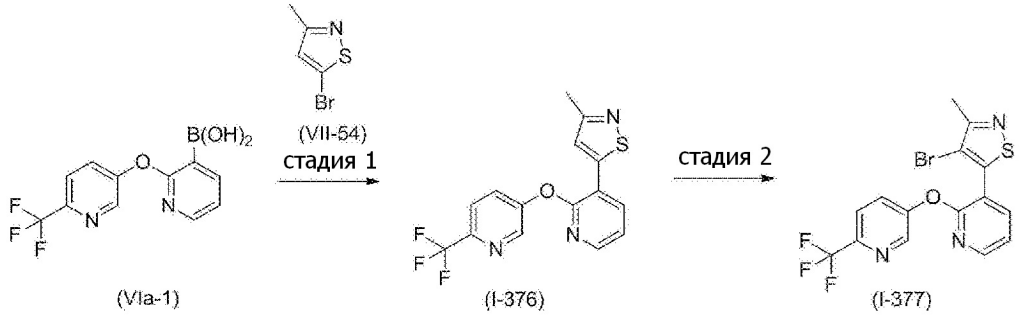
К раствору соединения (M-56) (200 мг, 1,31 ммоль) в THF (2,6 мл) добавляли н-бутиллитий (1,6 моль/л н-гексановый раствор, 0,98 мл, 1,6 ммоль) при -78°C, и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 1,2-дийодэтан (443 мг, 1,57 ммоль) при -78°C, и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем, смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, добавляли к реакционной смеси насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат= 97:3 → 80:20), получая соединение (VII-53) (выход 258 мг, 71%) в виде бежевого твердого остатка.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-375) (выход 12,6 мг, 18%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VII-53) (50,0 мг, 0,180 ммоль) и соединения (VIa-1) (56,1 мг, 0,198 ммоль).

[0829]

Пример 377. Получение 4-бром-3-метил-5-(2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)изотиазола (I-377)[0830]




[0831]

Стадия 1

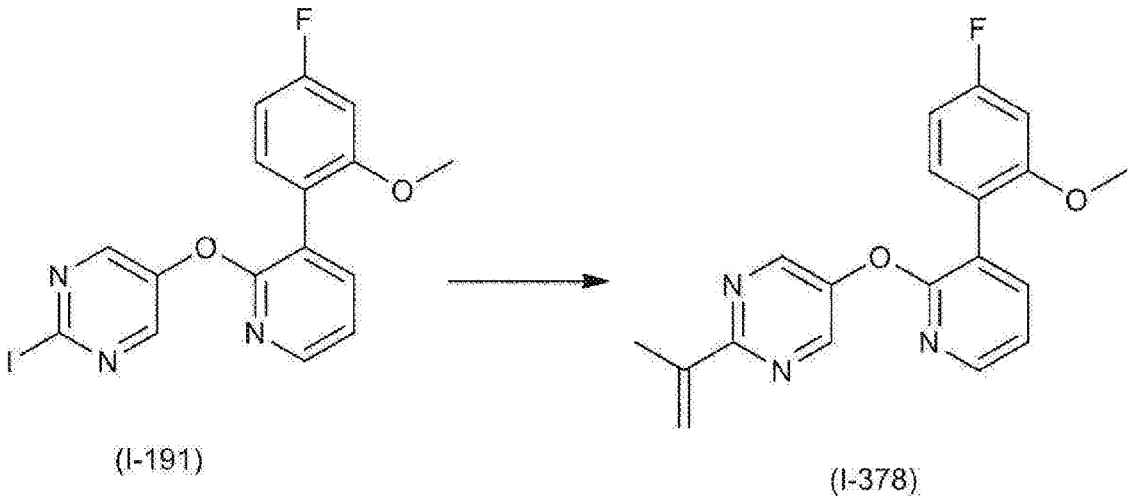
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-376) (выход 7,7 мг, 13%) получали в виде белого твердого остатка из 5-бром-3-метилизотиазола (VII-54) (47,0 мг, 0,264 ммоль) и соединения (VIa-1) (50,0 мг, 0,176 ммоль).

Стадия 2

Соединение (I-376) (30,0 мг, 0,0890 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (1,0 мл), добавляли бром (5,5 мкл, 0,11 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-377) (выход 13,0 мг, 35%) в виде белого твердого остатка.

[0832]

Пример 378. Получение 5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-2-(проп-1-ен-2-ил)пиримидина (I-378)[0833]



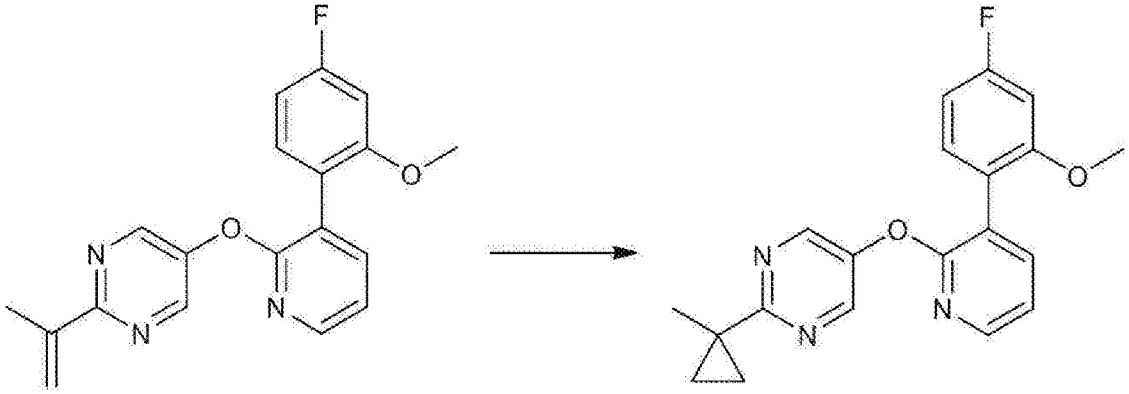

[0834]

Соединение (I-191) (100 мг, 0,236 ммоль), пинаколовый эфир изопропенилбороновой кислоты (67 мкл, 0,35 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (8,4 мг, 0,012 ммоль) и карбонат цезия (154 мг, 0,472 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,0 мл) и воде (0,20 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Последовательно добавляли к реакционной смеси пинаколовый эфир

изопропенилбороновой кислоты (44 мкл, 0,24 ммоль) и карбонат цезия (76,9 мг, 0,236 ммоль), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=95:5 → 70:30), получая соединение (I-378) (выход 61,4 мг, 77%) в виде бледно-желтого масла.

[0835]

Пример 379. Получение 5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}-2-(1-метилциклопропил)пиримидина (I-379)[0836]




(I-378) (I-379)

[0837]

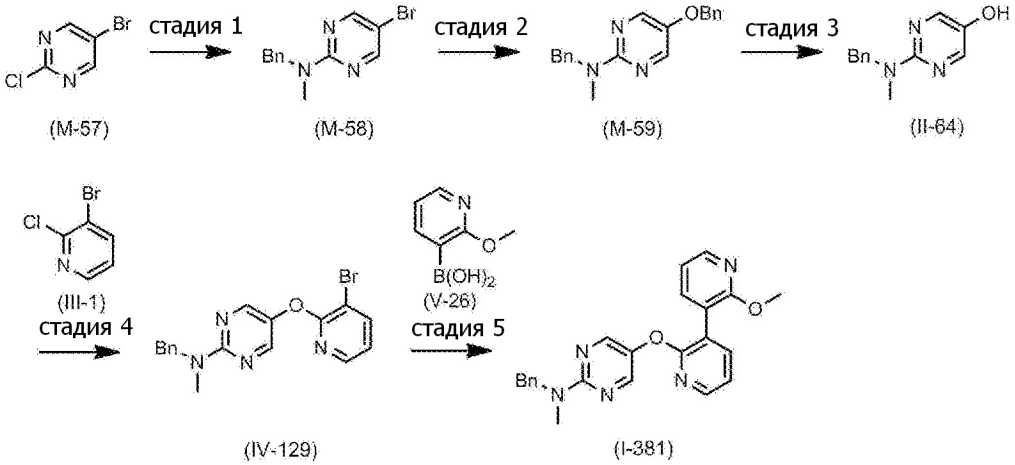
Йодид триметилоксосульфония (76,4 мг, 0,347 ммоль) растворяли в THF (0,40 мл) и DMSO (0,60 мл), добавляли трет-бутоксид калия (38,9 мг, 0,347 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем, к реакционной смеси добавляли раствор соединения (I-378) (77,9 мг, 0,231 ммоль) в THF (0,60 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем, смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=100:0 → 85:15), получая соединение (I-379) (выход 28,7 мг, 35%) в виде белого твердого остатка.

[0838]

Пример 380. Получение 2-(бензилокси)-5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси} пиримидина (I-380) Бензиловый спирт (63,0 мкл, 0,606 ммоль) растворяли в DMF (1,0 мл), добавляли 60% гидрид натрия (24,2 мг, 0,606 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли соединение (I-338) (19,0 мг, 0,061 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая соединение (I-380) (выход 13,2 мг, 57%) в виде масла.

[0839]

Пример 381. Получение N-бензил-5-{[2'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}-N-метилпиримидин-2-амина (I-381)[0840]




[0841]

Стадия 1

5-Бром-2-хлорпиримидин (M-57) (5,00 г, 25,8 ммоль) растворяли в IPA (10 мл), добавляли DIPEA (10 мл) и бензилметиламин (4,50 мл, 34,9 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакцию раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат=100:0 → 90:10), получая N-бензил-5-бром-N-метилпиримидин-2-амин (M-58) (выход 7,15 г, 99%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (M-53), соединение (M-59) (выход 980 мг, 89%) получали в виде желтого масла из соединения (M-58) (1,00 г, 3,60 ммоль).

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (M-54), соединение (II-64) (выход 340 мг, 49%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (M-59) (980 мг, 3,21 ммоль).

Стадия 4

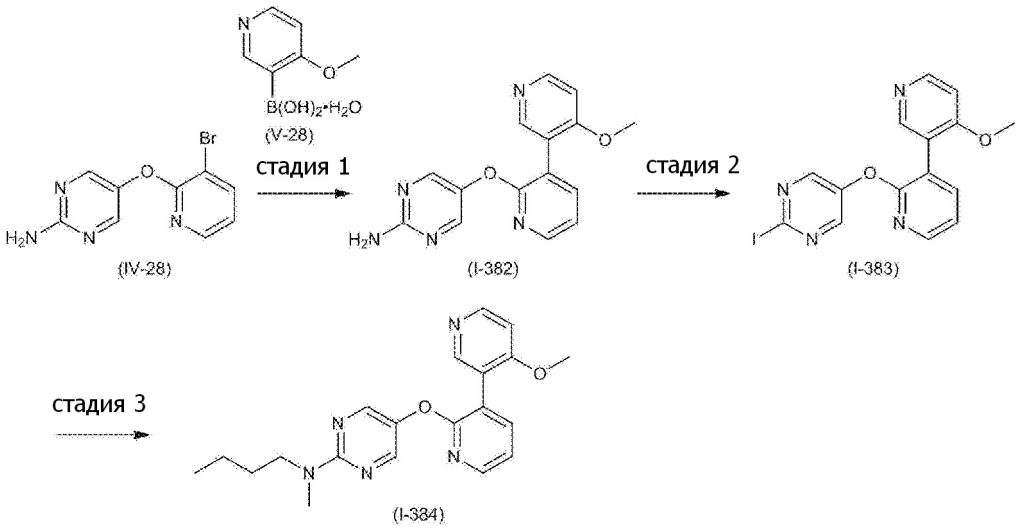
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-129) (выход 580 мг, 99%) получали в виде желтого масла из соединения (III-1) (310 мг, 1,61 ммоль) и соединения (II-64) (340 мг, 1,58 ммоль).

Стадия 5

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-381) (выход 600 мг, 96%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-129) (580 мг, 1,56 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (300 мг, 1,96 ммоль).

[0842]

Пример 384. Получение N-бутил-5-{[4'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}-N-метилпиримидин-2-амина (I-384)[0843]




[0844]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-382) (выход 626 мг, 57%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-28) (1,00 г, 3,74 ммоль) и моногидрата 4-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-28) (858 мг, 5,61 ммоль).

Стадия 2

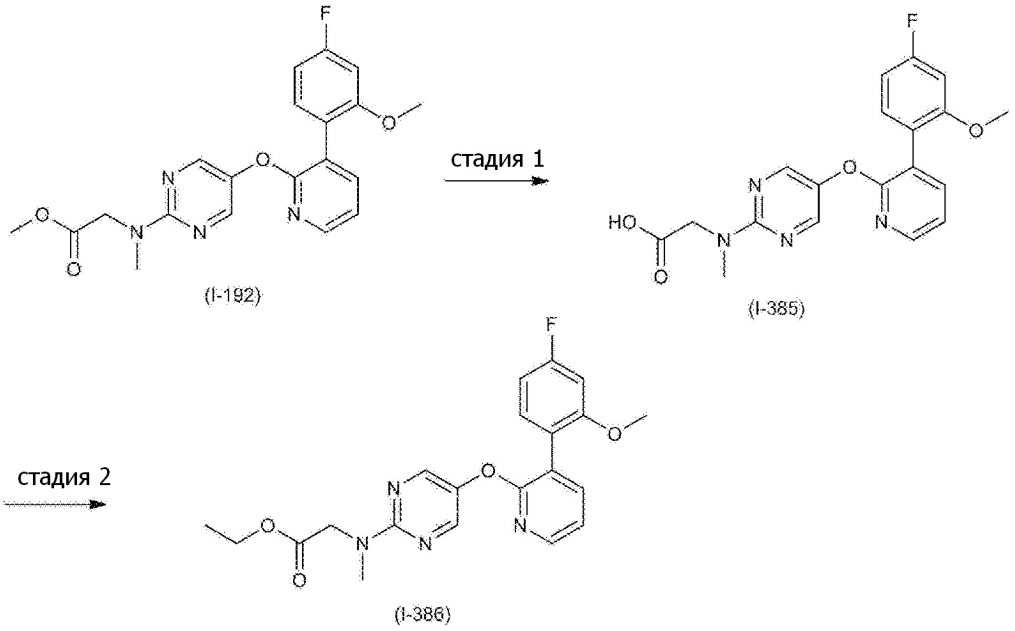
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-191), соединение (I-383) (выход 396 мг, 46%) получали из соединения (I-382) (626 мг, 2,12 ммоль).

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-30), соединение (I-384) (выход 41,2 мг, 46%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-383) (100 мг, 0,246 ммоль) и N-метилбутиламина (0,29 мл, 2,5 ммоль).

[0845]

Пример 386. Получение этил 2-[(5-{[3-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиримидин-2-ил)(метил)амино]ацетата (I-386)[0846]




[0847]

Стадия 1

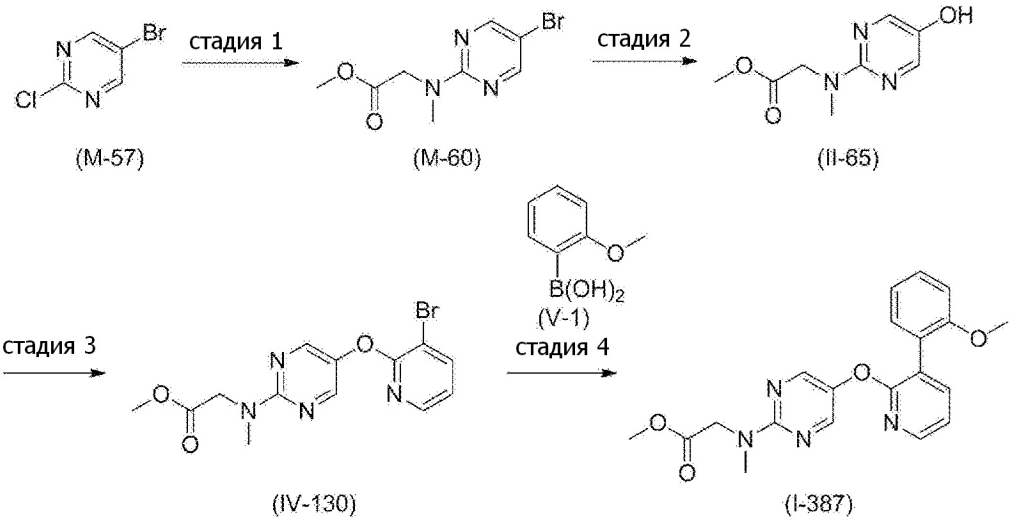
Соединение (I-192) (100 мг, 0,251 ммоль) растворяли в THF (1,5 мл) и метаноле (1,5 мл), добавляли 4 моль/л водный раствор гидроксида натрия (0,75 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 1 моль/л хлористоводородную кислоту, и смесь промывали этилацетатом. Водный слой нейтрализовали 4 моль/л водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (I-385) (выход 93,0 мг, 96%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

Соединение (I-385) (30,0 мг, 0,0780 ммоль) растворяли в этаноле (1,0 мл), добавляли тионилхлорид (0,20 мл), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (I-386) (выход 18,0 мг, 57%) в виде бесцветного масла.

[0848]

Пример 387. Получение метил 2-[(5-{[3-(2-метоксифенил)пиридин-2-ил]окси}пиримидин-2-ил)(метил)амино]ацетата (I-387)[0849]




[0850]

Стадия 1

Соединение (M-57) (30,0 г, 155 ммоль) и метиловый эфир саркозина (27,6 г, 310 ммоль) растворяли в DMF (155 мл), добавляли TEA (43 мл, 310 ммоль), и смесь кипятили с обратным холодильником при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, останавливая реакцию, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, и сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (M-60) (выход 36,6 г, 91%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2

Соединение (M-60) (36,6 г, 141 ммоль) растворяли в DMF (140 мл), добавляли бис(пинаколато)дибор (39,4 г, 155 ммоль), карбонат цезия (91,9 г, 282 ммоль) и ацетат палладия (1,58 г, 7,05 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Твердый остаток удаляли фильтрованием, добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой

и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF (12 мл) и воде (12 мл), добавляли перборат натрия (23,0 г, 282 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, останавливая реакцию, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соляным раствором, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат), получая соединение (II-65) (выход 27,7 г, количественный) в виде белого твердого остатка.

Стадия 3

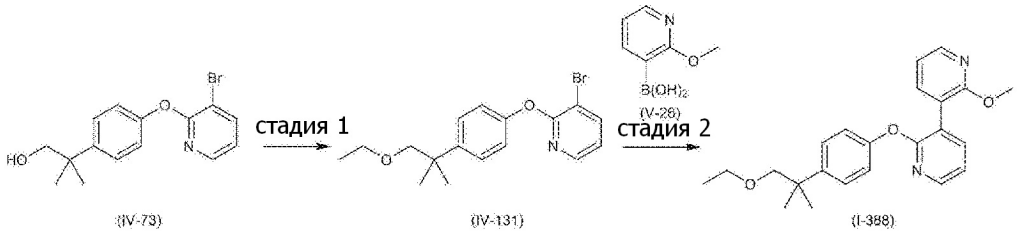
Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-130) (выход 22,3 г, 45%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (III-1) (26,9 г, 140 ммоль) и соединения (II-65) (27,7 г, 140 ммоль).

Стадия 4

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-387) (выход 43,9 мг, количественный) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-130) (40,0 мг, 0,113 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (25,8 мг, 0,170 ммоль).

[0851]

Пример 388. Получение 2-[4-(1-этокси-2-метилпропан-2-ил)фенокси]-2'-метокси-3,3'-бипиридина (I-388)[0852]




[0853]

Стадия 1

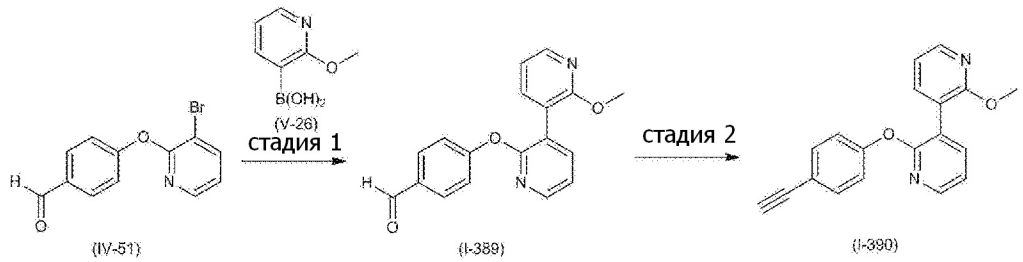
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-145), соединение (IV-131) (выход 83,5 мг, 38%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-73) (200 мг, 0,621 ммоль) и этилбромида (70 мкл, 0,93 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-388) (выход 27,3 мг, 94%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-131) (27,7 мг, 0,0771 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (17,7 мг, 0,116 ммоль).

[0854]

Пример 390. Получение 2-(4-этинилфенокси)-2'-метокси-3,3'-бипиридина (I-390)[0855]



[0856]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-389) (выход 1,45 г, 88%) получали в виде бледно-желтого твердого остатка из соединения (IV-51) (1,50 г, 5,39 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (1,07 г, 7,01 ммоль).

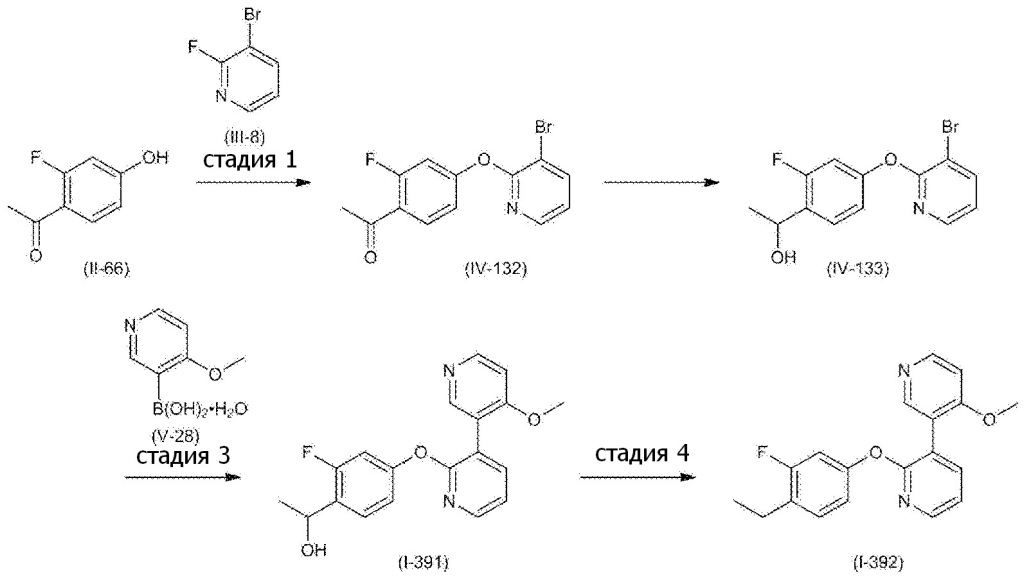
Стадия 2

Соединение (I-389) (1,00 г, 3,26 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), последовательно добавляли карбонат калия (901 мг, 6,52 ммоль) и реагент Охира-Бестмана (0,73 мл, 4,9 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=97:3 → 75:25), получая соединение (I-390) (выход 727 мг, 74%) в виде бледно-желтого масла.

[0857]

Пример 392. Получение 2-(4-этил-3-фторфенокси)-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-392)

[0858]




[0859]

Стадия 1

Соединение (III-8) (571 мг, 3,24 ммоль) и 2-фтор-4-гидроксиацетофенон (II-66) (500 мг, 3,24 ммоль) растворяли в NMP (5,0 мл), добавляли карбонат цезия (1,27 г, 3,89 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат=0:100 → 80:20), получая соединение (IV-132) (выход 715 мг, 71%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2

К раствору соединения (IV-132) (500 мг, 1,61 ммоль) в THF (4,0 мл) и метаноле (4,0 мл) добавляли боргидрид натрия (60,9 мг, 1,61 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией

на силикагеле (н-гексан:этилацетат=0:100 → 50:50), получая соединение (IV-133) (выход 488 мг, 97%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-127), соединение (I-391) (выход 249 мг, 57%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-133) (400 мг, 1,28 ммоль) и моногидрата 4-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-28) (294 мг, 1,92 ммоль).

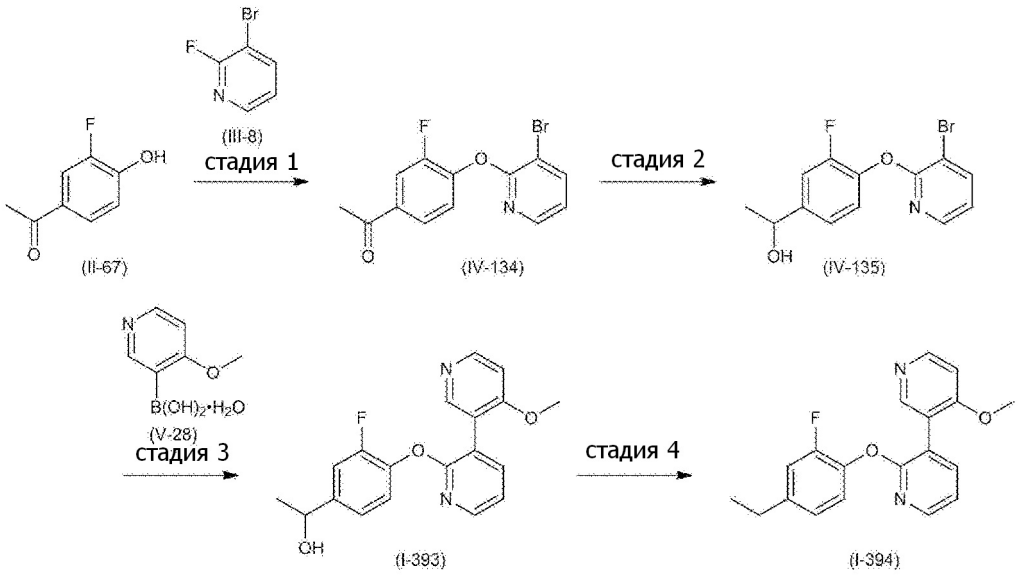
Стадия 4

Соединение (I-391) (30,0 мг, 0,0881 ммоль) растворяли в TFA (1,0 мл), добавляли триэтилсилан (1,0 мл, 6,3 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=0:100 → 30:70), получая соединение (I-392) (выход 14,6 мг, 51%) в виде бесцветного масла.

[0860]

Пример 394. Получение 2-(4-этил-2-фторфенокси)-4'-метокси-3,3'-бипиридина (I-394)

[0861]




[0862]

Стадия 1

Соединение (III-8) (500 мг, 2,84 ммоль), 3-фтор-4-гидроксиацетофенон (II-67) (876 мг, 5,68 ммоль) и карбонат цезия (1,85 г, 5,68 ммоль) растворяли в NMP (5 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 1 моль/л водный раствор гидроксида натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом/н-гексаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (IV-134) (выход 465 мг, 53%).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-133), соединение (IV-135) (выход 438 мг, 95%) получали из соединения (IV-134) (460 мг, 1,48 ммоль).

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-127), соединение (I-393) (выход 271 мг, 57%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-135) (438 мг, 1,40 ммоль) и моногидрата 4-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-

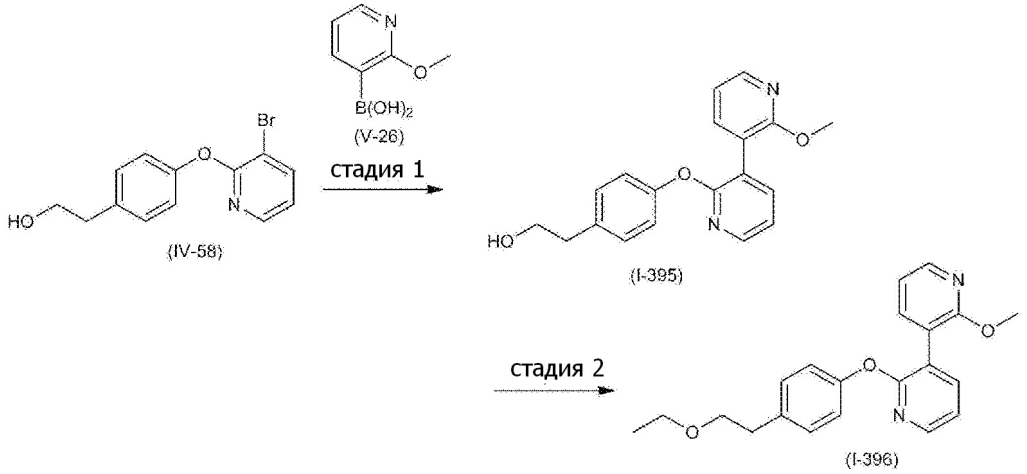
28) (322 мг, 2,11 ммоль).

Стадия 4

Соединение (I-393) (50,0 мг, 0,147 ммоль) растворяли в TFA (10 мл), добавляли триэтилсилан (51,2 мг, 0,441 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Затем, растворитель реакции упаривали при пониженном давлении, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и этилацетат, и смесь распределяли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-394) (выход 14,6 мг, 31%) в виде бесцветного масла.

[0863]

Пример 396. Получение 2-[4-(2-этоксиэтил)фенокси]-2'-метокси-3,3'-бипиридина (I-396)[0864]




[0865]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-395) (выход 944 мг, 86%) получали в виде оранжевого масла из соединения (IV-58) (1,00 г, 3,40 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (676 мг, 4,42 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-145), соединение (I-396) (выход 9,8 мг, 37%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-395) (30,0 мг, 0,0931 ммоль) и этилбромида (10 мкл, 0,14 ммоль).

[0866]

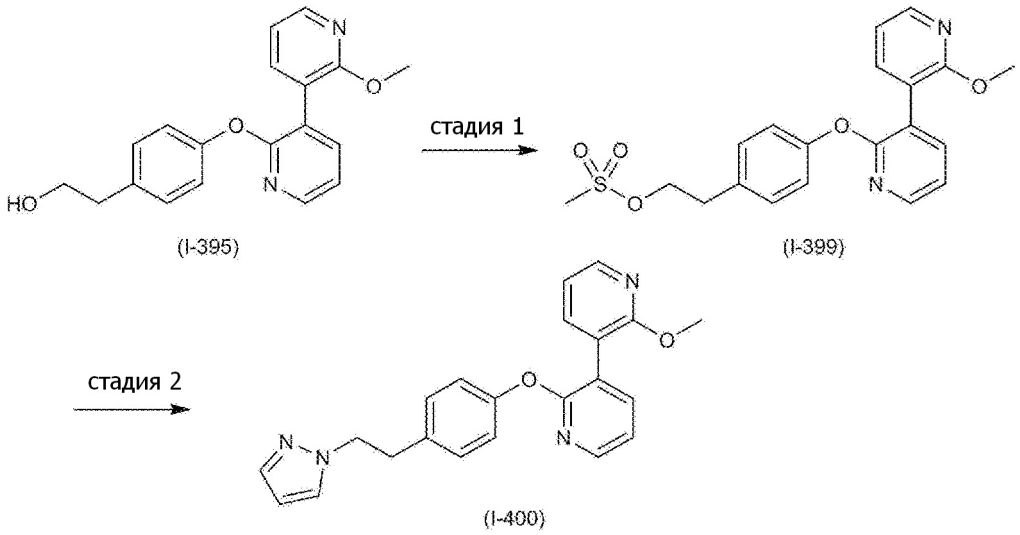
Пример 397. Получение 4-{[2'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенэтилацетата (I-397) Соединение (I-395) (30,0 мг, 0,0931 ммоль) растворяли в DMF (1,0 мл), добавляли ацетилхлорид (8,0 мкл, 0,112 ммоль) и DIPEA (24 мкл, 0,140 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем, добавляли к реакционной смеси при охлаждении на льду гидрид натрия (5,4 мг, 0,112 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-397) (выход 4,9 мг, 15%) в виде белого твердого остатка.

[0867]

Пример 398. Получение 4-{[2'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси} фенэтилдиметилкарбамата (I-398) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-397), соединение (I-398) (выход 20,5 мг, 56%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-395) (30,0 мг, 0,0931 ммоль) и диметилкарбамоилхлорида (10 мкл, 0,11 ммоль).

[0868]

Пример 400. Получение 2-{4-[2-(1H-пиразол-1-ил)этил]фенокси}-2'-метокси-3,3'-бипиридина (I-400)[0869]




[0870]

Стадия 1

Соединение (I-395) (100 мг, 0,310 ммоль) растворяли в DCM (1,5 мл), добавляли TEA (0,13 мл, 0,93 ммоль) и метансульфонилхлорид (36 мкл, 0,47 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем, добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (I-399) (выход 120 мг, 97%).

Стадия 2

Соединение (I-399) (40,0 мг, 0,0999 ммоль) растворяли в DMF (0,50 мл), добавляли пиразол (10,2 мг, 0,150 ммоль) и карбонат цезия (65,1 мг, 0,200 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Затем, добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=97:3 → 60:40), получая соединение (I-400) (выход 21,4 мг, 58%) в виде бесцветного масла.

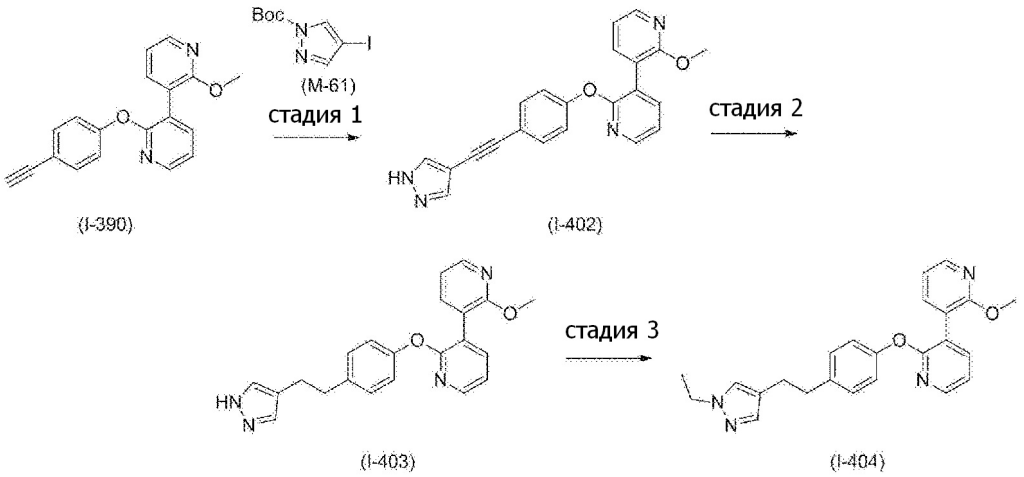
[0871]

Пример 401. Получение 2-метокси-2'-{4-[2-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)этил]фенокси} -3,3'-бипиридина (I-401) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-400), соединение (I-401) (выход 13,1 мг, 34%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-399) (40,0 мг, 0,0999 ммоль) и 4-метилпиразола (12,3 мг, 0,150 ммоль).

[0872]

Пример 404. Получение 2-{4-[2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)этил]фенокси}-2'-метокси-

3,3'-бипиридина (I-404)[0873]




[0874]

Стадия 1

Соединение (I-390) (118 мг, 0,390 ммоль) растворяли в DMF (1,0 мл), последовательно добавляли соединение (M-61) (138 мг, 0,468 ммоль), Pd(PPh3)4 (13,7 мг, 0,0195 ммоль), йодид меди (7,4 мг, 0,039 ммоль) и TEA (1,0 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соляным раствором. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат= 97:3 → 60:40), получая соединение (I-402) (выход 54,8 мг, 38%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

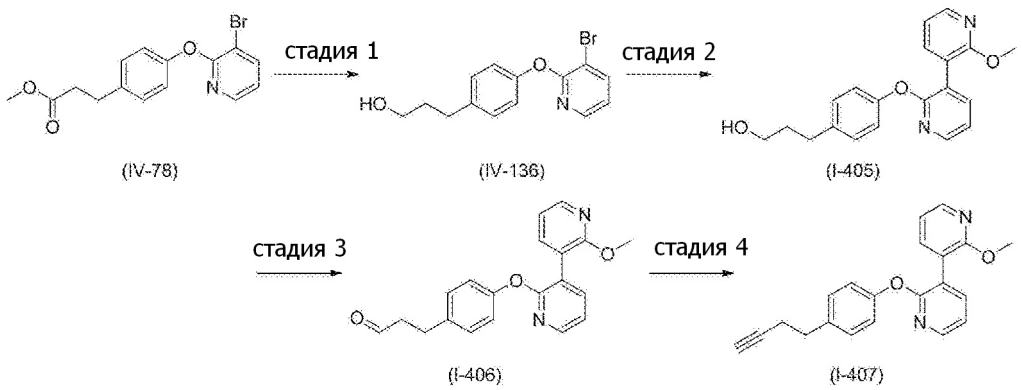
Соединение (I-402) (50,2 мг, 0,135 ммоль) растворяли в метаноле (2,0 мл) и этилацетате (1,0 мл), добавляли 20% Pd(OH)2/C (10,0 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода, применяя баллон, при комнатной температуре в течение 13 часов. Реакционную смесь фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан: этилацетат=80:20 → 0:100), получая соединение (I-403) (выход 33,8 мг, 67%) в виде бесцветного масла.

Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-145), соединение (I-404) (выход 12,9 мг, 60%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-403) (19,9 мг, 0,0534 ммоль) и этилбромида (6,0 мкл, 0,080 ммоль).

[0875]

Пример 407. Получение 2-[4-(бут-3-ин-1-ил)фенокси]-2'-метокси-3,3'-бипиридина (I-407)[0876]




[0877]

Стадия 1

К раствору соединения (IV-78) (1,50 г, 4,46 ммоль) в THF (15 мл) добавляли боргидрид лития (3 моль/л THF раствор, 1,5 мл, 4,5 ммоль) при охлаждении на льду, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат= 95:5 → 40:60), получая соединение (IV-136) (выход 1,40 г, количественный) в виде бесцветного масла.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-405) (выход 495 мг, 91%) получали в виде желтого твердого остатка из соединения (IV-136) (500 мг, 1,62 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (323 мг, 2,11 ммоль).

Стадия 3

Соединение (I-405) (420 мг, 1,25 ммоль) растворяли в DCM (3,0 мл), добавляли DMP (797 мг, 1,88 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем, добавляли к реакционной смеси водный насыщенный раствор тиосульфата натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=97:3 → 60:40), получая соединение (I-406) (выход 193 мг, 46%) в виде бесцветного масла.

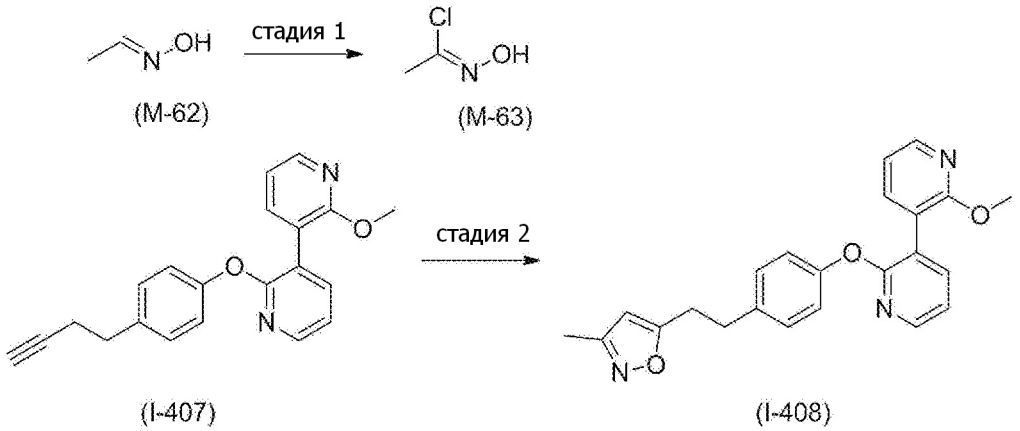
Стадия 4

Соединение (I-406) (152 мг, 0,453 ммоль) растворяли в метаноле (2,0 мл), последовательно добавляли карбонат калия (125 мг, 0,906 ммоль) и реагент Охира-Бестмана (0,10 мл, 0,680 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-407) (выход 142 мг, 95%) в виде белого твердого остатка.

[0878]

Пример 408. Получение 5-(4-{[2'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенэтил)-3-

метилизоксазола (I-408)[0879]




(M-62) (M-63) (I-407) (I-408)

[0880]

Стадия 1

Соединение (M-62) (50 мкл, 0,81 ммоль) растворяли в DMF (2,0 мл), добавляли NCS (130 мг, 0,976 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (M-63). Добавляли к нему этанол (1,0 мл), получая этанольный раствор.

Стадия 2

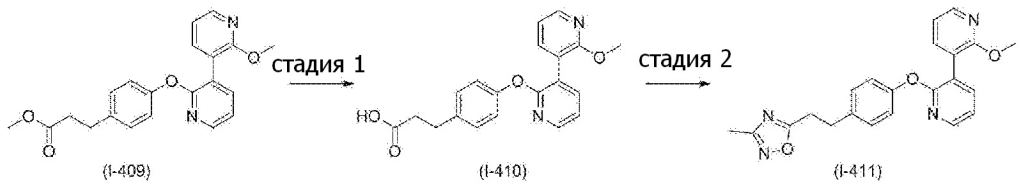
Соединение (I-407) (50,0 мг, 0,151 ммоль) растворяли в этаноле (1,0 мл), последовательно добавляли TEA (63 мкл, 0,45 ммоль) и соединение (M-63) в этанольном растворе (1,0 мл, 0,81 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали водой, растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=97:3 → 70:30), получая соединение (I-408) (выход 21,8 мг, 37%) в виде бесцветного масла.

[0881]

Пример 409. Получение метил 3-(4-{[2'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенил) пропионата (I-409) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-409) (выход 47,4 мг, 87%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-78) (50,0 мг, 0,149 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (34,3 мг, 0,224 ммоль).

[0882]

Пример 411. Получение 5-(4-{[2'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенэтил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола (I-411)[0883]




(I-409) (I-410) (I-411)

[0884]

Стадия 1

Соединение (I-409) (2,60 г, 7,14 ммоль) растворяли в метаноле (12 мл) и THF (12 мл),

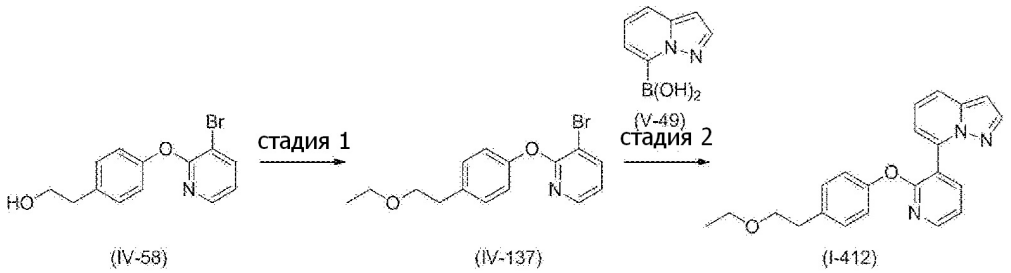
добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия (7,2 мл, 14 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 2 моль/л хлористоводородную кислоту (10 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая соединение (I-410) (выход 2,50 г, количественный) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

Соединение (I-410) (50,0 мг, 0,143 ммоль) растворяли в DMF (1,0 мл), добавляли DIPEA (0,10 мл, 0,57 ммоль) и HATU (81,4 мг, 0,22 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем, добавляли к реакционной смеси N'-гидроксиацетимидамид (21,2 мг, 0,286 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в DMF (1,0 мл), и смесь перемешивали при 140°C в течение 14 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат=95:5 → 60:40), получая соединение (I-411) (выход 17,8 мг, 32%) в виде бесцветного масла.

[0885]

Пример 412. Получение 7-{2-[4-(2-этоксиэтил)фенокси]пиридин-3-ил}пиразоло[1,5-a]пиридина (I-412)[0886]




[0887]

Стадия 1

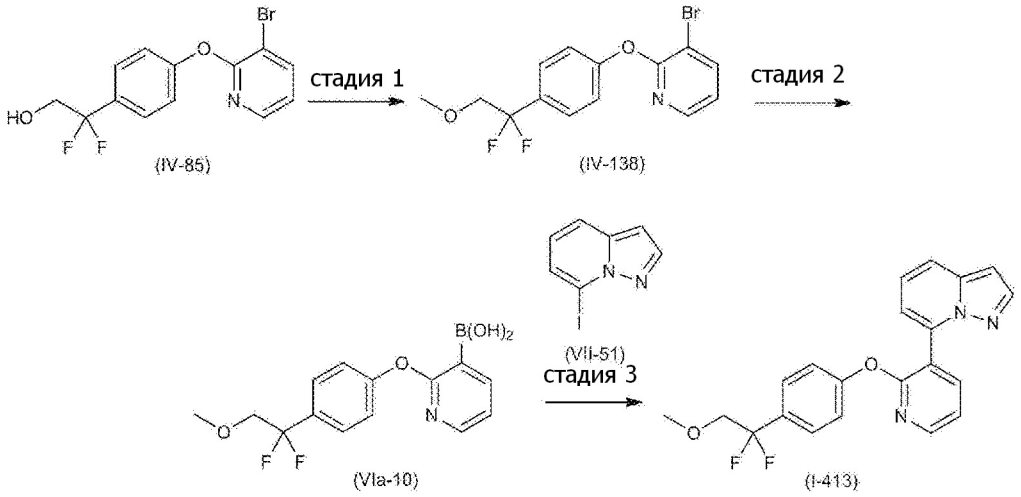
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-145), соединение (IV-137) (выход 286 мг, 87%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-58) (300 мг, 1,02 ммоль) и этилбромида (0,11 мл, 1,5 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-412) (выход 3,0 мг, 9%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-137) (30,0 мг, 0,0931 ммоль) и пиразоло[1,5-a]пиридин-7-бороновой кислоты (V-49) (30,1 мг, 0,186 ммоль).

[0888]

Пример 413. Получение 7-{2-[4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)фенокси]пиридин-3-ил}пиразоло[1,5-a]пиридина (I-413)[0889]




[0890]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-145), соединение (IV-138) (выход 410 мг, 79%) получали из соединения (IV-85) (500 мг, 1,52 ммоль) и метилйодида (190 мкл, 3,0 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (VIa-2), соединение (VIa-10) (выход 188 мг, количественный) получали в виде желтого твердого остатка из соединения (IV-138) (209 мг, 0,607 ммоль), 1,3 моль/л THF раствора iPrMgBr•LiCl (700 мкл, 0,910 ммоль) и триизопропилбората (423 мкл, 1,82 ммоль).

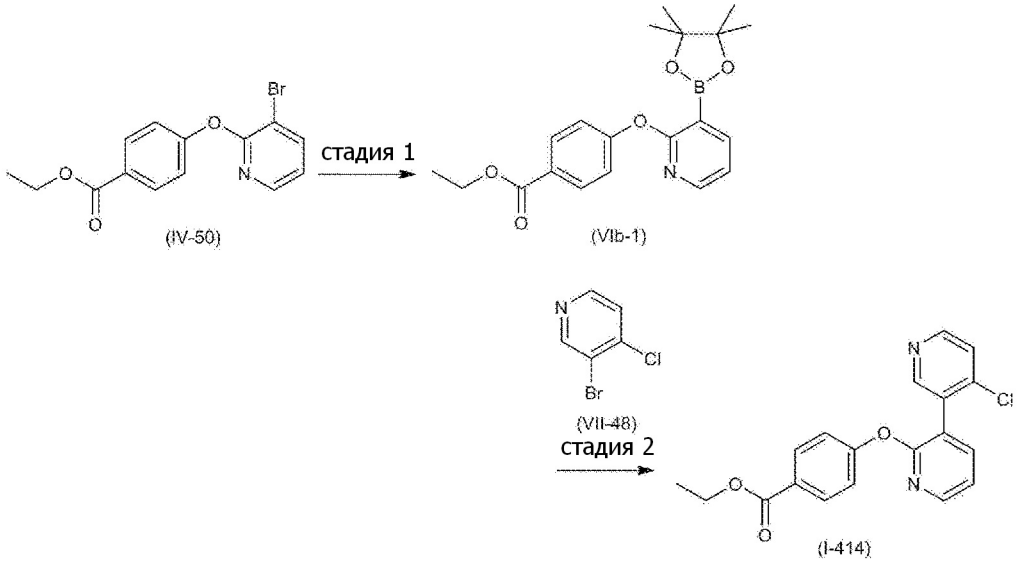
Стадия 3

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-413) (выход 28,0 мг, 38%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VIa-10) (60,0 мг, 0,194 ммоль) и 7-йодпиразоло[1,5-a]пиридина (VII-51) (61,6 мг, 0,252 ммоль).

[0891]

Пример 414. Получение этил 4-{[4'-хлор-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}бензоата (I-414)

[0892]




[0893]

Стадия 1

Суспензию соединения (IV-50) (1,50 г, 4,66 ммоль), бис(пинаколато)дибора (2,36 г,

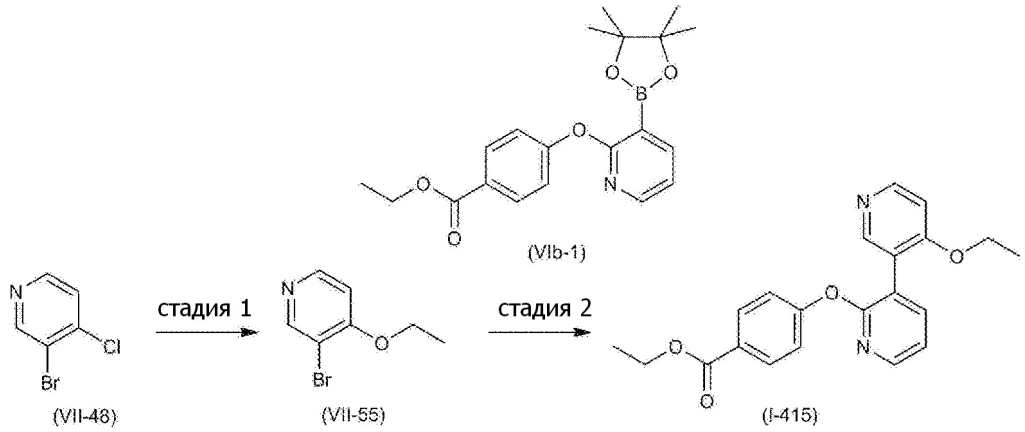
9,26 ммоль), PdCl2(dppf)•DCM (190 мг, 0,233 ммоль) и ацетата калия (1,37 г, 14,0 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=97:3 → 70:30), получая соединение (VIb-1) (выход 749 мг, 44%) в виде бледно-желтого масла.

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36), соединение (I-414) (выход 127 мг, 73%) получали в виде бесцветного масла из соединения (VII-48) (141 мг, 0,733 ммоль) и соединения (VIb-1) (300 мг, 0,488 ммоль).

[0894]

Пример 415. Получение этил 4-{[4'-этокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}бензоата (I-415)[0895]




[0896]

Стадия 1

К раствору соединения (VII-48) (300 мг, 1,56 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли этоксид натрия (20% этанольный раствор, 1,8 мл, 4,6 ммоль), и смесь перемешивали при 55°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=95:5 → 50:50), получая соединение (VII-55) (выход 264 мг, 84%) в виде желтого масла.

Стадия 2

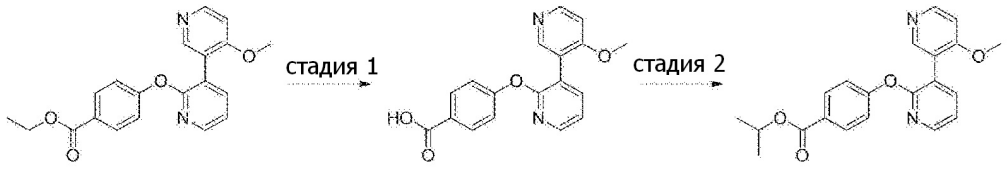
Соединение (VIb-1) (300 мг, 0,488 ммоль), соединение (VII-55) (148 мг, 0,732 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (17,3 мг, 0,0244 ммоль) и фторид цезия (148 мг, 0,974 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,5 мл) и воде (0,30 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-415) (выход 162 мг, 91%) в виде бесцветного масла.

[0897]

Пример 416. Получение этил 4-{[4'-этил-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}бензоата (I-416) К раствору соединения (I-414) (39,1 мг, 0,110 ммоль) в THF (0,50 мл) добавляли PdCl2 (dppf)•DCM (9,0 мг, 0,011 ммоль) и диэтилцинк (1,0 моль/л THF раствор, 0,17 мл, 0,17 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-416) (выход 24,2 мг, 63%) в виде бесцветного масла.

[0898]

Пример 418. Получение изопропил 4-{[4'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}бензоата (I-418)[0899]




[0900]

Стадия 1

Соединение (I-245) (343 мг, 0,979 ммоль) растворяли в этаноле (2,0 мл) и THF (2,0 мл), добавляли 4 моль/л водный раствор гидроксида натрия (0,49 мл, 1,96 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли 5 моль/л хлористоводородную кислоту (0,50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-417) (выход 250 мг, 79%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

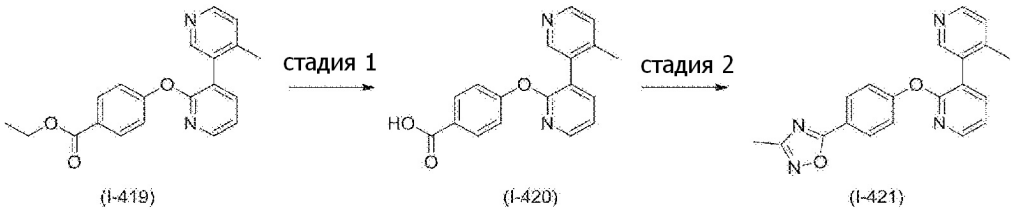
К раствору соединения (I-417) (23,0 мг, 0,0710 ммоль) в DMF (0,90 мл) последовательно добавляли изопропиловый спирт (55 мкл, 0,71 ммоль), TEA (50 мкл, 0,36 ммоль), EDCI•HCl (20,5 мг, 0,107 ммоль) и HOBt•H2O (10,9 мг, 0,0710 ммоль), и смесь перемешивали при 30°C в течение 19 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=95:5 → 50:50), получая соединение (I-418) (выход 1,7 мг, 7%) в виде бесцветного масла.

[0901]

Пример 419. Получение этил 4-{[4'-метил-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}бензоата (I-419) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-419) (выход 11,3 мг, 22%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-50) (50,0 мг, 0,155 ммоль) и 4-метилпиридин-3-бороновой кислоты (V-25) (31,9 мг, 0,233 ммоль).

[0902]

Пример 421. Получение 5-(4-{[4'-метил-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола (I-421)[0903]




[0904]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-417), соединение (I-420) (выход 200 мг, 74%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (I-419) (297 мг, 0,888 ммоль).

Стадия 2

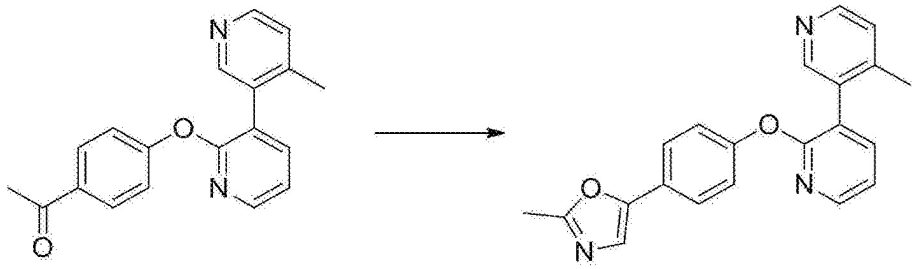
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-411), соединение (I-421) (выход 2,5 мг, 7%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (I-420) (30,0 мг, 0,0979 ммоль) и N'-гидроксиацетимидамида (14,5 мг, 0,196 ммоль).

[0905]

Пример 422. Получение 1-(4-{[4'-метил-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенил)этанона (I-422) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-127), соединение (I-422) (выход 747 мг, 72%) получали в виде желтого твердого остатка из соединения (IV-49) (1,00 г, 3,42 ммоль) и 4-метилпиридин-3-бороновой кислоты (V-25) (703 мг, 5,13 ммоль).

[0906]

Пример 423. Получение 2-метил-5-(4-{[4'-метил-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенил) оксазола (I-423)[0907]

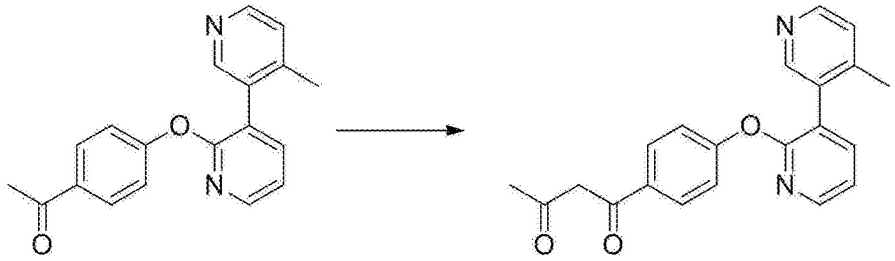



[0908]

К раствору ацетата талия (56,4 мг, 0,148 ммоль) в ацетонитриле (0,50 мл) добавляли трифторметансульфокислоту (39 мкл, 0,44 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли раствор соединения (I-422) (30,0 мг, 0,0986 ммоль) в ацетонитриле (1,0 мл) при 80°C, и смесь перемешивали в течение 2 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-423) (выход 9,7 мг, 29%) в виде белого твердого остатка.

[0909]

Пример 424. Получение 1-(4-{[4'-метил-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенил)бутан-1,3-диона (I-424)[0910]



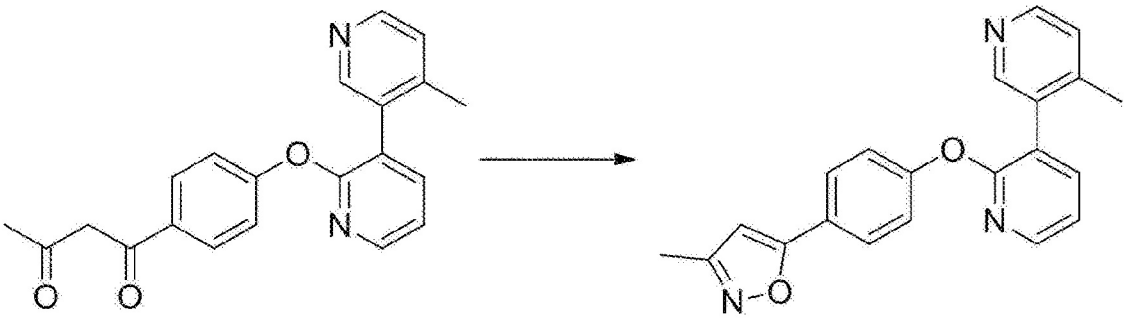
(I-422) (I-424)

[0911]

К раствору соединения (I-422) (100 мг, 0,329 ммоль) в THF (1,5 мл) добавляли гидрид натрия (65,7 мг, 1,64 ммоль) при охлаждении на льду, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли этилацетат (0,13 мл, 1,3 ммоль) при 45°C, и смесь перемешивали при 45°C в течение 1 часа. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=80:20 → 20:80), получая соединение (I-424) (выход 50,7 мг, 45%) в виде белого твердого остатка.

[0912]

Пример 425. Получение 3-метил-5-(4-{[4'-метил-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенил) изоксазола (I-425)[0913]



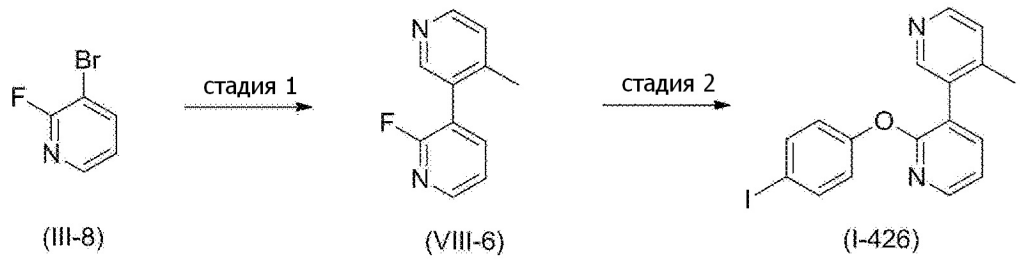
(I-424) (I-425)

[0914]

К суспензии гидрохлорида гидроксиламина (44,0 мг, 0,630 ммоль) в IPA (0,50 мл) добавляли TEA (9,0 мкл, 0,065 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли TFA (10 мкл, 0,13 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли соединение (I-424) (20,0 мг, 0,0577 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=95:5 → 50:50), получая соединение (I-425) (выход 13,1 мг, 66%) в виде белого твердого остатка.

[0915]

Пример 426. Получение 2-(4-йодфенокси)-4'-метил-3,3'-бипиридина (I-426)[0916]




(III-8) (VIII-6) (I-426)

[0917]

Стадия 1

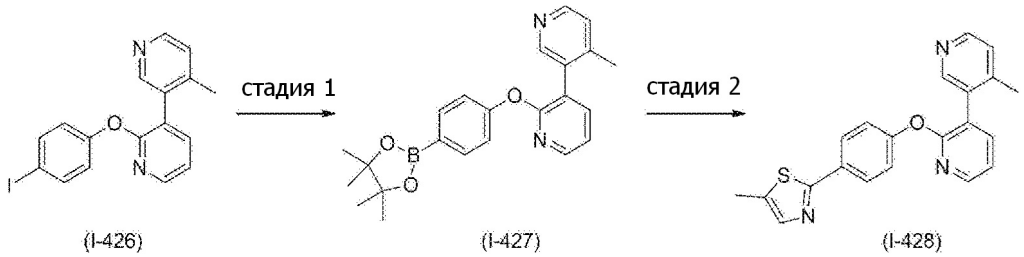
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-127), соединение (VIII-6) (выход 1,90 г, 59%) получали в виде желтого масла из соединения (III-8) (3,00 г, 17,0 ммоль) и 4-метилпиридин-3-бороновой кислоты (V-25) (3,96 г, 25,6 ммоль).

Стадия 2

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (I-426) (выход 2,86 г, 73%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (VIII-6) (1,90 г, 10,1 ммоль) и 4-йодфенола (II-38) (2,67 г, 12,1 ммоль).

[0918]

Пример 428. Получение 5-метил-2-(4-{[4'-метил-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенил) тиазола (I-428)[0919]




(I-426) (I-427) (I-428)

[0920]

Стадия 1

Соединение (I-426) (1,70 г, 4,38 ммоль), бис(пинаколато)дибор (358 мг, 0,438 ммоль), PdCl2(dppf)•DCM (358 мг, 0,438 ммоль) и ацетат калия (1,29 г, 13,1 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-427) (выход 1,64 г, 96%) в виде коричневого твердого остатка.

Стадия 2

Суспензию соединения (I-427) (50,0 мг, 0,129 ммоль), 2-бром-5-метилтиазола (34,4 мг, 0,193 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (4,6 мг, 6,5 мкмоль) и карбоната цезия (83,9 мг, 0,258 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=50:50 → 0:100), получая соединение (I-428) (выход 7,8 мг, 17%) в виде бесцветного масла.

[0921]

Пример 429. Получение 4'-метил-2-[4-(пиримидин-2-ил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-429) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-428), соединение (I-429) (выход 3,8 мг, 9%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-427) (50,0 мг, 0,129 ммоль) и 2-бромпиримидина (30,7 мг, 0,193 ммоль).

[0922]

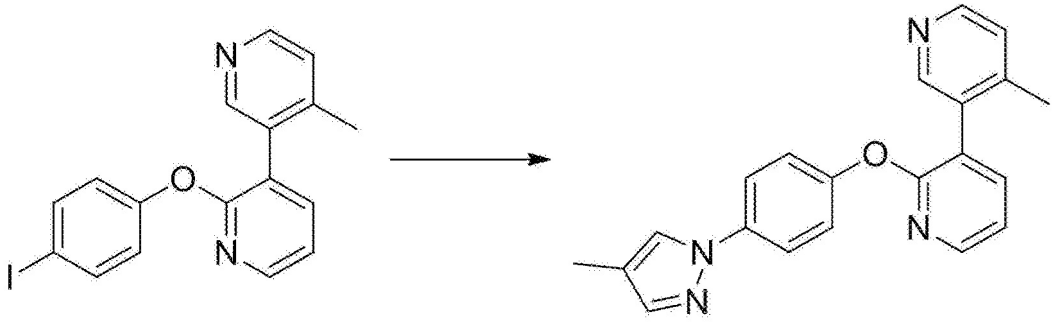
Пример 430. Получение 4'-метил-2-[4-(пиридин-4-ил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-430) Соединение (I-427) (50,0 мг, 0,129 ммоль), 4-йодпиридин (39,6 мг, 0,193 ммоль), (A-taPhos) 2PdCl2 (4,6 мг, 0,0064 ммоль) и фторид цезия (58,7 мг, 0,386 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (0,50 мл) и воде (0,050 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат), получая соединение (I-430) (выход 13,8 мг, 32%) в виде бесцветного масла.

[0923]

Пример 431. Получение 4'-метил-2-[4-(пиридин-2-ил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-431) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-430), соединение (I-431) (выход 5,1 мг, 12%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-427) (50,0 мг, 0,129 ммоль) и 2-бромпиридина (30,5 мг, 0,193 ммоль).

[0924]

Пример 432. Получение 4'-метил-2-[4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)фенокси]-3,3'-бипиридина (I-432)[0925]



(I-426) (I-432)

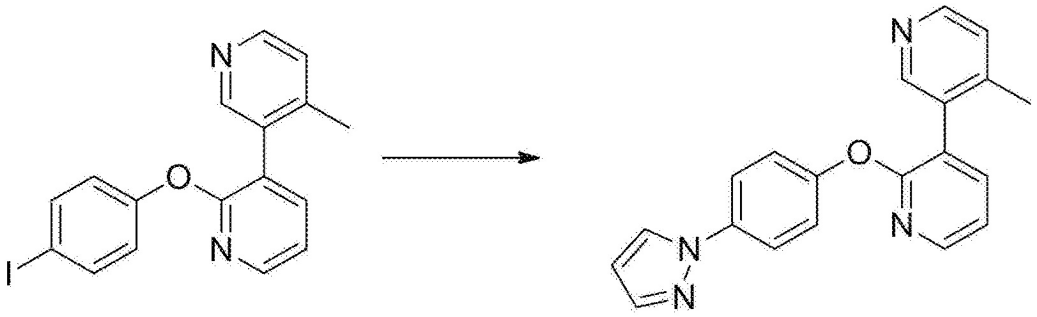
[0926]

К раствору соединения (I-426) (30,0 мг, 0,0773 ммоль) в толуоле (1,0 мл) последовательно добавляли 4-метилпиразол (12,9 мг, 0,157 ммоль), йодид меди (1,5 мг, 0,0079 ммоль), (1S,2S)-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (2,2 мг, 0,015 ммоль) и карбонат калия (32,0 мг, 0,232 ммоль), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 150°C в течение 30 мин. Затем, последовательно добавляли к реакционной смеси 4-метилпиразол (12,9 мг, 0,157 ммоль) и йодид меди (1,5 мг, 0,0079 ммоль), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 160°C в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали водой, растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан: этилацетат=95:5 → 60:40), получая соединение (I-432) (выход 3,4 мг, 13%) в виде белого твердого остатка.

[0927]

Пример 433. Получение 2-[4-(1H-пиразол-1-ил)фенокси]-4'-метил-3,3'-бипиридина (I-

433)[0928]



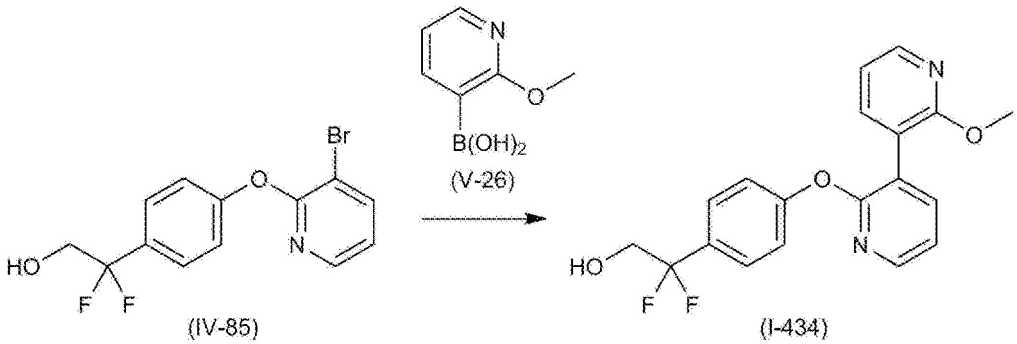
(I-426) (I-433)

[0929]

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-432), соединение (I-433) (выход 2,0 мг, 5%) получали в виде бесцветного масла из соединения (I-426) (50,0 мг, 0,129 ммоль) и пиразола (17,5 мг, 0,257 ммоль).

[0930]

Пример 434. Получение 2,2-дифтор-2-(4-{[2'-метокси-(3,3'-бипиридин)-2-ил]окси}фенил)этанола (I-434)[0931]



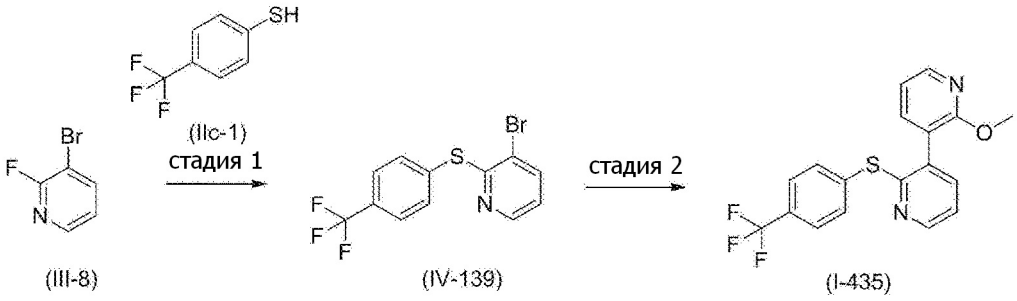
(IV-85) (V-26) (I-434)

[0932]

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-434) (выход 136 мг, 84%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-85) (150 мг, 0,454 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (83,0 мг, 0,545 ммоль).

[0933]

Пример 435. Получение 2-метокси-2'-{[4-(трифторметил)фенил]тио}-3,3'-бипиридина (I-435)[0934]



(III-8) (IIc-1) стадия 1 (IV-139) стадия 2 (I-435)

[0935]

Стадия 1

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-1), соединение (IV-139) (выход 325 мг, 86%) получали в виде белого твердого остатка из 4-трифторметилтиофенола (IIc-1) (184 мкл, 1,36 ммоль) и соединения (III-8) (200 мг, 1,14

ммоль).

Стадия 2

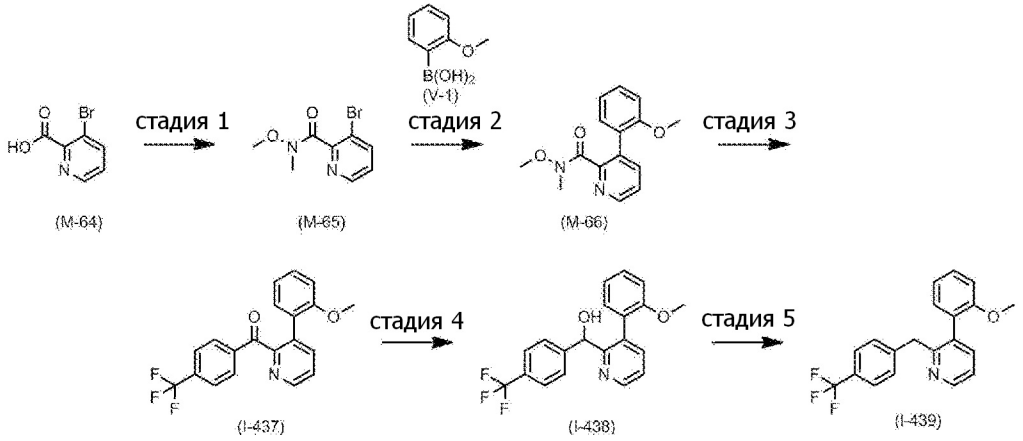
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-435) (выход 33,1 мг, 76%) получали в виде бесцветного масла из соединения (IV-139) (40,0 мг, 0,120 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (V-26) (27,5 мг, 0,180 ммоль).

[0936]

Пример 436. Получение 3-(2-метоксифенил)-2-{[4-(трифторметил)фенил]тио}пиридина (I-436) Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1), соединение (I-436) (выход 116 мг, 77%) получали в виде белого твердого остатка из соединения (IV-138) (40,0 мг, 0,120 ммоль) и 2-метоксифенилбороновой кислоты (V-1) (94,1 мг, 0,619 ммоль).

[0937]

Пример 439. Получение 3-(2-метоксифенил)-2-[4-(трифторметил)бензил]пиридина (I-439)[0938]




[0939]

Стадия 1

3-Бромпиколиновую кислоту (M-64) (2,02 г, 10,0 ммоль) растворяли в DCM (20,0 мл), добавляли DIPEA (5,19 мл, 30,0 ммоль), HATU (4,56 г, 12,0 ммоль) и гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (1,17 г, 12,0 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=80:20 → 20:80), получая соединение (M-65) (выход 1,91 г, 78%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 2

Соединение (M-65) (1,00 г, 4,08 ммоль), 2-метоксифенилбороновую кислоту (V-1) (806 мг, 5,30 ммоль), (A-taPhos)2PdCl2 (144 мг, 0,204 ммоль) и карбонат цезия (2,66 г, 8,16 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH силикагель, н-гексан:этилацетат=80:20 → 30:70), получая соединение (M-66) (выход 947 мг, 85%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 3

К раствору (2,5 мл) 4-трифторметилбромбензола (563 мг, 2,50 ммоль) в THF добавляли магниевый порошок (60,0 мг, 2,47 ммоль) и йод (1 кристаллик), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали на льду, добавляли раствор соединения (M-66) (610 мг, 2,24 ммоль) в THF (6,5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь перемешивали в течение 30 мин и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат= 100:0 → 70:30), получая соединение (I-437) (выход 447 мг, 56%) в виде белого твердого остатка.

Стадия 4

К раствору соединения (I-437) (215 мг, 0,602 ммоль) в метаноле (4,0 мл) добавляли при охлаждении на льду боргидрид натрия (46,0 мг, 1,22 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Добавляли к реакционной смеси воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат= 90:10 → 50:50), получая соединение (I-438) (выход 217 мг, количественный) в виде бесцветного масла.

Стадия 5

Соединение (I-438) (50,0 мг, 0,139 ммоль) растворяли в DCM (0,70 мл), добавляли при охлаждении на льду TEA (29,1 мкл, 0,209 ммоль) и метансульфонилхлорид (14,0 мкл, 0,181 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали на льду, добавляли воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1,0 мл), добавляли 10% Pd/C (15 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода, применяя баллон, при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь фильтровали через целит, и промывали метанолом. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (первый раз: силикагель, н-гексан:этилацетат=95:5 → 60:40, второй раз: NH силикагель, н-гексан: этилацетат=100:0 → 80:20), получая соединение (I-439) (выход 8,8 мг, 18%) в виде бесцветного масла.

[0940]

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-1) (реакция перекрестного сочетания Сузуки-Миаура), получали соединение (I-440)-соединение (I-502), соединение (I-576) и соединение (I-577). Структура и значение характеристик каждого соединения показаны в таблице 54-таблице 61 и таблице 71.

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-127) (реакция перекрестного сочетания Сузуки-Миаура), получали соединение (I-503)-соединение (I-507). Структура и значение характеристик каждого соединения показаны в таблице 61 и таблице 62.

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-36) (реакция перекрестного сочетания Сузуки-Миаура), получали соединение (I-508)-соединение (I-515). Структура и значение характеристик каждого соединения показаны в таблице 62

и таблице 63.

[0941]

Тем же способом, как для соединения (I-1), арилгалогенидное соединение (IV) получали SN арильной реакцией (стадия 1), и соединение (I-516)-соединение (I-527) получали реакцией перекрестного сочетания Сузуки-Миаура (стадия 2). Структура и значение характеристик каждого соединения показаны в таблице 63 и таблице 64.

[0942]

Тем же способом, как для соединения (I-318), соединение, представленное формулой (VIII), получали реакцией перекрестного сочетания Сузуки-Миаура (Стадия 1), и соединение (I-528)-соединение (I-532) получали SN арильной реакцией с соединением, представленным формулой (II). Структура и значение характеристик каждого соединения показаны в таблице 65.

[0943]

Тем же способом, как для соединения (I-331), арилгалогенидное соединение (IV) приводило к соединению бороновой кислоты (VIa) или соединению эфира бороновой кислоты (VIb) (стадия 1), и соединение (I-533)-соединение (I-537) получали реакцией перекрестного сочетания Сузуки-Миаура с арилгалогенидом (VII) (стадия 2). Структура и значение характеристик каждого соединения показаны в таблице 65 и таблице 66.

[0944]

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-175), получали соединение (I-538). Структура и значение характеристик каждого соединения показаны в таблице 66.

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-173), получали соединение (I-539). Структура и значение характеристик каждого соединения показаны в таблице 66.

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-145), получали соединение (I-540)-соединение (I-547). Структура и значение характеристик каждого соединения показаны в таблице 66 и таблице 67.

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-146), получали соединение (I-548) и соединение (I-549). Структура и значение характеристик каждого соединения показаны в таблице 67.

Способом получения, аналогичным способу для соединения (IV-30), соединение (I-550)-соединение (I-554) и соединение (I-578) получали из галогенового соединения (I) SN арильной реакцией. Структура и значение характеристик каждого соединения показаны в таблице 67, таблице 68 и таблице 71.

[0945]

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-182), соединение (I-555)-соединение (I-565) получали из различных галогеновых соединений (IV) аминированием (стадия 1) и реакцией перекрестного сочетания Сузуки-Миаура (стадия 2). Структура и значение характеристик каждого соединения показаны в таблице 68 и таблице 69.

[0946]

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-186), получали соединение (I-566). Структура и значение характеристик соединения показаны в таблице 69.

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-386), получали соединение (I-567). Структура и значение характеристик соединения показаны в таблице 69.

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-222), соединение (I-568) получали заменой NCS (реагент реакции) на NBS. Структура и значение характеристик соединения показаны в таблице 70.

[0947]

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-198), соединение (I-569)-соединение (I-573), соединение (I-579) и соединение (I-580) получали реакцией кросс-сочетания по Соногашира(стадия 1), с последующей реакцией каталитического гидрирования (стадия 2). Структура и значение характеристик каждого соединения показаны в таблице 70 и таблице 71.

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-326), соединение (I-574) получали из соединения (III-10) SN арильной реакцией (стадия 1), борилированием (стадия 2), с последующей реакцией перекрестного сочетания Сузуки-Миаура (стадия 3). Структура и значение характеристик соединения показаны в таблице 70.

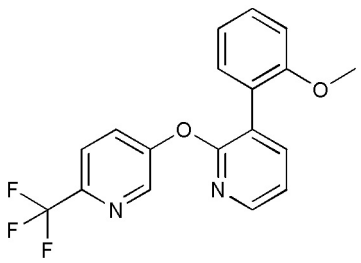
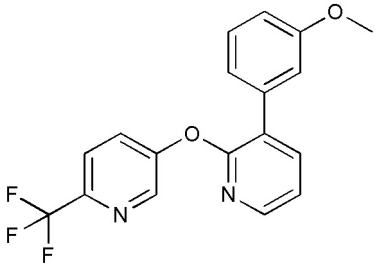
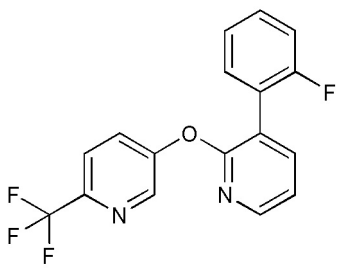
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-178), соединение (I-575) получали в 4 стадии из 5-бром-2-трет-бутилпиримидина. Структура и значение характеристик соединения показаны в таблице 70.

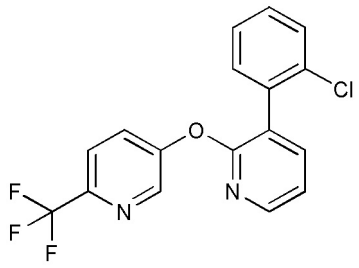
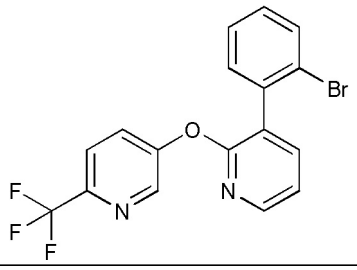
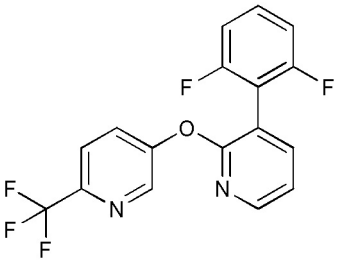
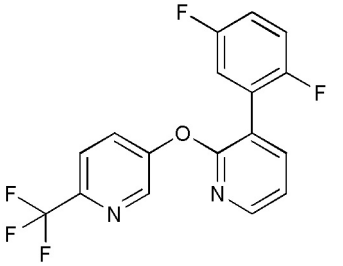
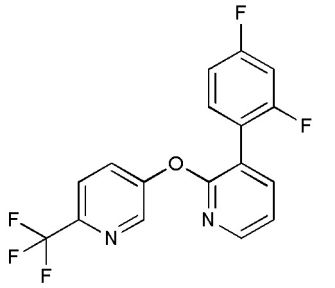
Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-400), получали соединение (I-581). Структура и значение характеристик соединения показаны в таблице 71.

Способом получения, аналогичным способу для соединения (I-52), соединение (I-52) получали заменой NCS (реагент реакции) SelectFluor (зарегистрированное торговое название). Структура и значение характеристик соединения показаны в таблице 71.

[0948]

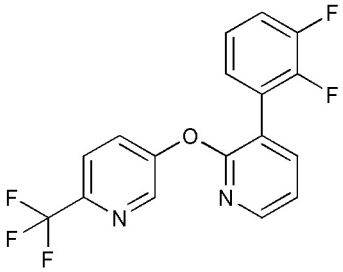
[Таблица 1]

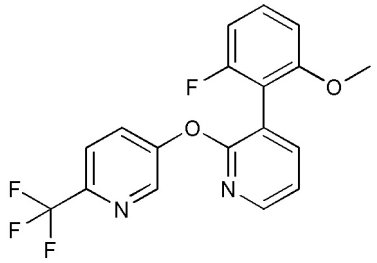
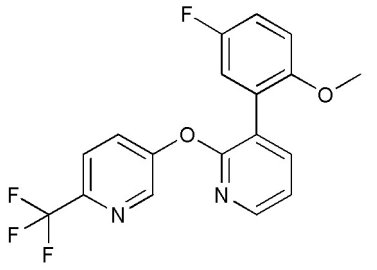
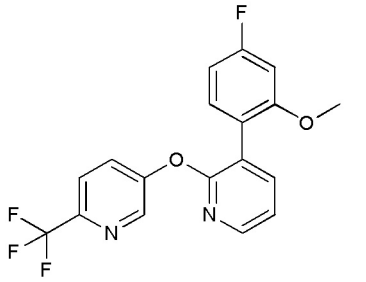
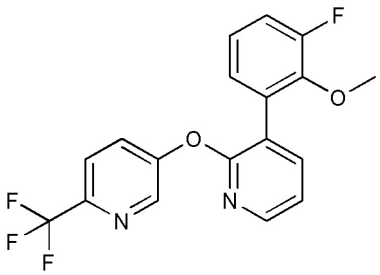
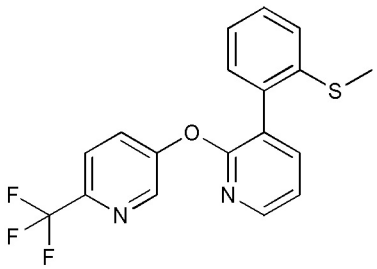
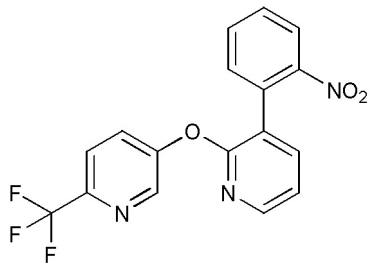
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-1 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,71 (3H, с),6,97 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,07 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,20 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,40 (1H, ддд, J=1,8, 7,3, 8,2 Гц), 7,61 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,75 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,51 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |
| I-2 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,85 (3H, с),6,96 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 7,15 (1H, дд, J=1,8, 2,3 Гц), 7,17-7,24 (2H, м), 7,39 (1H, дд, J=7,8, 8,2 Гц), 7,65 (1H, дд, J= 2,3, 8,7 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,84 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,14 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,57 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |
| I-3 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,14-7,30 (3H, м), 7,38-7,48 (2H, м), 7,66 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,80 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J= 2,3, 5,0 Гц), 8,58 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 335 [M+H]+. |

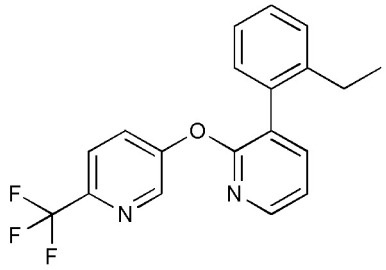
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-4 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,21 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,34-7,42 (3H, м), 7,47-7,54 (1H, м), 7,65 (1H, дд, J=2,3, 8,2 Гц), 7,68-7,75 (2H, м), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,55 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 351, 353 [M+H]+. |
| I-5 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,21 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,26-7,32 (1H, м), 7,37 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 7,41-7,48 (2H, м), 7,65-7,71 (3H, м), 8,21 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,57 (1H, д, J=1,8 Гц). | ESI-MS m/z: 394 [M+H]+. |
| I-6 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,00-7,09 (2H, м), 7,22 (1H, дд, J=5,0, 7,8 Гц), 7,35-7,44 (1H, м), 7,65 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,81 (1H, дд, J=1,8, 8,7 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,55 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 353 [M+H]+. |
| I-7 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,06-7,27 (4H, м), 7,66 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,72 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,78 (1H, дд, J=1,8, 8,2 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,56 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 353 [M+H]+. |
| I-8 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,90-7,15 (2H, м), 7,20 (1H, дд, J=5,1, 8,3 Гц), 7,41 (1H, дт, J=6,4, 8,3 Гц), 7,65 (1H, дд, J=2,3, 8,3 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, дд, J=1,4, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,55 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 353 [M+H]+. |

[0949]

[Таблица 2]

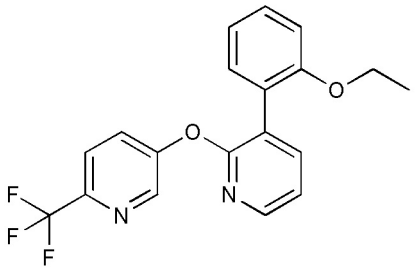
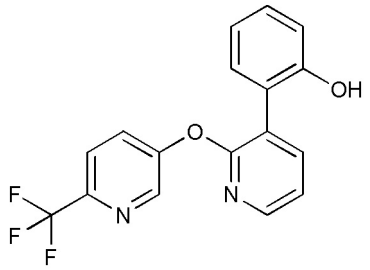
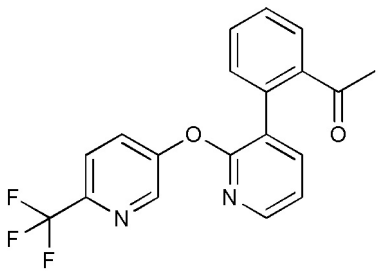
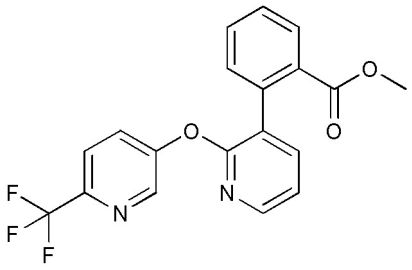
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-9 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,19-7,30 (4H, м), 7,66 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,72 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,79 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,21 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,57 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 353 [M+H]+. |

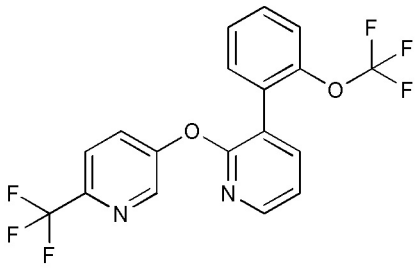
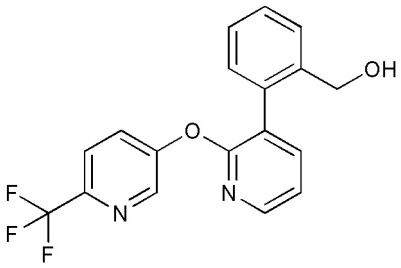
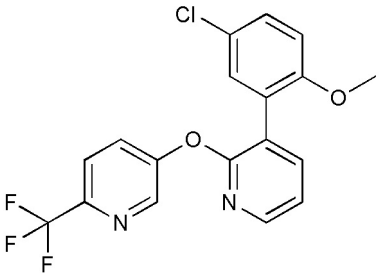
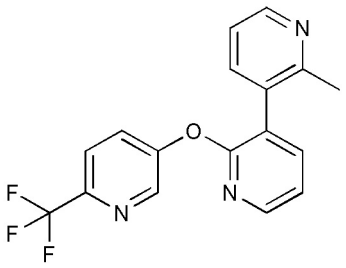
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-10 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,75 (3H, с), 6,77-6,85 (2H, м), 7,20 (1H, дд, J=4,5, 7,3 Гц), 7,34 (1H, дд, J= 6,9, 8,2 Гц), 7,61 (1H, дд, J=2,7, 8,3 Гц), 7,64 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,51 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |
| I-11 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,69 (3H, с),6,89 (1H, дд, J=4,1, 8,7 Гц), 7,04-7,12 (2H, м), 7,20 (1H, дд, J= 5,0, 7,3 Гц), 7,62 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 7,70 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,52 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |
| I-12 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,70 (3H, с),6,69 (1H, дд, J=2,3, 10,9 Гц), 6,77 (1H, дд, J=2,3, 8,3 Гц), 7,19 (1H, дд, J=5,1, 7,1 Гц), 7,14-7,28 (1H, м), 7,61 (1H, дд, J=2,8, 8,2 Гц), 7,70 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,72 (1H, дд, J= 1,8, 7,4 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,50 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |
| I-13 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,82 (3H, д, J=2,3 Гц), 7,18-7,23 (4H, м), 7,63 (1H, дд, J=2,8, 8,2 Гц), 7,70 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,75 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,9, 4,6 Гц), 8,54 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |
| I-14 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,39 (3H, с),7,20 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,24-7,28 (2H, м), 7,34 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,38-7,44 (1H, м), 7,64-7,68 (2H, м), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,55-8,57 (1H, м). | ESI-MS m/z: 363 [M+H]+. |
| I-15 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,23-7,26 (1H, м), 7,48-7,52 (1H, м), 7,58-7,64 (2H, м), 7,71 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,80 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,09 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,49 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 362 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-16 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,13 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,50-2,63 (2H, м), 7,18-7,23 (2H, м), 7,27-7,31 (1H, м), 7,34-7,41 (2H, м), 7,58 (1H, дд, J=1,8, 8,2 Гц), 7,66-7,70 (2H, м), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,49 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 345 [M+H]+. |

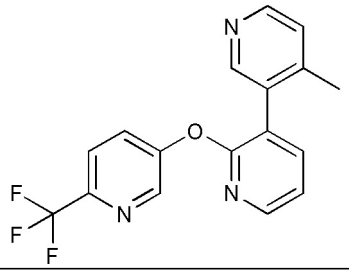
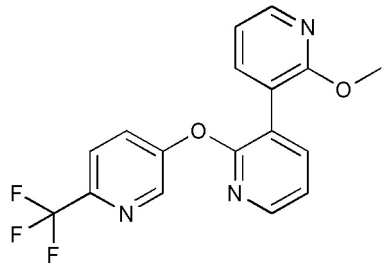
[0950]

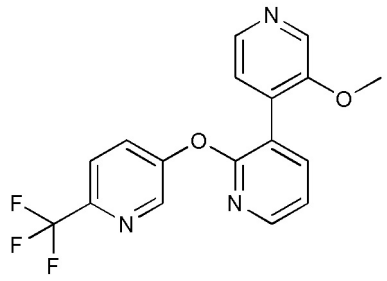
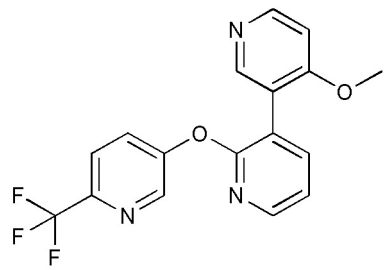
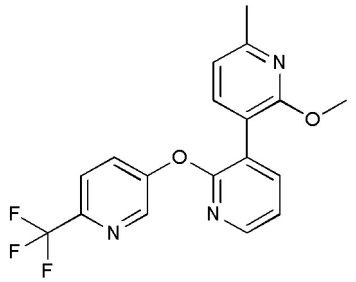
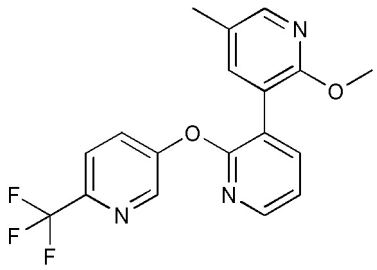
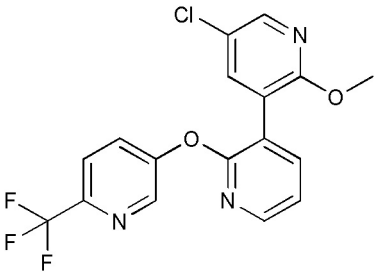
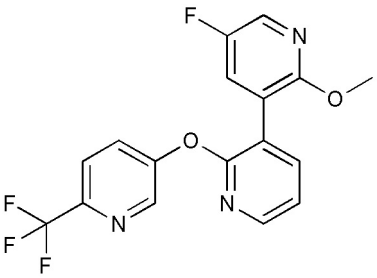
[Таблица 3]

| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-17 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,22 (3H, т, J=6,9 Гц), 4,00 (2H, кв, J=6,9 Гц), 6,96 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,04 (1H, дд, J=7,3, 8,2 Гц), 7,19 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,31 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,35-7,40 (1H, м), 7,62 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,76 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 4,8 Гц), 8,52 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 361 [M+H]+. |
| I-18 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 5,56 (1H, с),6,96 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,03-7,08 (1H, м), 7,22-7,26 (1H, м), 7,31 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,64 (1H, дд, J=1,8, 8,4 Гц), 7,68 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,82 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,53 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 333 [M+H]+. |
| I-19 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,42 (3H, с),7,21 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,34-7,40 (1H, м), 7,49-7,54 (1H, м), 7,59-7,65 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,76-7,80 (1H, м), 8,13 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,47 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 359 [M+H]+. |
| I-20 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,38 (3H, с),7,21 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,38 (1H, дд, J=1,0, 7,6 Гц), 7,50 (1H, ддд, J=1,3, 7,6, 9,0 Гц), 7,61-7,73 (4H, м), 8,02 (1H, дд, J=1,3, 7,6 Гц), 8,16 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,49 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 375 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-21 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,21 (1H, дд, J=4,8, 7,3 Гц), 7,35-7,51 (4H, м), 7,62 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 4,8 Гц), 8,52 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 401 [M+H]+. |
| I-22 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,64 (1H, т, J=5,5 Гц), 4,62 (2H, т, J=5,5 Гц), 7,21 (1H, дд, J=5,5, 6,7 Гц), 7,28-7,32 (1H, м), 7,38-7,43 (1H, м), 7,45-7,50 (1H, м), 7,59-7,63 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,74 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,3, 5,0 Гц), 8,50 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |
| I-23 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,68 (3H, с),6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,17 (1H, дд, J=5,1, 7,8 Гц), 7,28-7,36 (2H, м), 7,61 (1H, дд, J=2,3, 8,2 Гц), 7,77-7,89 (2H, м), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,50 (1H, д, J=2,8 Гц). | ESI-MS m/z: 381, 383 [M+H]+. |
| I-24 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,51 (3H, с),7,20-7,28 (2H, м), 7,58 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,62 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,68 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,71 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,21 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,52 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,58 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 332 [M+H]+. |

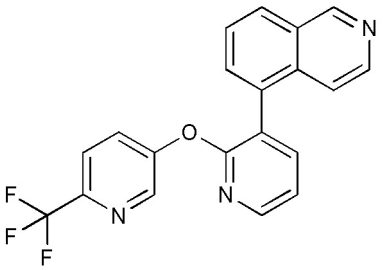
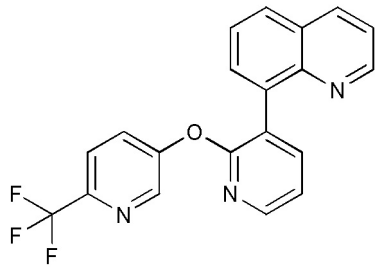
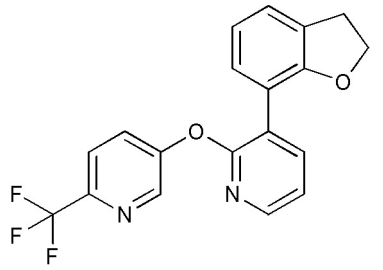
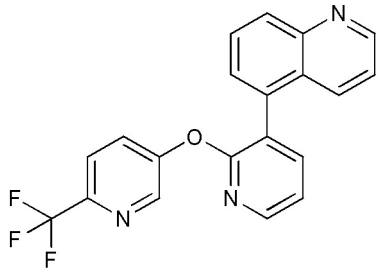
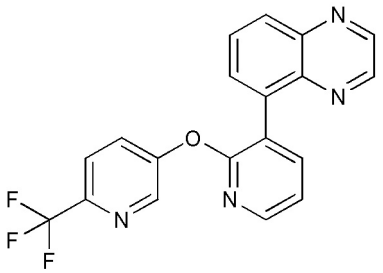
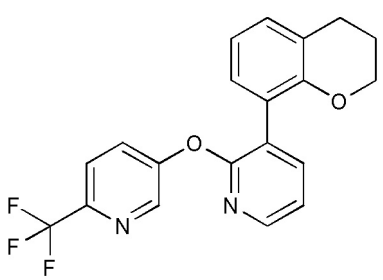
[0951]
[Таблица 4]

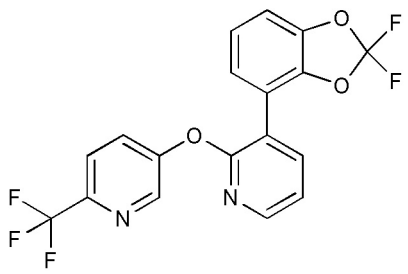
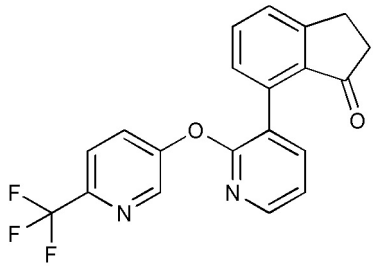
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-25 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,30 (3H, с),7,21-7,30 (2H, м), 7,62 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,66-7,75 (2H, м), 8,22 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,44-8,60 (3H, м). | ESI-MS m/z: 332 [M+H]+. |
| I-26 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,87 (3H, с),7,02 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,21 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,59-7,68 (2H, м), 7,71 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,77 (1H, дд, J= 1,8, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,24 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,53 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 348 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-27 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,85 (3H, с),7,23 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,28 (1H, д, J=4,6 Гц), 7,63 (1H, дд, J=2,3, 8,2 Гц), 7,72 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,77 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,38 (1H, д, J=5,0 Гц), 8,40 (1H, с),8,53 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 348 [M+H]+. |
| I-28 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,80 (3H, с),6,91 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,23 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,62 (1H, дд, J=2,3, 8,2 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,76 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,21 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,45 (1H, с),8,52 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,56 (1H, д, J=6,0 Гц). | ESI-MS m/z: 348 [M+H]+. |
| I-29 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,51 (3H, с),3,84 (3H, с),6,85 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,19 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,52 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,62 (1H, дд, J=1,8, 8,7 Гц), 7,70 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,76 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,53 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 362 [M+H]+. |
| I-30 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,32 (3H, с),3,83 (3H, с),7,20 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,46 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,63 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,75 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,03 (1H, дд, J=0,9, 2,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,53 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 362 [M+H]+. |
| I-31 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,86 (3H, с),7,22 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,62-7,67 (2H, м), 7,73 (1H, д, J= 8,2 Гц), 7,76 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, д, J= 2,7 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,54 (1H, д, J= 2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 382, 384 [M+H]+. |
| I-32 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,85 (3H, с),7,22 (1H, дд, J=5,0, 7,8 Гц), 7,47 (1H, дд, J=2,7, 7,8 Гц), 7,63 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,72 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,78 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,20 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,54 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 366 [M+H]+. |

[0952]

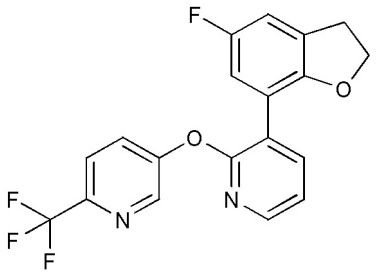
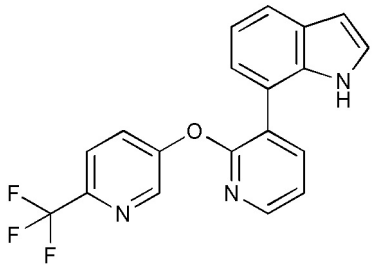
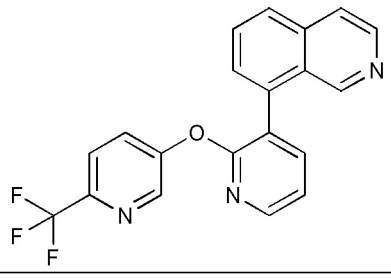
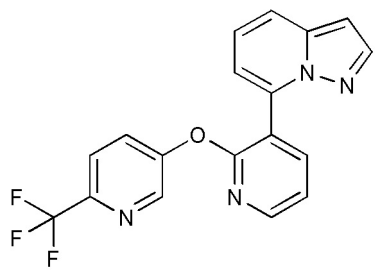
[Таблица 5]

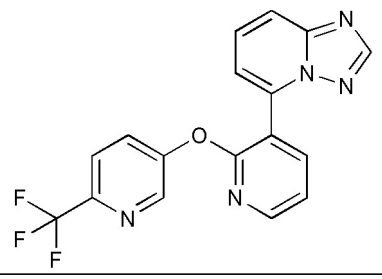
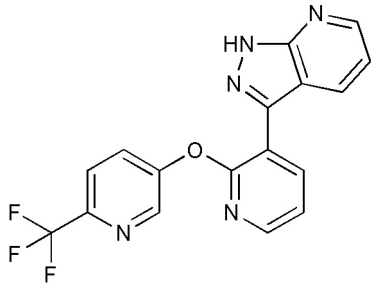
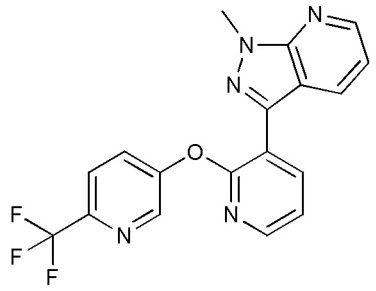
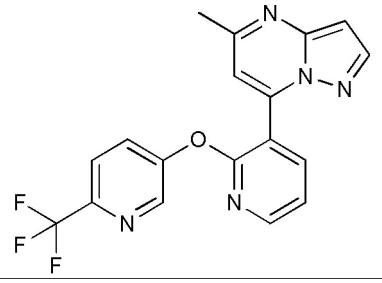
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-33 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,30 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,47-7,50 (1H, м), 7,55-7,59 (1H, м), 7,67 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,72 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,73-7,77 (1H, м), 7,83 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,09 (1H, дд, J=1,4, 7,3 Гц), 8,29 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,47 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,54 (1H, д, J=6,0 Гц), 9,35 (1H, с). | ESI-MS m/z: 368 [M+H]+. |
| I-34 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,29 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,40 (1H, дд, J=4,1, 8,2 Гц), 7,62-7,70 (3H, м), 7,80 (1H, дд, J=1,4, 7,3 Гц), 7,88-7,94 (2H, м), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 8,2 Гц), 8,26 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,50-8,53 (1H, м), 8,81 (1H, дд, J=1,8, 4,1 Гц). | ESI-MS m/z: 368 [M+H]+. |
| I-35 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,27 (2H, т, J=8,7 Гц), 4,51 (2H, т, J=8,7 Гц), 6,96 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,19 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,22-7,29 (2H, м), 7,65 (1H, дд, J=2,3, 8,2 Гц), 7,69 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,88 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,29 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,57 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 359 [M+H]+. |
| I-36 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,30 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,42 (1H, дд, J=4,1, 8,7 Гц), 7,54-7,59 (2H, м), 7,66 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,80-7,85 (2H, м), 8,01-8,05 (1H, м), 8,21 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,29 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,46 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,97 (1H, дд, J=1,4, 4,1 Гц). | ESI-MS m/z: 368 [M+H]+. |
| I-37 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,29 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,60-7,69 (2H, м), 7,85-7,92 (3H, м), 8,21 (1H, дд, J=1,8, 8,2 Гц), 8,27 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,51 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,75 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,85 (1H, д, J=1,8 Гц), | ESI-MS m/z: 369 [M+H]+. |
| I-38 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,94 (2H, м), 3,35 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,99 (2H, т, J=5,1 Гц), 6,94 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,09-7,15 (2H, м), 7,19 (1H, дд, J=5,1, 7,8 Гц), 7,61 (1H, дд, J=2,8, 7,8 Гц), 7,68-7,82 (2H, м), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,52 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 373 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-39 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,13 (1H, дд, J=1,4, 7,4 Гц), 7,17-7,28 (3H, м), 7,69-7,78 (2H, м), 7,89 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,21 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,61 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 397 [M+H]+. |
| I-40 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,61-2,66 (2H, м), 3,14-3,21 (2H, м), 7,18 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,29 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,53-7,57 (1H, м), 7,64-7,71 (3H, м), 7,76 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,49 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 371 [M+H]+. |

[0953]

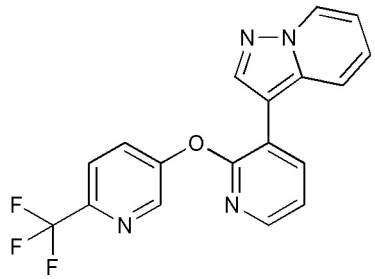
[Таблица 6]

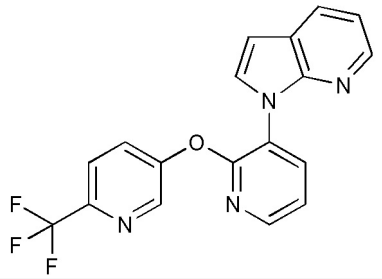
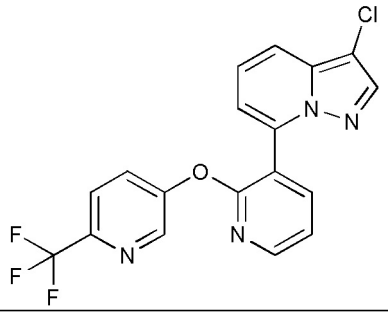
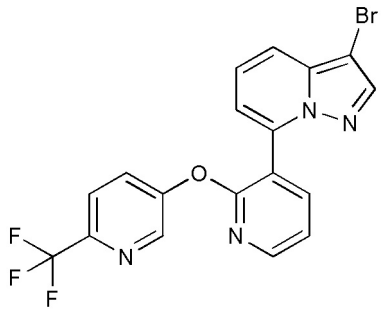
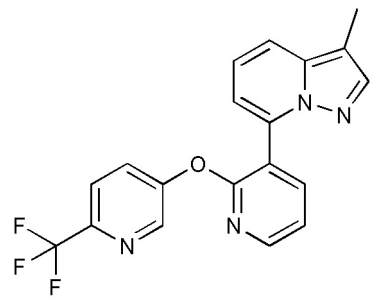
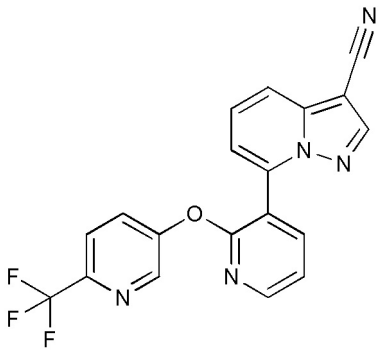
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-41 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,27 (2H, т, J=8,7 Гц), 4,54 (2H, т, J=8,7 Гц), 6,94-7,03 (2H, м), 7,19 (1H, дд, J=7,3, 7,8 Гц), 7,67 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,72 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,88 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,57 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 377 [M+H]+. |
| I-42 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,64 (1H, дд, J=1,8, 3,2 Гц), 7,20-7,31 (4H, м), 7,56 (1H, дд, J=1,8, 8,3 Гц), 7,65 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,72 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,96 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,22 (1H, дд, J=2,3, 4,6 Гц), 8,33 (1H, уш с),8,48 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 356 [M+H]+. |
| I-43 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,32 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,58-7,62 (2H, м), 7,67 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,75 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,80 (1H, дд, J=7,3, 7,3 Гц), 7,86 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,93 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,30 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,46 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,59 (1H, д, J= 6,0 Гц), 9,14 (1H, с). | ESI-MS m/z: 368 [M+H]+. |
| I-44 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,62 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,91 (1H, дд, J=1,4, 6,9 Гц), 7,23 (1H, дд, J=6,9, 9,2 Гц), 7,28 (1H, дд, J=5,0, 7,8 Гц), 7,61-7,74 (3H, м), 7,91 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,02 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,29 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,55 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 357 [M+H]+. |

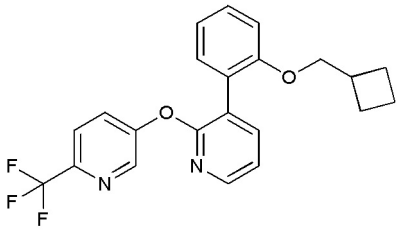
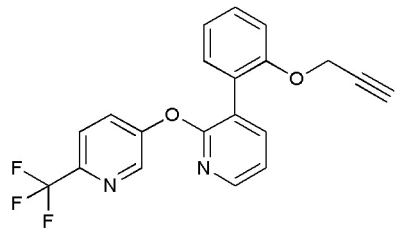
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-45 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,22(1H, дд, J=1,3, 7,3 Гц), 7,31(1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,64-7,72 (3H, м), 7,87 (1H, дд, J=1,3, 9,1 Гц), 8,05 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,31-8,34 (2H, м), 8,78 (1H, с). | ESI-MS m/z: 358 [M+H]+. |
| I-46 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 7,26 (1H, дд, J=4,6, 8,2 Гц), 7,41 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 8,01 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,05 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 8,26 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,31 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,46-8,49 (1H, м), 8,57 (1H, дд, J=1,4, 4,6Hz), 8,79 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 358 [M+H]+. |
| I-47 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 4,27 (3H, с),7,18 (1H, дд, J=4,6, 8,2 Гц), 7,26-7,31 (1H, м), 7,68-7,71 (1H, м), 7,74 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,22-8,29 (3H, м), 8,59-8,63 (2H, м). | ESI-MS m/z: 372 [M+H]+. |
| I-48 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,69 (3H, с),6,65 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,87 (1H, с),7,30 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,71 (2H, д, J=1,6 Гц), 8,03 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,9, 7,5 Гц), 8,32 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,54-8,60 (1H, м). | ESI-MS m/z: 372 [M+H]+. |

[0954]

[Таблица 7]

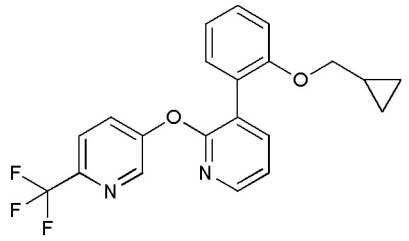
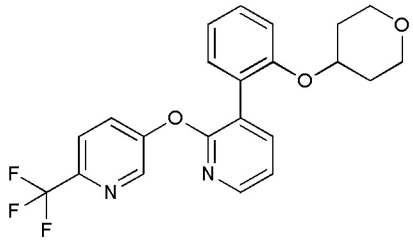
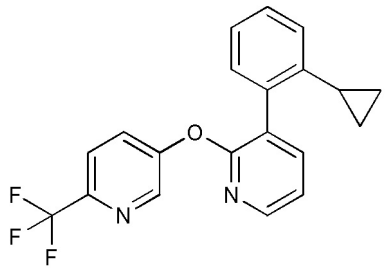
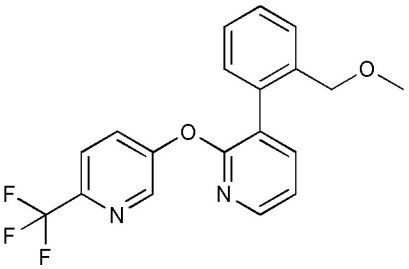
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-49 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 7,00 (1H, дд, J= 1,4, 6,9 Гц), 7,33-7,39 (2H, м), 7,92 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,99 (2H, уш с),8,10 (1H, дд, J=1,8, 4,9 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 7,4 Гц), 8,44 (1H, с),8,73-8,79 (2H, м). | ESI-MS m/z: 357 [M+H]+. |

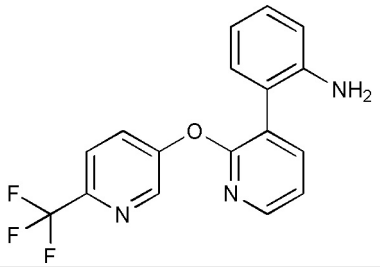
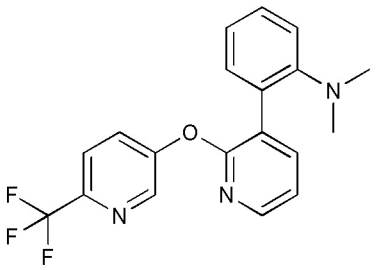
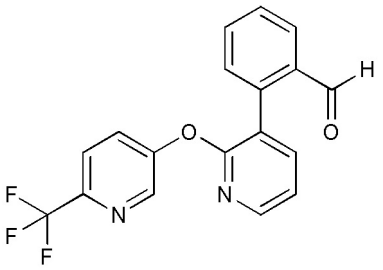
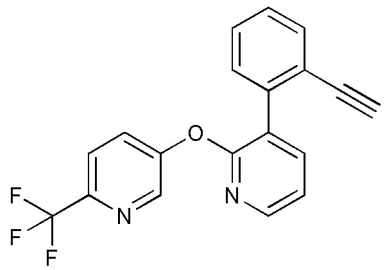
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-50 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,69 (1H, д, J=3,7 Гц), 7,17 (1H, дд, J=4,6, 7,8 Гц), 7,32 (1H, дд, J=5,0, 7,8 Гц), 7,57 (1H, д, J=3,7 Гц), 7,66-7,72 (2H, м), 8,00 (1H, дд, J=1,4, 7,8 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,33 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,59 (1H, с). | ESI-MS m/z: 357 [M+H]+. |
| I-51 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,96 (1H, дд, J=1,3, 6,9 Гц), 7,28 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,32 (1H, дд, J= 6,9, 8,9 Гц), 7,65 (1H, дд, J=1,3, 8,9 Гц), 7,67-7,70 (2H, м), 7,86 (1H, с),7,98 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,30 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,51-8,57 (1H, м). | ESI-MS m/z: 391, 393 [M+H]+. |
| I-52 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,97 (1H, дд, J=1,2, 6,9 Гц), 7,28 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,33 (1H, дд, J= 6,9, 8,9 Гц), 7,63 (1H, дд, J=1,3, 8,9 Гц), 7,66-7,72 (2H, м), 7,89 (1H, с),7,98 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,30 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,51-8,57 (1H, м). | ESI-MS m/z: 435, 437 [M+H]+. |
| I-53 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,34 (3H, с),6,85 (1H, дд, J=1,2, 6,8 Гц), 7,17, (1H, дд, J=6,8, 8,9 Гц), 7,27 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,54 (1H, дд, J=1,3, 8,9 Гц), 7,64-7,75 (3H, м), 7,99 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,28 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,54 (1H, д, J=2,4 Гц). | ESI-MS m/z: 371 [M+H]+. |
| I-54 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,19 (1H, дд, J=1,3, 7,1 Гц), 7,31 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,60 (1H, дд, J= 7,0, 8,9 Гц), 7,66 (1H, ддд, J=0,5, 2,5, 8,6 Гц), 7,71 (1H, дд, J=0,6, 8,6 Гц), 7,89 (1H, дд, J=1,3, 8,9 Гц), 7,98 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,20 (1H, с),8,33 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,54 (1H, д, J=2,4 Гц). | ESI-MS m/z: 382 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-55 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,62-1,79 (4H, м), 1,90-2,00 (2H, м), 2,53-2,64 (1H, м), 3,91 (2H, д, J= 6,4 Гц), 6,98 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,04 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,15-7,20 (1H, м), 7,30-7,40 (2H, м), 7,60 (1H, дд, J= 2,3, 8,7 Гц), 7,67 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,78 (1H, дд, J= 1,8, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,50 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 401 [M+H]+. |
| I-56 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,40 (1H, т, J=2,3 Гц), 4,64 (2H, д, J=2,3 Гц), 7,07-7,14 (2H, м), 7,20 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,34 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 7,39-7,44 (1H, м), 7,64 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,76 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,55 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 371 [M+H]+. |

[0955]

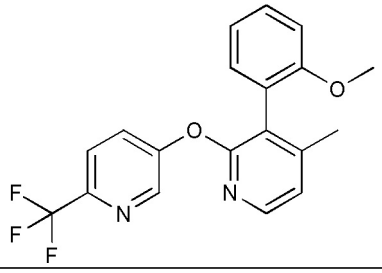
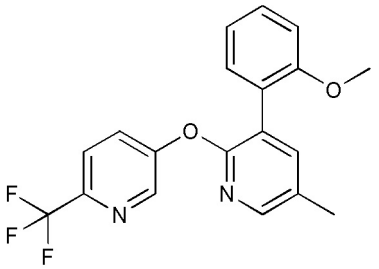
[Таблица 8]

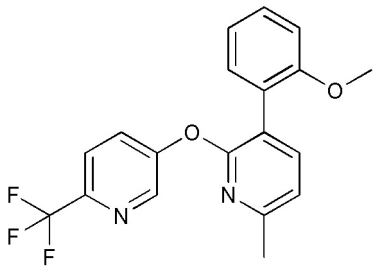
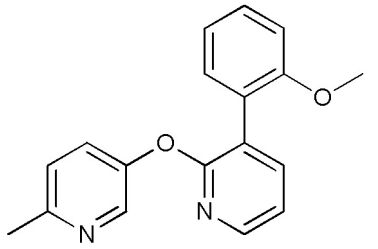
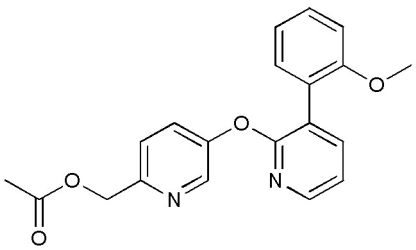
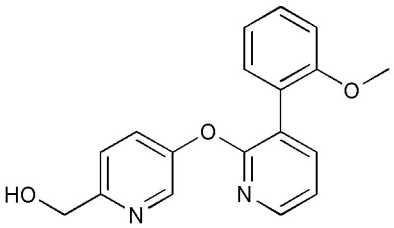
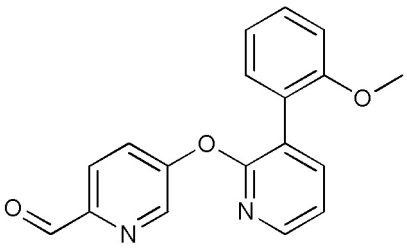
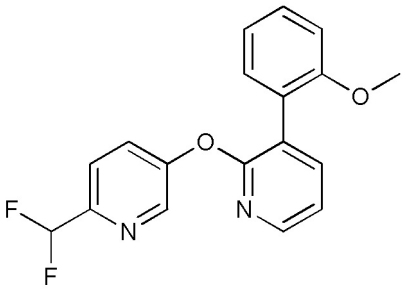
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-57 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,12-0,19 (2H, м), 0,45-0,51 (2H, м), 1,00-1,10 (1H, м), 3,77 (2H, д, J=6,9 Гц), 6,95 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,02-7,07 (1H, м), 7,19 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,30-7,38 (2H, м), 7,62-7,69 (2H, м), 7,77 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,55 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 387 [M+H]+. |
| I-58 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,54-1,63 (2H, м), 1,85-1,93 (2H, м), 3,43-3,50 (2H, м), 3,69-3,76 (2H, м), 4,44-4,50 (1H, м), 7,00 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,19 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,30-7,39 (2H, м), 7,62 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,68 (2H, д, J=8,7Hz), 7,76 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,50 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 417 [M+H]+. |
| I-59 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,64-0,70 (2H, м), 0,77-0,85 (2H, м), 1,71-1,79 (1H, м), 6,57 (1H, д, J=4,6 Гц), 6,98 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,19-7,28 (2H, м), 7,31-7,36 (1H, м), 7,60 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,76 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,51 (1H, д, J= 2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 357 [M+H]+. |
| I-60 |  | 1H-ЯМР (CDCl3) δ: 3,26 (3H, с),4,36 (2H, с),7,20 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,30 (1H, дд, J=1,4, 7,3 Гц), 7,39 (1H, дт, J=1,4, 7,3 Гц), 7,44 (1H, дт, J= 1,4, 7,3 Гц), 7,55 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,60 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 7,68 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,73 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,50 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 361 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-61 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,68-3,74 (2H, уш с),6,82 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,84-6,89 (1H, м), 7,15-7,18 (1H, м), 7,20-7,26 (2H, м), 7,63 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,69 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,81 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,55 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 332 [M+H]+. |
| I-62 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,24 (3H, с),3,51 (3H, с),6,06 (1H, т, J=6,9 Гц), 6,82 (1H, дд, J=3,2, 8,7 Гц), 7,15 (1H, дд, J=2,3, 6,9 Гц), 7,20 (1H, дд, J=1,8, 6,9 Гц), 7,22-7,26 (1H, м), 7,33 (1H, д, J= 9,2 Гц), 7,36-7,39 (1H, м), 7,41-7,48 (2H, м), 7,97 (1H, д, J=3,2 Гц). | ESI-MS m/z: 360 [M+H]+. |
| I-63 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,24 (1H, дд, J= 5,0, 7,4 Гц), 7,44 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,76 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,53-7,80 (5H, м), 7,99 (1H, д, J= 7,3 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,49 (1H, д, J=2,3 Гц), 10,0 (1H, с). | ESI-MS m/z: 345 [M+H]+. |
| I-64 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,02 (1H, с),7,20 (1H, дд, J=5,1, 7,3 Гц), 7,36-7,50 (3H, м), 7,60-7,72 (3H, м), 7,79 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,58 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 341 [M+H]+. |

[0956]

[Таблица 9]

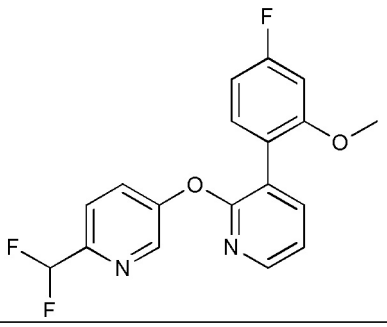
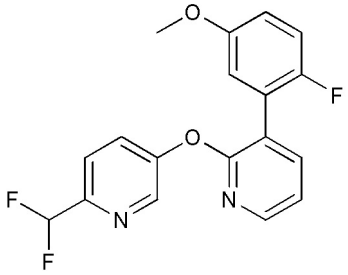
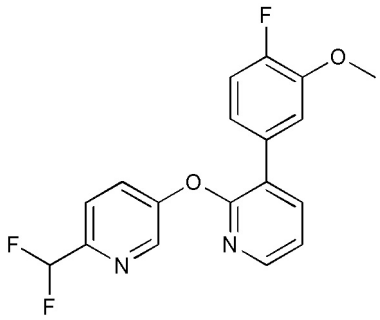
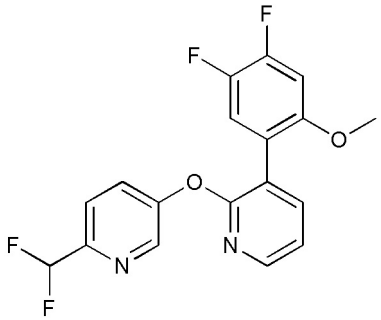
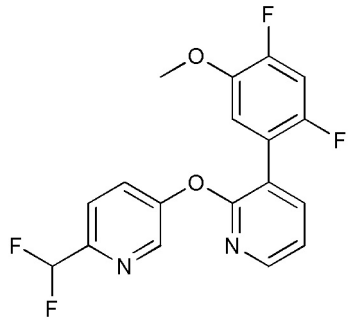
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-65 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,17 (3H, с),3,71 (3H, с),6,96 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,02-7,08 (2H, м), 7,18 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,35-7,41 (1H, м), 7,48-7,52 (1H, м), 7,62 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,05 (1H, д, J= 5,0 Гц), 8,41 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 361 [M+H]+. |
| I-66 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,37 (3H, с),3,67 (3H, с),6,94 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,05 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,26-7,30 (1H, м), 7,36-7,41 (1H, м), 7,54-7,58 (2H, м), 7,66 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,99 (1H, уш д), 8,48 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 361 [M+H]+. |

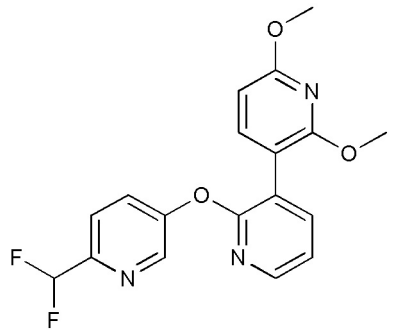
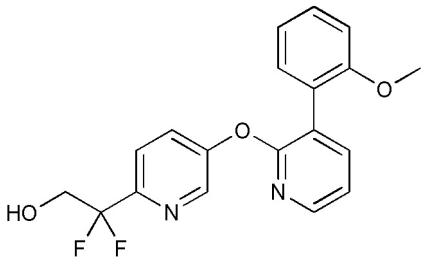
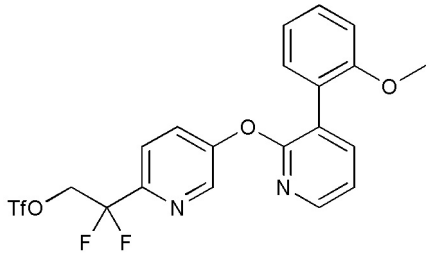
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-67 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,45 (3H, с),3,66 (3H, с),6,93 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,01-7,08 (2H, м), 7,26-7,29 (1H, м), 7,34-7,39 (1H, м), 7,48-7,52 (1H, дд, J=2,3, 8,7Hz), 7,64 (2H, д, J=7,3 Гц), 8,50 (1H, д, J= 2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 361 [M+H]+. |
| I-68 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,54 (3H, с),3,78 (3H, с),6,99 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,02-7,11 (2H, м), 7,15 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,30-7,41 (3H, м), 7,69 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,13 (1H, дд, J=2,3, 4,8 Гц), 8,31 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 293 [M+H]+. |
| I-69 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,15 (3H, с),3,76 (3H, с),5,20 (2H, с),6,98 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,06 (1H, дт, J=0,9, 7,5 Гц), 7,13 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,32-7,42 (3H, м), 7,48 (1H, дд, J=2,8, 8,7 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,41 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 351 [M+H]+. |
| I-70 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,48 (1H, т, J=5,0 Гц), 3,77 (3H, с),4,75 (2H, д, J=5,0 Гц), 6,99 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,07 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,13 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,24-7,28 (1H, м), 7,34 (1H, дд, J= 1,8, 7,8 Гц), 7,40 (1H, дт, J=1,8, 7,3 Гц), 7,48 (1H, дд, J=2,6, 8,2 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,39 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 309 [M+H]+. |
| I-71 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,68 (3H, с),6,96 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,07 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,23 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,36-7,44 (1H, м), 7,57-7,64 (1H, м), 7,78 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,00 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,56 (1H, д, J=2,7 Гц), 10,04 (1H, д, J=0,9 Гц). | ESI-MS m/z: 307 [M+H]+. |
| I-72 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,73 (3H, с),6,65 (1H, т, J=55,4 Гц), 6,98 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,07 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,18 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,33 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,40 (1H, дт, J=1,8, 8,2 Гц), 7,59 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,65 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 329 [M+H]+. |

[0957]

[Таблица 10]

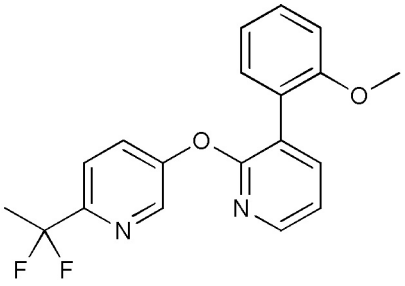
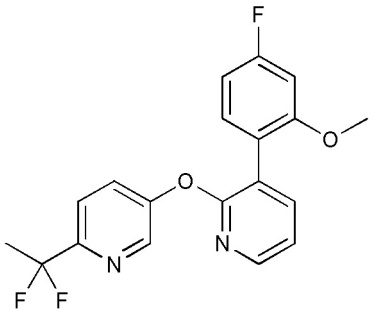
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|

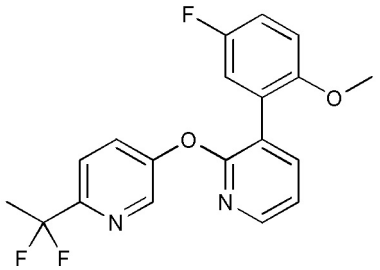
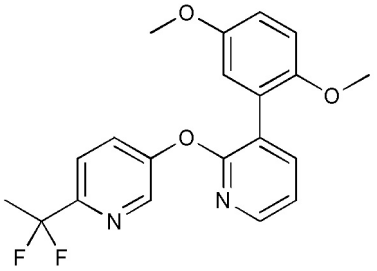
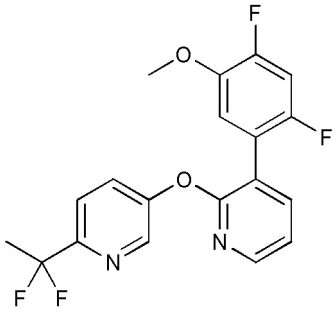
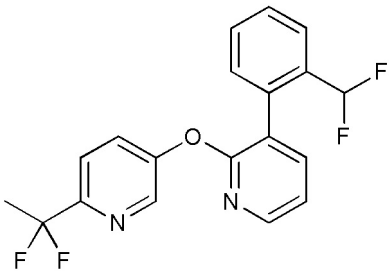
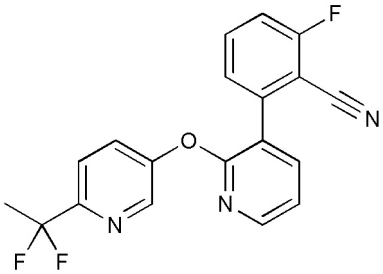
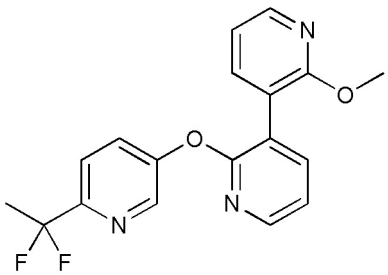
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-73 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,72 (3H, с),6,45 (1H, т, J=55,4 Гц), 6,70 (1H, дд, J=2,3, 11,0 Гц), 6,77 (1H, дт, J=2,7, 8,2 Гц), 7,17 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,27 (1H, дд, J=6,4, 8,2 Гц), 7,58 (1H, дд, J=2,3, 8,2 Гц), 7,65 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,70 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |
| I-74 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,83 (3H, с),6,65 (1H, т, J=55,4 Гц), 6,86-7,00 (2H, м), 7,09 (1H, т, J=9,2 Гц), 7,19 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,64 (1H, дд, J=2,3, 8,2 Гц), 7,67 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,78 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,49 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |
| I-75 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,93 (3H, с),6,66 (1H, т, J=55,4 Гц), 7,11-7,25 (4H, м), 7,63 (1H, дд, J=2,3, 8,2 Гц), 7,69 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,80 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,50 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |
| I-76 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,70 (3H, с),6,65 (1H, т, J=55,6 Гц), 6,79 (1H, дд, J=6,6, 12,0 Гц), 7,13-7,21 (2H, м), 7,59 (1H, дд, J=2,5, 8,5 Гц), 7,66 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,70 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,2 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |
| I-77 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,91 (3H, с),6,66 (1H, т, J=55,4 Гц), 6,94-7,06 (2H, м), 7,20 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,63 (1H, дд, J=2,8, 8,7 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,77 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,49 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-78 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,87 (3H, с),3,96 (3H, с),6,43 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,65 (1H, т, J=55,4 Гц), 7,16 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,55-7,63 (2H, м), 7,66 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,75 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,13 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,46 (1H, д, J= 2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 360 [M+H]+. |
| I-79 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,71 (3H, с),3,74 (1H, т, J=6,8 Гц), 4,12-4,22 (2H, м), 6,96 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,05 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,17 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,31 (1H, дд, J=1,8, 7,8Hz), 7,38 (1H, дт, J=1,8, 7,8 Гц), 7,58 (1H, дд, J=2,3, 8,3 Гц), 7,70 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,74 (1H, дд, J= 1,8, 7,3 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,39 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 359 [M+H]+. |
| I-80 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,69 (3H, с),5,11 (2H, т, J=12,3 Гц), 6,96 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,05 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,19 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,31 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,37-3,41 (1H, м), 7,61 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,71-7,76 (2H, м), 8,17 (1H, д, J= 3,2Hz), 8,41 (1H, д, J=2,3 Гц). | - |

[0958]

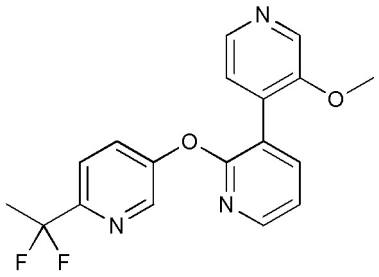
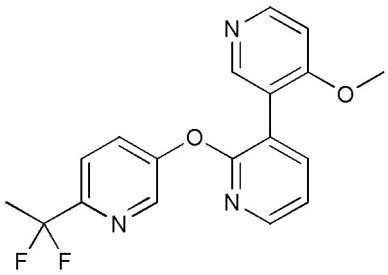
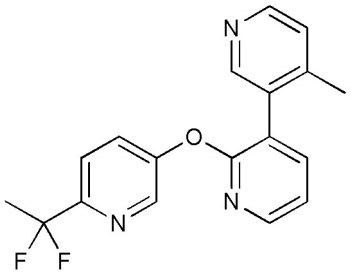
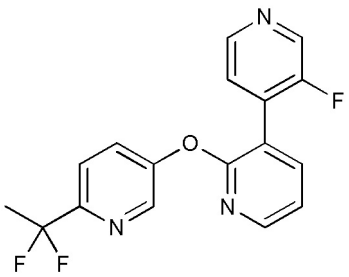
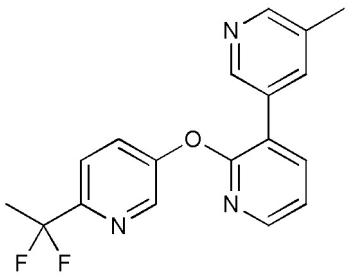
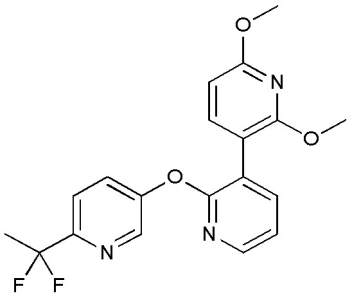
[Таблица 11]

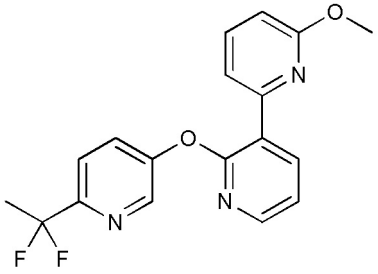
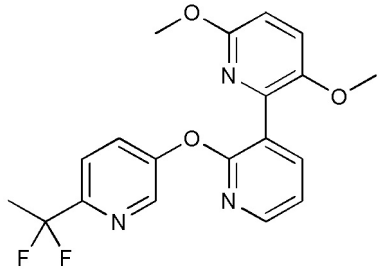
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-81 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,02 (3H, т, J=18,8 Гц), 3,73 (3H, с),6,97 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,06 (1H, дт, J=0,9, 7,4 Гц), 7,16 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,39 (1H, дт, J=1,9, 7,3 Гц), 7,54 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 7,65 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,73 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=2,3, 5,1 Гц), 8,43 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 343 [M+H]+. |
| I-82 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,02 (3H, т, J=18,3 Гц), 3,72 (3H, с),6,70 (1H, дд, J=2,3, 8,6 Гц), 6,76 (1H, дт, J=2,3, 8,3 Гц), 7,16 (1H, дд, J=5,1, 7,8 Гц), 7,27 (1H, дд, J=6,8, 8,7 Гц), 7,53 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,65 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,70 (1H, дд, J=2,3, 7,8 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,42 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 361 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-83 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,02 (3H, т, J=18,7 Гц), 3,71 (3H, с),6,89 (1H, дд, J=4,6, 9,6 Гц), 7,02-7,10 (2H, м), 7,16 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,54 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,66 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 361 [M+H]+. |
| I-84 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,02 (3H, т, J=18,6 Гц), 3,68 (3H, с),3,81 (3H, с),6,88-6,94 (3H, м), 7,16 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,55 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,65 (1H, дд, J=0,6, 8,6 Гц), 7,73 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,44 (1H, дд, J=0,6, 2,6 Гц). | ESI-MS m/z: 373 [M+H]+. |
| I-85 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,03 (3H, т, J=18,8 Гц), 3,91 (3H, с),6,97 (1H, дд, J=9,2, 11,0 Гц), 7,02 (1H, дд, J=6,9, 9,2 Гц), 7,18 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,58 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,76 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,46 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 379 [M+H]+. |
| I-86 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,01 (3H, т, J=18,6 Гц), 6,60 (1H, т, J=55,0 Гц), 7,19 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,30 (1H, м), 7,52-7,58 (3H, м), 7,66 (1H, дд, J=0,5, 8,6 Гц), 7,69 (1H, дд, J=1,8, 4,9 Гц), 7,77 (1H, дд, J=2,6, 6,4 Гц), 8,21 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,42 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 363 [M+H]+. |
| I-87 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,04 (3H, т, J=18,6 Гц), 7,22 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,29 (1H, дт, J=1,0, 8,5 Гц), 7,37 (1H, дд, J=0,5, 7,8 Гц), 7,68-7,74 (3H, м), 7,78 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,23 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,50-8,51 (1H, м). | ESI-MS m/z: 356 [M+H]+. |
| I-88 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,03 (3H, т, J=18,8 Гц), 3,89 (3H, с),7,01 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,17 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,56 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,64 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,67 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,75 (1H, дд, J=1,8, 7,4 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,23 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 344 [M+H]+. |

[0959]

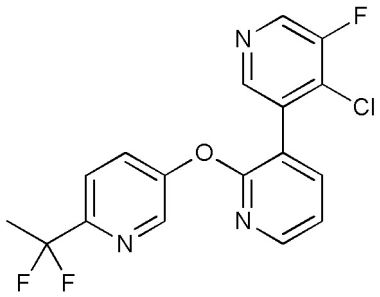
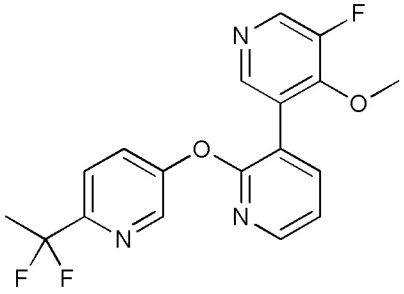
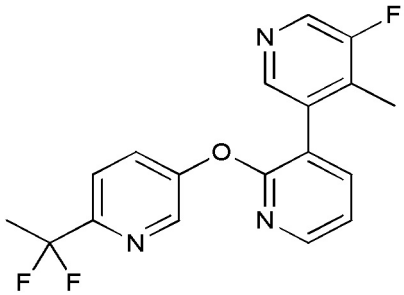
[Таблица 12]

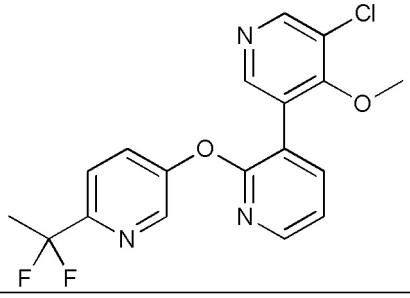
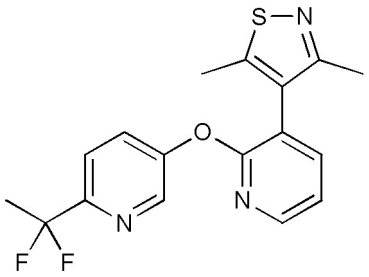
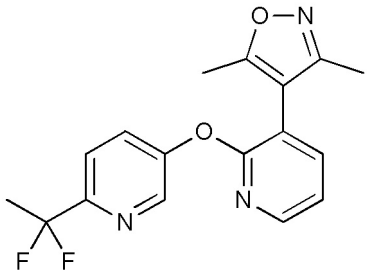
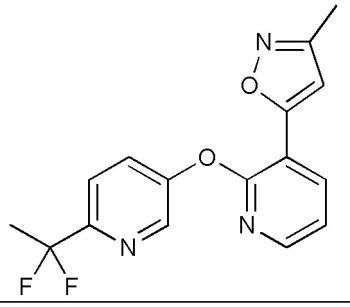
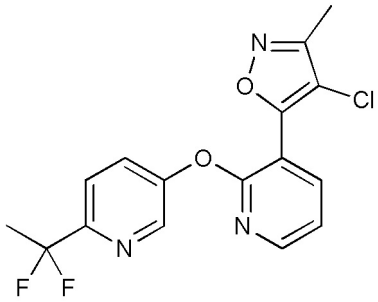
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-89 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,03 (3H, т, J=18,6 Гц), 3,86 (3H, с),7,19 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,29 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,56 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,67 (1H, дд, J=0,6, 8,7 Гц), 7,75 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,21 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,36 (1H, д, J=5,0 Гц), 8,39 (1H, с),8,44 (1H, дд, J=0,6, 2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 344 [M+H]+. |
| I-90 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,02 (3H, т, J=18,6 Гц), 3,81 (3H, с),6,90 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,19 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,54 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,66 (1H, дд, J=0,6, 8,7 Гц), 7,74 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,43 (1H, дд, J=0,6, 2,7 Гц), 8,45 (1H, с), 8,55 (1H, д, J=5,7 Гц). | ESI-MS m/z: 344 [M+H]+. |
| I-91 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,02 (3H, т, J=18,6 Гц), 2,30 (3H, с),7,21 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,23 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,54 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,66 (1H, дд, J=0,7, 8,7 Гц), 7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,21 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,42 (1H, дд, J=0,6, 2,7 Гц), 8,47 (1H, с),8,51 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 328 [M+H]+. |
| I-92 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,04 (3H, т, J=18,6 Гц), 7,23 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,45 (1H, дд, J=5,0, 6,0 Гц), 7,60 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,71 (1H, дд, J= 0,6, 8,6 Гц), 7,82 (1H, ддд, J=0,8, 1,9, 7,4 Гц), 8,24 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,49 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,54 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,59 (1H, д, J=1,6 Гц). | ESI-MS m/z: 332 [M+H]+. |
| I-93 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,04 (3H, т, J=18,6 Гц), 2,42 (3H, с),7,21 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,60 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,69-7,71 (1H, м), 7,76-7,78 (1H, м), 7,81 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,48-8,49 (2H, м), 8,68 (1H, д, J=1,9 Гц). | ESI-MS m/z: 328 [M+H]+. |
| I-94 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,02 (3H, т, J=18,8 Гц), 3,88 (3H, с),3,96 (3H, с),6,42 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,14 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,55 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,58 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,66 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,47 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 374 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-95 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,05 (3H, т, J=18,6 Гц), 4,01 (3H, с),6,76 (1H, дд, J=1,5, 7,4 Гц), 7,23 (1H, дд, J=4,8, 7,6 Гц), 7,61 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,64-7,72 (3H, м), 8,15 (1H, дд, J=2,0, 4,8 Гц), 8,51-8,53 (2H, м). | ESI-MS m/z: 344 [M+H]+. |
| I-96 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,03 (3H, т, J=18,6 Гц), 3,70 (3H, с),3,89 (3H, с),6,78 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,21 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,57 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,66 (1H, дд, J=0,6, 8,6 Гц), 7,94 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,20 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,47 (1H, дд, J=0,6, 2,6 Гц). | ESI-MS m/z: 374 [M+H]+. |

[0960]

[Таблица 13]

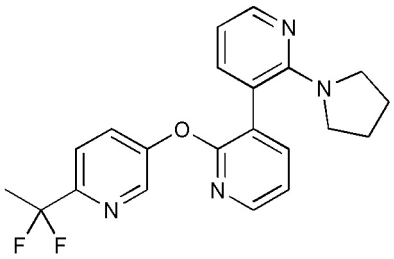
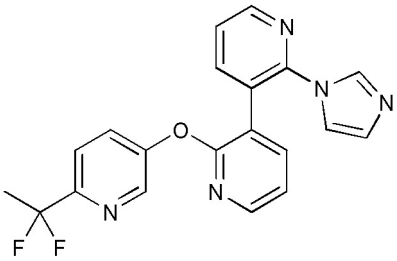
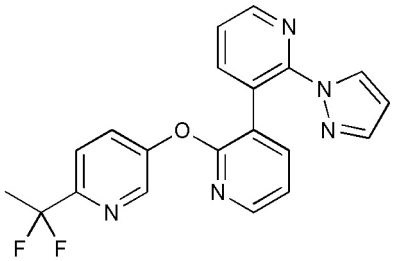
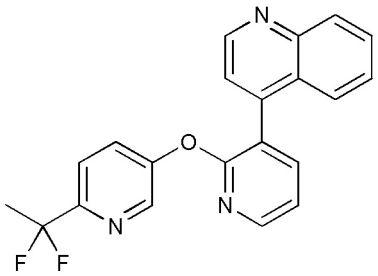
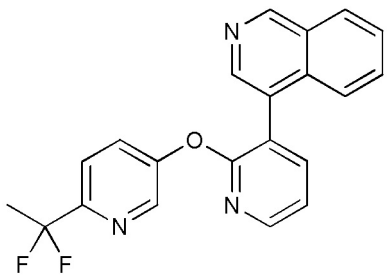
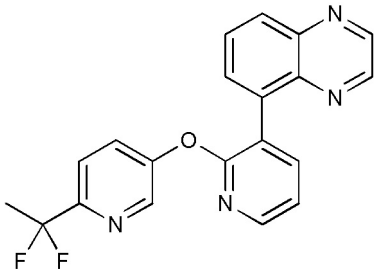
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-97 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,03 (3H, т, J=18,6 Гц), 7,23 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,59 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,68-7,70 (1H, м), 7,74 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,26 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,45 (1H, с),8,47-8,48 (1H, м), 8,57 (1H, br с). | ESI-MS m/z: 366, 368 [M+H]+. |
| I-98 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,03 (3H, т, J=19,0 Гц), 4,06 (3H, д, J=4,6 Гц), 7,19 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,56 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,68-7,73 (2H, м), 8,21 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,29 (1H, уш с),8,45-8,46 (2H, м). | ESI-MS m/z: 362 [M+H]+. |
| I-99 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,03 (3H, т, J=18,6 Гц), 2,25 (3H, д, J=2,0 Гц), 7,22 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,55 (1H, дд, J=2,7, 8,6 Гц), 7,68-7,73 (2H, м), 8,23 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,32 (1H, с),8,43-8,44 (2H, м). | ESI-MS m/z: 346 [M+H]+. |

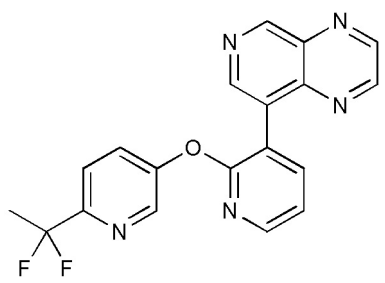
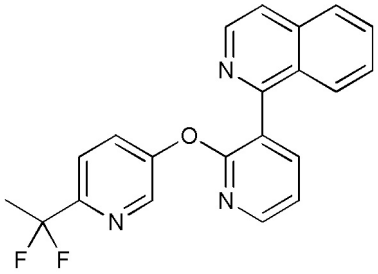
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-100 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,03 (3H, т, J= 18,6 Гц), 3,82 (3H, с),7,21 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,57 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,68-7,70 (1H, м), 7,76 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,45-8,46 (2H, м), 8,59 (1H, с). | ESI-MS m/z: 378, 380 [M+H]+. |
| I-101 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,03 (3H, т, J= 18,6 Гц), 2,37 (3H, с),2,43 (3H, с),7,21 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,54 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,62 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 7,68 (1H, дд, J=0,6, 8,6 Гц), 8,21 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,42 (1H, дд, J=0,6, 2,6 Гц). | ESI-MS m/z: 348 [M+H]+. |
| I-102 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,03 (3H, т, J= 18,7 Гц), 2,27 (3H, с),2,41 (3H, с),7,18 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,56 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,62 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,76 (1H, дд, J=0,5, 8,6 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,45 (1H, дд, J=0,5, 2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 332 [M+H]+. |
| I-103 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,06 (3H, т, J= 18,6 Гц), 2,39 (3H, с),6,76 (1H, с),7,22 (1H, дд, J=4,9, 7,7 Гц), 7,65 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,75 (1H, дд, J=0,6, 8,7 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,39 (1H, дд, J=1,9, 7,7 Гц), 8,54-8,57 (1H, м). | ESI-MS m/z: 318 [M+H]+. |
| I-104 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,05 (3H, т, J= 18,6 Гц), 2,38 (3H, с),7,23 (1H, дд, J=4,9, 7,8 Гц), 7,65 (1H, дд, J=2,6, 8,5 Гц), 7,70-7,75 (1H, м), 8,06 (1H, дд, J=1,9, 7,8 Гц), 8,26 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,53-8,57 (1H, м). | ESI-MS m/z: 352, 354 [M+H]+. |

[0961]

[Таблица 14]

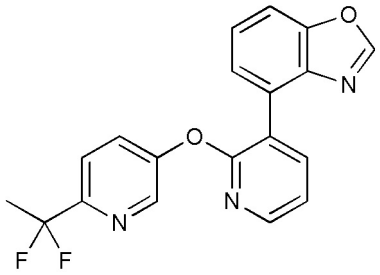
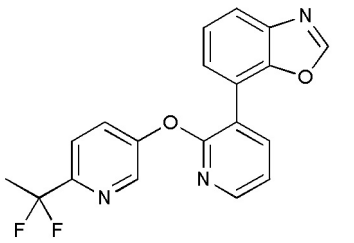
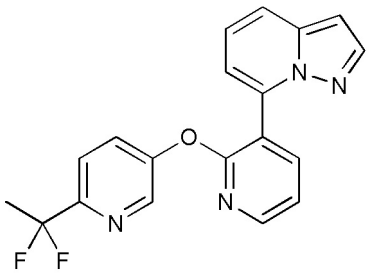
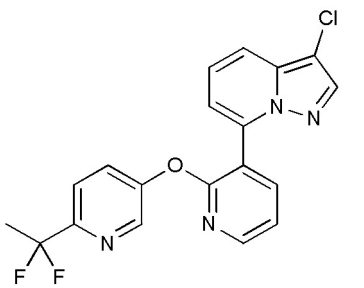
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|

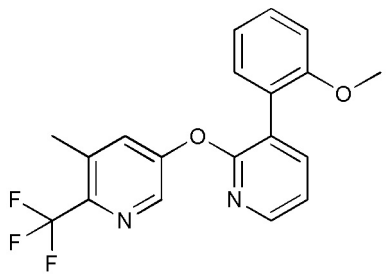
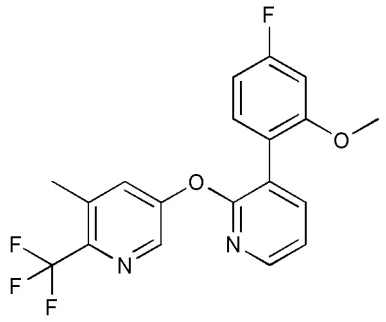
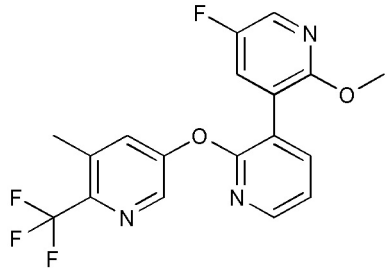
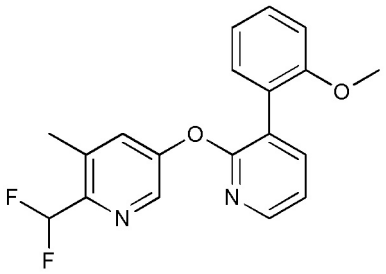
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-105 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,79-1,83 (4H, м), 2,02 (3H, т, J=18,6 Гц), 3,17-3,20 (4H, м), 6,70 (1H, дд, J=4,9, 7,3 Гц), 7,14 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,42 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 7,56 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,67 (1H, дд, J=0,6, 8,6 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,9, 4,8 Гц), 8,43 (1H, д, J=2,1 Гц). | ESI-MS m/z: 383 [M+H]+. |
| I-106 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,00 (3H, т, J=18,6 Гц), 7,05-7,10 (3H, м), 7,21 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,48 (1H, дд, J=4,8, 7,6 Гц), 7,60 (1H, дд, J=0,5, 8,6 Гц), 7,72 (1H, т, J=1,0 Гц), 7,80 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 7,89 (1H, дд, J=1,8, 7,6 Гц), 8,11 (1H, дд, J=0,5, 2,6 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,63 (1H, дд, J=1,8, 4,8 Гц). | ESI-MS m/z: 380 [M+H]+. |
| I-107 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,98 (3H, т, J=18,6 Гц), 6,37 (1H, дд, J=1,7, 2,6 Гц), 7,17-7,22 (2H, м), 7,40 (1H, дд, J=4,8, 7,6 Гц), 7,48-7,50 (1H, м), 7,55 (1H, дд, J=0,6, 8,6 Гц), 7,77 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 7,84 (1H, дд, J=1,8, 7,6 Гц), 8,06-8,07 (1H, м), 8,11 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,29 (1H, дд, J=0,7, 2,6 Гц), 8,55 (1H, дд, J=1,8, 4,8 Гц). | ESI-MS m/z: 380 [M+H]+. |
| I-108 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,00 (3H, т, J=18,6 Гц), 7,28 (1H, дд, J=4,9, 7,3 Гц), 7,46 (1H, д, J=4,4 Гц), 7,51 (1H, дд, J=2,7, 8,6 Гц), 7,54-7,59 (1H, м), 7,62-7,66 (1H, м), 7,70-7,74 (1H, м), 7,76 (1H, ддд, J=1,5, 7,8, 8,6 Гц), 7,81 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,20-8,25 (1H, м), 8,31 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,37-8,40 (1H, м), 9,03 (1H, д, J=4,4 Гц). | ESI-MS m/z: 364 [M+H]+. |
| I-109 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,92 (3H, т, J=18,6 Гц), 7,26-7,29 (1H, м), 7,51 (1H, дд, J=2,7, 8,6 Гц), 7,61-7,73 (4H, м), 7,84 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,06-8,10 (1H, м), 8,29 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,36-8,39 (1H, м), 8,57 (1H, уш с),9,20-9,53 (1H, м). | ESI-MS m/z: 364 [M+H]+. |
| I-110 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,05 (3H, т, J=18,8 Гц), 7,22-7,30 (2H, м), 7,57 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,63 (1H, дд, J=0,9, 8,7 Гц), 7,83-7,91 (3H, м), 8,20 (1H, дд, J=2,3, 4,6 Гц), 8,42 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,77 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,85 (1H, д, J=1,8 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-111 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,01 (3H, т, J=18,8 Гц), 7,29 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,57 (1H, дд, J= 2,7, 8,7 Гц), 7,65 (1H, дд, J=0,6, 8,7 Гц), 7,91 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,30 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,43 (1H, дд, J=0,6, 2,7 Гц), 8,95 (1H, с),8,96 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,97 (1H, д, J=1,8 Гц), 9,64 (1H, с). | ESI-MS m/z: 366 [M+H]+. |
| I-112 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,99 (3H, т, J=18,7 Гц), 7,29 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,52 (1H, дд, J= 2,7, 8,7 Гц), 7,56-7,63 (2H, м), 7,70-7,76 (2H, м), 7,83-7,87 (1H, м), 7,92 (1H, br д, J=8,3 Гц), 7,97 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,31 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,35-8,38 (1H, м), 8,65 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 364 [M+H]+. |

[0962]

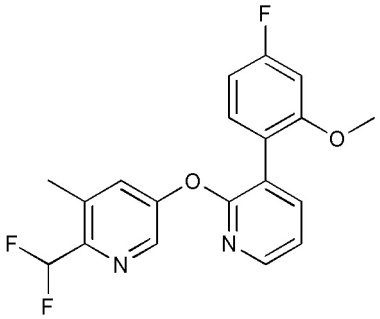
[Таблица 15]

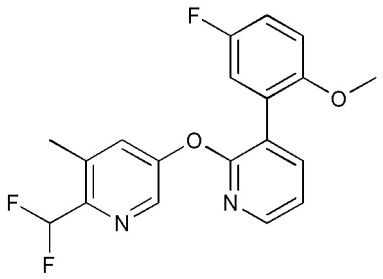
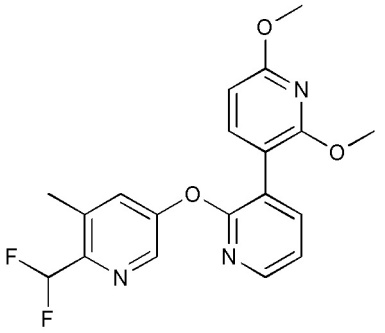
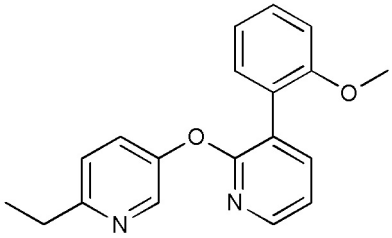
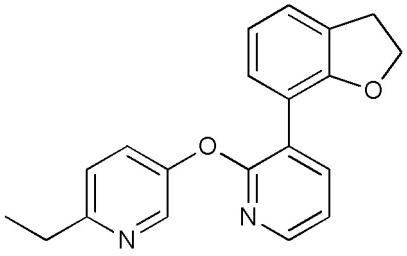
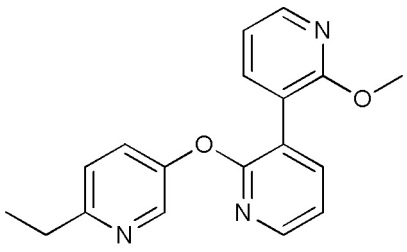
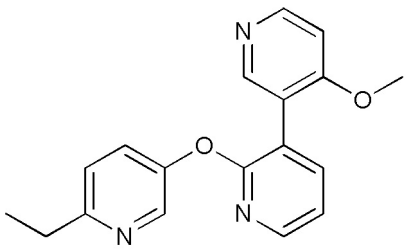
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-113 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,03 (3H, т, J=18,6 Гц), 7,24 (1H, дд, J=2,0, 4,5 Гц), 7,50 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,62-7,68 (4H, м), 8,08 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,11 (1H, с),8,21 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,51 (1H, д, J=1,8 Гц). | ESI-MS m/z: 354 [M+H]+. |
| I-114 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,04 (3H, т, J=18,6 Гц), 7,24 (1H, дд, J=2,6, 7,5 Гц), 7,50 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,59-7,63 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,86 (1H, дд, J=1,1, 8,0 Гц), 7,98 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,11 (1H, с),8,23 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,51 (1H, д, J=2,0 Гц). | ESI-MS m/z: 354 [M+H]+. |
| I-115 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,01 (3H, т, J=18,6 Гц), 6,61 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,91 (1H, дд, J=1,2, 6,9 Гц), 7,21-7,26 (2H, м), 7,62-7,66 (3H, м), 7,92 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,01 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,29 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с). | ESI-MS m/z: 353 [M+H]+. |
| I-116 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,02 (3H, т, J=18,3 Гц), 6,96 (1H, дд, J=1,2, 6,8 Гц), 7,25 (1H, дд, J= 5,0, 7,3 Гц), 7,30 (1H, дд, J=6,9, 8,7 Гц), 7,60-7,66 (3H, м), 7,87 (1H, с),7,97 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,28 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 387, 389 [M+H]+. |

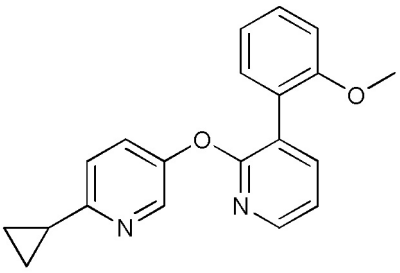
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-117 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,48 (3H, д, J=1,8 Гц), 3,72 (3H, с),6,97 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,07 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,19 (1H, дд, J=5,0, 7,8 Гц), 7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,36-7,44 (2H, м), 7,75 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,30 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 361 [M+H]+. |
| I-118 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,49 (3H, д, J=1,8 Гц), 3,71 (3H, с),6,70 (1H, дд, J=2,3, 10,5 Гц), 6,77 (1H, дт, J=2,3, 8,2 Гц), 7,19 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,26 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,40 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,30 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 379 [M+H]+. |
| I-119 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,51 (3H, с),3,86 (3H, с),7,21 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,43 (1H, с),7,47 (1H, дд, J=2,7, 8,2 Гц), 7,78 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,33 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 380 [M+H]+. |
| I-120 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,50 (3H, т, J=1,8 Гц), 3,73 (3H, с),6,68 (1H, т, J=54,5 Гц), 6,97 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,06 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,17 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,35 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,39 (1H, ддд, J=1,8, 7,3, 8,2 Гц), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,24 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 343 [M+H]+. |

[0963]

[Таблица 16]

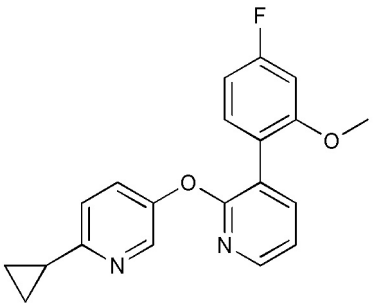
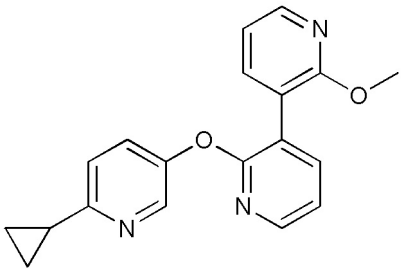
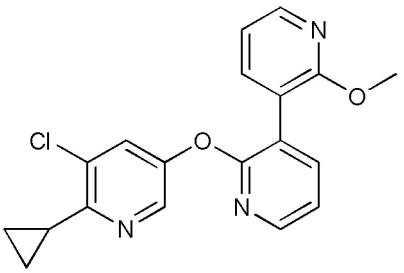
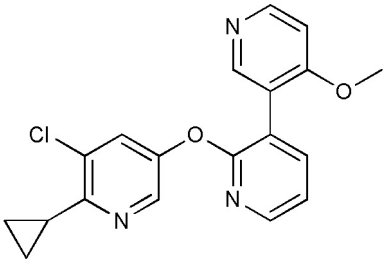
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-121 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,51 (3H, с),3,72 (3H, с),6,69 (1H, т, J=54,5 Гц), 6,70 (1H, дд, J=2,3, 11,0 Гц), 6,77 (1H, дт, J=2,8, 8,2 Гц), 7,17 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,23-7,30 (1H, м), 7,35 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,70 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,23 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 361 [M+H]+. |

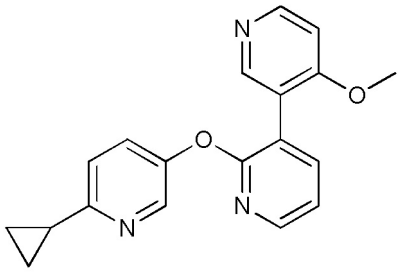
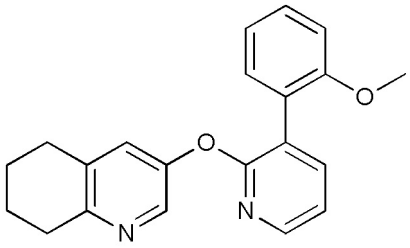
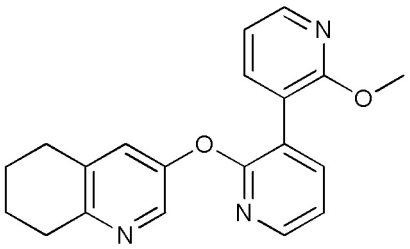
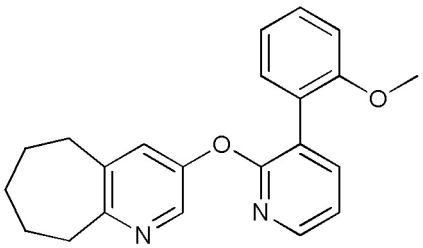
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-122 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,51 (3H, т, J=1,8 Гц), 3,71 (3H, с),6,69 (1H, т, J=54,5 Гц), 6,85-6,94 (1H, м), 7,02-7,12 (2H, м), 7,17 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,36 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,24 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 361 [M+H]+. |
| I-123 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,51 (3H, с),3,87 (3H, с),3,96 (3H, с),6,42 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,69 (1H, т, J=54,5 Гц), 7,15 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,36 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,57 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,75 (1H, дд, J=2,3, 7,8 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,25 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 374 [M+H]+. |
| I-124 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,31 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,82 (2H, т, J=7,6 Гц), 3,78 (3H, с),6,97-6,99 (1H, м), 7,04-7,08 (1H, м), 7,10 (1H, дд, J=4,9, 7,3 Гц), 7,16 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,34 (1H, дд, J=1,7, 7,5 Гц), 7,36-7,41 (2H, м), 7,70 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,13 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,34 (1H, д, J=2,5 Гц). | ESI-MS m/z: 307 [M+H]+. |
| I-125 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,31 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,83 (2H, т, J=7,6 Гц), 3,28 (2H, т, J=8,7 Гц), 4,57 (2H, т, J=8,7 Гц), 6,94 (1H, дд, J=7,5, 7,5 Гц), 7,09 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,17 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,22-7,24 (1H, м), 7,29-7,31 (1H, м), 7,43 (1H, дд, J=2,8, 8,4 Гц), 7,84 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,11 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,39 (1H, д, J=2,6 Гц). | ESI-MS m/z: 319 [M+H]+. |
| I-126 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,31 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,83 (2H, т, J=7,6 Гц), 3,93 (3H, с),7,00 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,11 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,18 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,39 (1H, дд, J=2,8, 8,4 Гц), 7,67 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,34 (1H, д, J=2,8 Гц). | ESI-MS m/z: 308 [M+H]+. |
| I-127 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,31 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,83 (2H, т, J=7,6 Гц), 3,85 (3H, с),6,91 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,13 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,18 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,38 (1H, дд, J=2,8, 8,4 Гц), 7,70 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,33 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,46 (1H, с),8,54 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 308 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-128 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,93-1,00 (4H, м), 2,00-2,06 (1H, м), 3,78 (3H, с),6,97-7,00 (1H, м), 7,03-7,12 (3H, м), 7,31-7,34 (2H, м), 7,36-7,40 (1H, м), 7,68 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,26 (1H, д, J=2,4 Гц). | ESI-MS m/z: 319 [M+H]+. |

[0964]

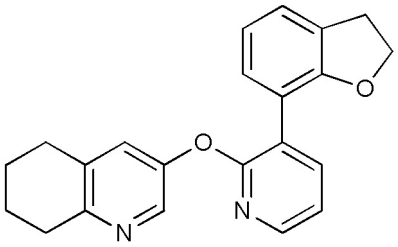
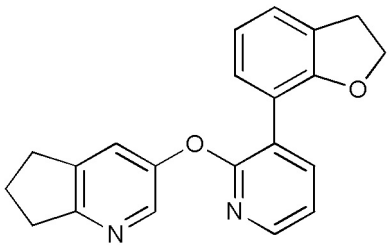
[Таблица 17]

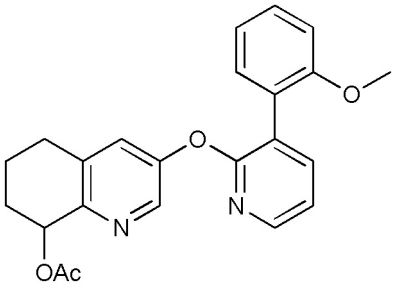
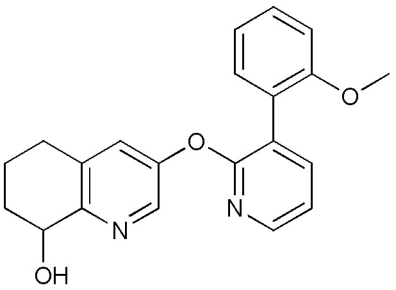
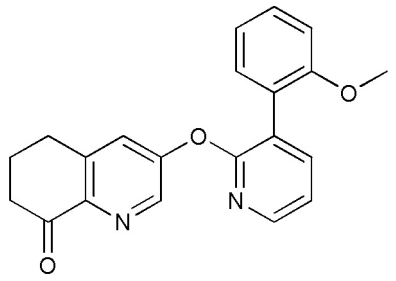
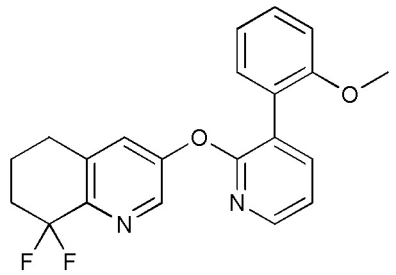
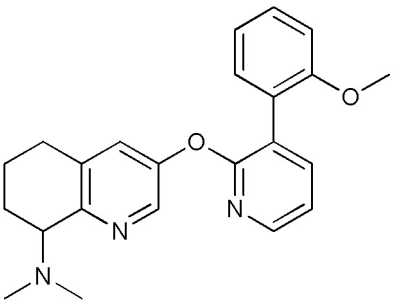
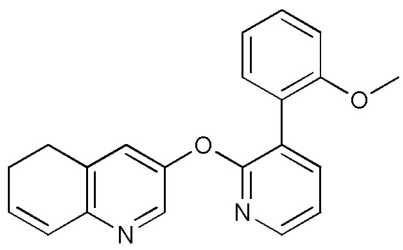
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-129 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,93-0,99 (4H, м), 2,00-2,06 (1H, м), 3,76 (3H, с),6,70 (1H, дд, J=2,4, 10,9 Гц), 6,73-6,78 (1H, м), 7,08 (1H, дд, J=4,9, 7,3 Гц), 7,11-7,13 (1H, м), 7,27-7,32 (2H, м), 7,65 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,24 (1H, д, J=2,6 Гц). | ESI-MS m/z: 337 [M+H]+. |
| I-130 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,94-0,99 (4H, м), 2,00-2,07 (1H, м), 3,93 (3H, с),7,00 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,10 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,12-7,14 (1H, м), 7,32 (1H, дд, J=2,7, 8,5 Гц), 7,67 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,14 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,26-8,27 (1H, м). | ESI-MS m/z: 320 [M+H]+. |
| I-131 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,98-1,09 (4H, м), 2,44-2,51 (1H, м), 3,92 (3H, с),7,00 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,14 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,44 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,64 (1H, дд, J=1,9, 7,2 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,18 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 354, 356 [M+H]+. |
| I-132 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,98-1,09 (4H, м), 2,44-2,51 (1H, м), 3,84 (3H, с),6,90 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,15 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,44 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,70 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,16 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,18 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,44 (1H, с),8,54 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 354, 356 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-133 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,94-0,99 (4H, м), 2,01-2,07 (1H, м), 3,85 (3H, с),6,90 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,10-7,14 (2H, м), 7,32 (1H, дд, J= 2,7, 8,5 Гц), 7,69 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,16 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,25 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,46 (1H, с),8,54 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 320 [M+ H]+. |
| I-134 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,74-1,95 (4H, м), 2,76 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,90 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,78 (3H, с),6,98 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,02-7,12 (2H, м), 7,14 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,33 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 7,37 (1H, ддд, J=1,8, 7,8, 8,2 Гц), 7,69 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,19 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 333 [M+ H]+. |
| I-135 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,75-1,94 (4H, м), 2,78 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,91 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,93 (3H, с),7,00 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,10 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,15 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,19 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,21 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 334 [M+ H]+. |
| I-136 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,60-1,75 (4H, м), 1,80-1,92 (2H, м), 2,70-2,79 (2H, м), 2,97-3,07 (2H, м), 3,77 (3H, с),6,98 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,05 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,10 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,17 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,33 (1H, дд, J= 1,8, 7,3 Гц), 7,38 (1H, ддд, J=1,8, 7,3, 8,2 Гц), 7,70 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,11 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 347 [M+ H]+. |

[0965]

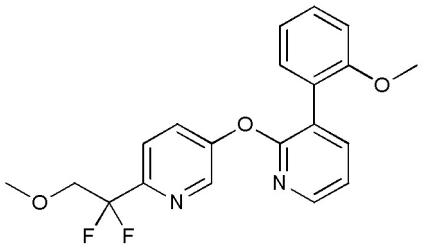
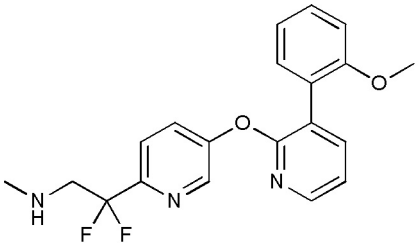
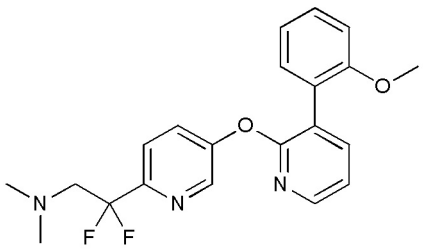
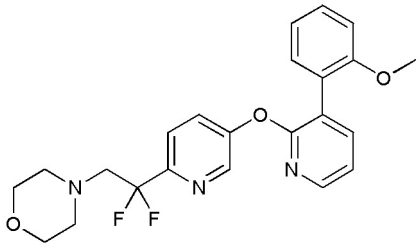
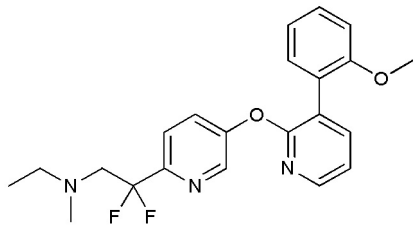
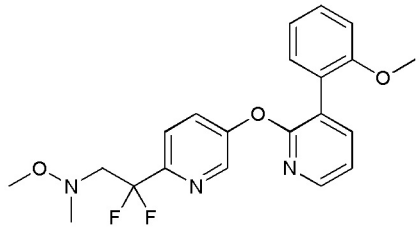
[Таблица 18]

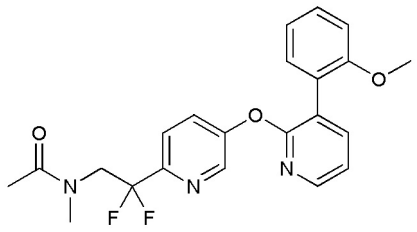
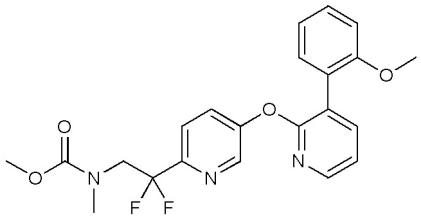
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-137 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,74-1,96 (4H, м), 2,78 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,91 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,28 (2H, т, J=8,7 Гц), 4,58 (2H, т, J=8,7 Гц), 6,94 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,09 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,19 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,23 (1H, дд, J=1,4, 7,3 Гц), 7,31 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,84 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,24 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 345 [M+H]+. |
| I-138 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,11-2,23 (2H, м), 2,90-3,03 (4H, м), 3,28 (2H, т, J=8,7 Гц), 4,58 (2H, т, J=8,7 Гц), 6,94 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,09 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,23 (1H, дд, J=0,9, 7,3 Гц), 7,29-7,35 (2H, м), 7,84 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,11 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,20 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 331 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-139 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,74-2,24 (7H, м), 2,69-2,94 (2H, м), 3,76 (3H, с),5,96 (1H, т, J=4,1 Гц), 6,97 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,05 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,13 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,23 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 7,38 (1H, ддд, J=1,4, 7,3, 8,2 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,31 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 391 [M+H]+. |
| I-140 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,71-1,88 (2H, м), 1,96-2,06 (1H, м), 2,20-2,34 (1H, м), 2,72-2,90 (2H, м), 3,70-3,83 (4H, м), 4,66-4,75 (1H, м), 6,98 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,06 (1H, ддд, J=0,9, 7,3, 7,8 Гц), 7,12 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,20 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,33 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,39 (1H, ддд, J=1,4, 7,8, 8,2 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,24 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 349 [M+H]+. |
| I-141 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,19 (2H, квин, J=6,4 Гц), 2,78 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,01 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,69 (3H, с),6,96 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,06 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,21 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,31 (1H, дд, J=1,4, 7,3 Гц), 7,36-7,43 (2H, м), 7,76 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,47 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |
| I-142 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,96-2,10 (2H, м), 2,28-2,48 (2H, м), 2,81-2,90 (2H, м), 3,74 (3H, с),6,97 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,06 (1H, дт, J=0,9, 7,8 Гц), 7,17 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,28 (1H, с),7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,39 (1H, ддд, J=1,8, 7,8, 8,2 Гц), 7,73 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,41 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 369 [M+H]+. |
| I-143 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,64-1,78 (1H, м), 1,82-2,10 (3H, м), 2,36 (6H, с),2,64-2,90 (2H, м), 3,76 (3H, с),3,85 (1H, дд, J=5,0, 8,2 Гц), 6,97 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,05 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,11 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,16 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,33 (1H, дд, J=1,4, 7,3 Гц), 7,37 (1H, дт, J=1,4, 7,3 Гц), 7,77 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,31 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 376 [M+H]+. |
| I-144 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,30-2,40 (2H, м), 2,85 (2H, т, J=8,2 Гц), 3,77 (3H, с),6,21-6,29 (1H, м), 6,58-6,66 (1H, м), 6,98 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,06 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,11 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,19 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,33 (1H, дд, J=1,4, 7,3 Гц), 7,39 (1H, ддд, J=1,8, 7,3, 8,2 Гц), 7,70 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,13-8,30 (2H, м). | ESI-MS m/z: 331 [M+H]+. |

[0966]

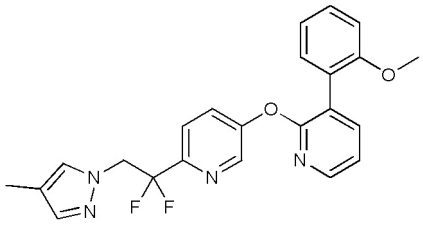
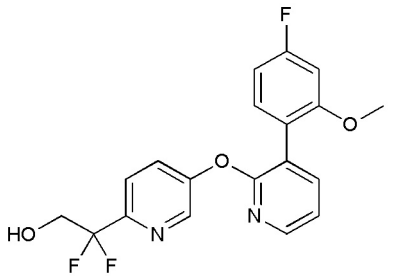
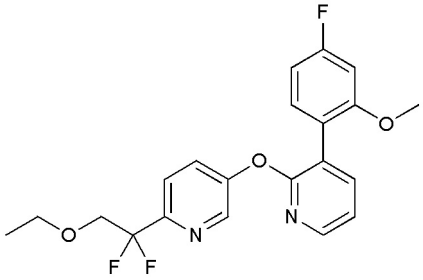
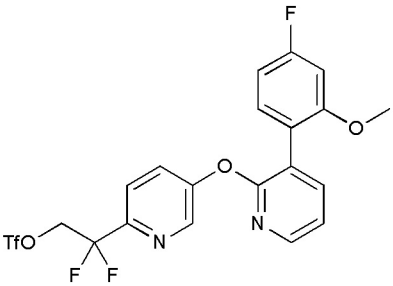
[Таблица 19]

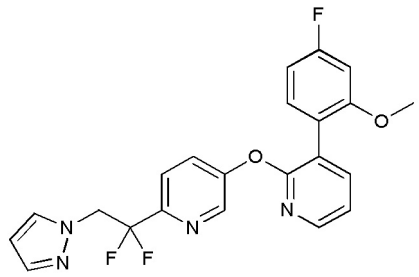
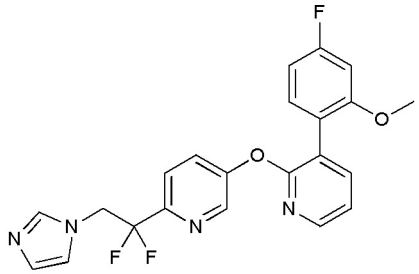
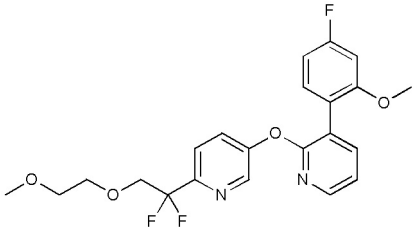
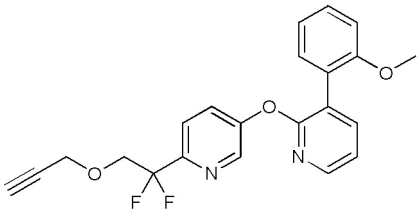
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-145 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,45 (3H, с),3,72 (3H, с),4,07 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,96 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,06 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,17 (1H, дд, J=4,5, 7,4 Гц), 7,31 (1H, дд, J=1,8, 7,4 Гц), 7,39 (1H, дт, J=1,8, 7,8 Гц), 7,55 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,67 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=2,4, 4,6 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 373 [M+H]+. |
| I-146 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,50 (3H, с),3,40 (2H, т, J=14,7 Гц), 3,71 (3H, с),6,96 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,04 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,15 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,31 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,36-7,40 (1H, м), 7,55 (1H, дд, J=2,3, 8,3 Гц), 7,67 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,73 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 372 [M+H]+. |
| I-147 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,35 (6H, т, J=7,3 Гц), 3,17 (2H, т, J=14,7 Гц), 3,72 (3H, с),6,96 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,05 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,17 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,31 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,40 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,54 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,67 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 386 [M+H]+. |
| I-148 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,61 (4H, т, J=4,6 Гц), 3,21 (2H, т, J=14,7 Гц), 3,61 (4H, т, J=4,6 Гц), 3,71 (3H, с),6,97 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,06 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,17 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,39 (1H, дт, J=1,8, 7,8 Гц), 7,55 (1H, дд, J=2,8, 8,7 Гц), 7,64 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,73 (1H, дд, J=2,3, 7,8 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 428 [M+H]+. |
| I-149 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,97 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,38 (3H, с),2,55 (2H, кв, J=7,3 Гц), 3,20 (2H, т, J=14,6 Гц), 3,73 (3H, с),6,97 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,06 (1H, дт, J=1,8, 7,3 Гц), 7,17 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,32 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 7,37-7,41 (1H, м), 7,53 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,66 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,73 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 4,8 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 400 [M+H]+. |
| I-150 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,65 (3H, с),3,37 (3H, с),3,55 (2H, т, J=13,7 Гц), 3,71 (3H, с),6,96 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,05 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,16 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,36-7,43 (1H, м), 7,55 (1H, дд, J=2,8, 8,7 Гц), 7,67 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,73 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 402 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-151 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,12 (1,5H, с),2,13 (1,5H, с),2,99 (1,5H, с),3,17 (1,5H, с),3,71 (1,5H, с),3,72 (1,5H, с),4,12-4,22 (2H, м), 6,94-7,00 (1H, м), 7,04-7,08 (1H, м), 7,15-7,21 (1H, м), 7,29-7,33 (1H, м), 7,36-7,44 (1H, м), 7,53-7,60 (1H, м), 7,64-7,69 (1H, м), 7,72-7,78 (1H, м), 8,16 (1H, дд, J= 1,8, 5,0 Гц), 8,44 (0,5H, д, J=2,3 Гц), 8,46 (0,5H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 414 [M+H]+. |
| I-152 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,02 (3H, с),3,59 (1,5H, с),3,71 (1,5H, с),3,71 (1,5H, с),3,72 (1,5H, с),4,04-4,21 (2H, м), 6,97 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,05 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,16 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,31 (1H, дд, J=1,8, 8,3 Гц), 7,39 (1H, дт, J= 1,8, 8,3 Гц), 7,55 (1H, д, J=2,7, 8,7 Гц), 7,60-7,67 (1H, м), 7,73 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,13 (1H, д, J=5,1 Гц), 8,45 (1H, br с). | ESI-MS m/z: 430 [M+H]+. |

[0967]

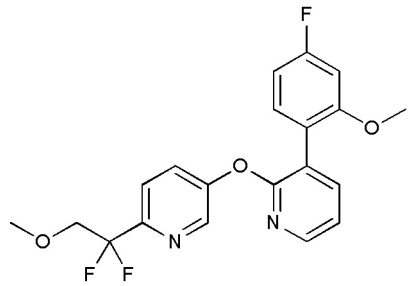
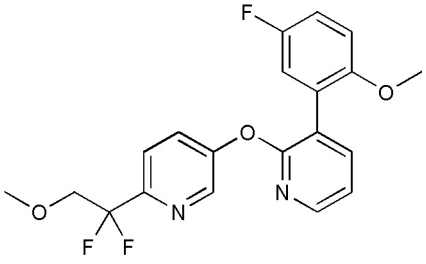
[Таблица 20]

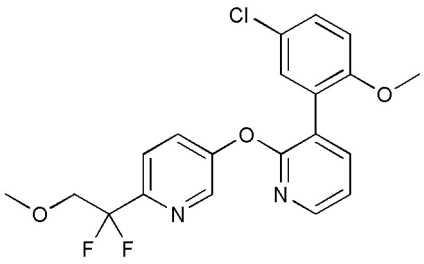
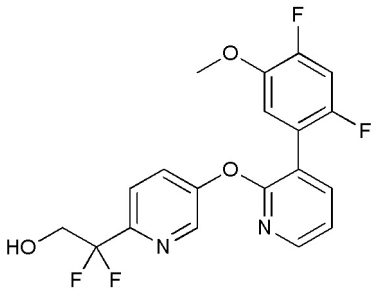
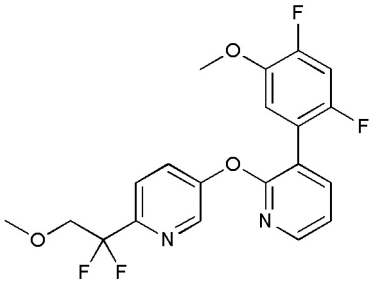
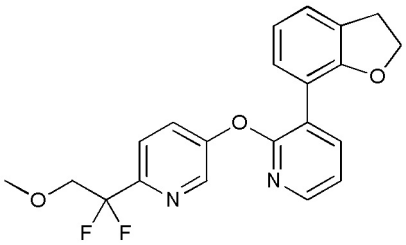
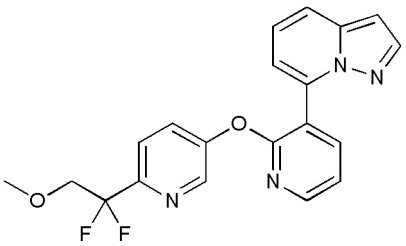
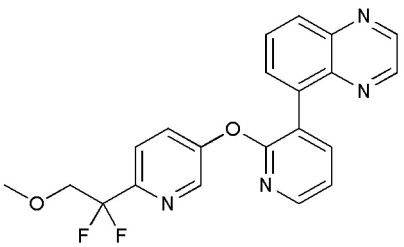
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-153 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,03 (3H, с),3,70 (3H, с),4,91 (2H, т, J=13,7 Гц), 6,97 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,06 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,18 (1H, дд, J= 5,0, 7,3 Гц), 7,25 (1H, с),7,31 (1H, с),7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,39 (1H, дт, J=1,9, 7,3 Гц), 7,52 (1H, дд, J=2,8, 8,7 Гц), 7,57 (1H, дд, J=1,9, 8,7 Гц), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,4 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,48 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 423 [M+H]+. |
| I-154 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,71 (3H, с),3,76 (1H, т, J=6,9 Гц), 4,16 (2H, м), 6,69 (1H, дд, J= 2,3, 10,9 Гц), 6,75 (1H, дт, J=2,3, 8,3 Гц), 7,16 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,25 (1H, дд, J=6,9, 8,3 Гц), 7,58 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,68-7,72 (2H, м), 8,13 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,38 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 377 [M+H]+. |
| I-155 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,17 (3H, т, J=7,3 Гц), 3,62 (2H, кв, J=7,3 Гц), 3,71 (3H, с),4,10 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,69 (1H, дд, J=2,3, 10,5 Гц), 6,76 (1H, дт, J=2,3, 8,3 Гц), 7,17 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,26 (1H, дд, J=6,8, 8,3 Гц), 7,54 (1H, дд, J= 2,8, 8,7 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,69 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 405 [M+H]+. |
| I-156 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,69 (3H, с),5,11 (2H, т, J=12,3 Гц), 6,69 (1H, дд, J=2,3, 10,9 Гц), 6,76 (1H, дт, J=2,3, 8,3 Гц), 7,19 (1H, дд, J=5,1, 7,3 Гц), 7,24-7,28 (1H, м), 7,61 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,74 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,42 (1H, д, J=2,3 Гц). | - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-157 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,62 (3H, с),4,94 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,18 (1H, т, J=2,3 Гц), 6,62 (1H, дд, J=2,3, 11,0 Гц), 6,70 (1H, дт, J=2,3, 8,2 Гц), 7,11 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,19 (1H, дд, J=6,4, 8,2 Гц), 7,37-7,53 (4H, м), 7,64 (1H, дд, J=2,3, 7,4 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,41 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 427 [M+H]+. |
| I-158 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,62 (3H, с),4,73 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,63 (1H, дд, J=2,3, 11,0 Гц), 6,69 (1H, дт, J=2,3, 8,3 Гц),6,84 (1H, уш с),6,90-6,92 (1H, м), 7,11 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,17-7,20 (1H, м), 7,45-7,51 (2H, м), 7,63 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 7,91 (1H, уш с),8,09 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,40 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 427 [M+H]+. |
| I-159 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,34 (3H, с),3,49-3,53 (2H, м), 3,71 (3H, с),3,71-3,76 (2H, м), 4,18 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,69 (1H, дд, J=2,3, 10,5 Гц), 6,76 (1H, дт, J=2,3, 8,3 Гц), 7,16 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,24-7,29 (1H, м), 7,54 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,70 (1H, дд, J=2,3, 7,4 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 435 [M+H]+. |
| I-160 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,47 (1H, т, J=2,3 Гц), 3,71 (3H, с),4,22 (2H, т, J=13,3 Гц), 4,26 (2H, д, J=2,3 Гц), 6,96 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,06 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,18 (1H, дд, J=5,0, 8,3 Гц), 7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,39 (1H, дт, J=1,8, 8,2 Гц), 7,56 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 397 [M+H]+. |

[0968]

[Таблица 21]

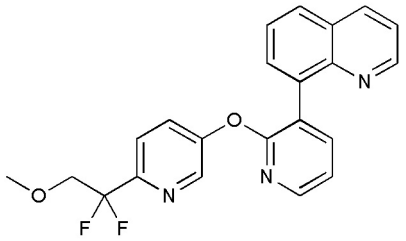
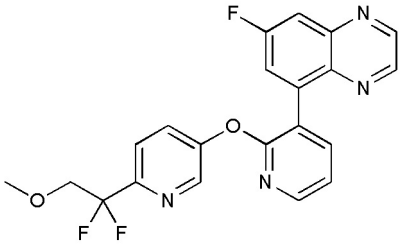
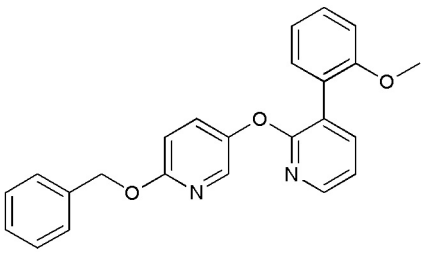
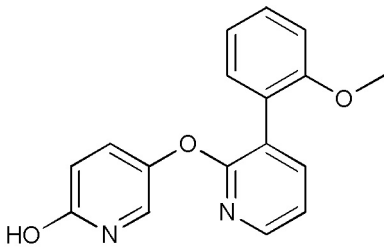
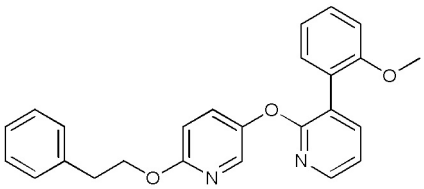
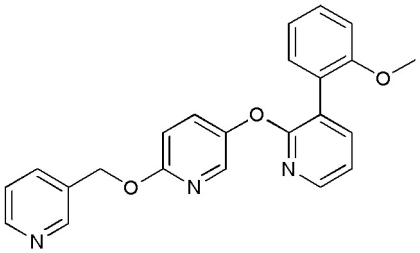
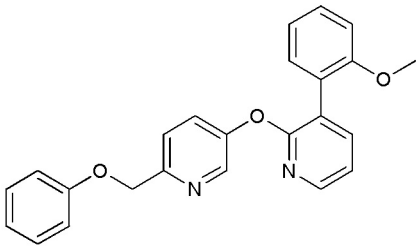
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-161 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,44 (3H, с),3,71 (3H, с),4,07 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,69 (1H, дд, J=2,3, 10,5 Гц), 6,76 (1H, дт, J=2,3, 8,3 Гц), 7,17 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,26 (1H, дд, J=6,2, 8,7 Гц), 7,54 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,68 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,70 (1H, дд, J=1,8, 5,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 391 [M+H]+. |
| I-162 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,44 (3H, с),3,69 (3H, с),4,09 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,88 (1H, дд, J=4,6, 8,6 Гц), 7,05-7,13 (2H, м), 7,17 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,56 (1H, дд, J=1,8, 8,7 Гц), 7,69 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,46 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 391 [M+H]+. |

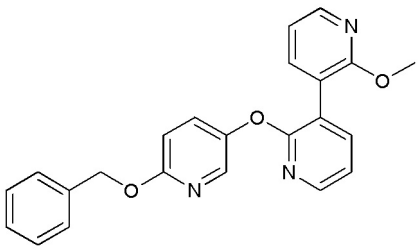
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-163 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,45 (3H, с),3,71 (3H, с),4,08 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,89 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,18 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,30 (1H, д, J= 2,7 Гц), 7,34 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,57 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,67-7,74 (2H, м), 8,17 (1H, дд, J= 2,3, 5,0 Гц), 8,46 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 407, 409 [M+H]+. |
| I-164 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,33 (1H, т, J=6,9 Гц), 3,91 (3H, с),4,20-4,29 (2H, м), 6,95-7,03 (2H, м), 7,20 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,64 (1H, дд, J= 2,7, 8,7 Гц), 7,75-7,78 (2H, м), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,7 Гц). | - |
| I-165 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,45 (3H, с),3,90 (3H, с),4,08 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,94-7,05 (2H, м), 7,19 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,60 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,76 (1H, дд, J= 1,8, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,49 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 409 [M+H]+. |
| I-166 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,26 (2H, т, J=8,7 Гц), 3,42 (3H, с),4,09 (2H, т, J=13,3 Гц), 4,52 (2H, т, J=8,7 Гц), 6,94 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,16 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,21-7,30 (2H, м), 7,60 (1H, дд, J= 2,3, 8,7 Гц), 7,69 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,87 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,50 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 385 [M+H]+. |
| I-167 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,43 (3H, с),4,05 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,61 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,91 (1H, дд, J=0,9, 6,7 Гц), 7,19-7,28 (2H, м), 7,60-7,71 (3H, м), 7,91 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,01 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,28 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,48 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 383 [M+H]+. |
| I-168 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,43 (3H, с),4,05 (2H, т, J=13,3 Гц), 7,26 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,58 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,67 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,84-7,90 (2H, м), 8,20 (1H, дд, J=2,3, 7,8 Гц), 8,27 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,69 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,76 (1H, д, J=1,4 Гц), 8,85 (1H, д, J=1,8 Гц). | ESI-MS m/z: 395 [M+H]+. |

[0969]

[Таблица 22]

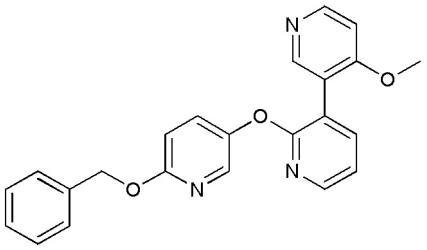
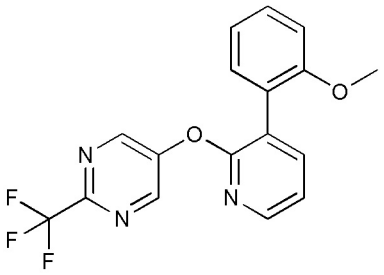
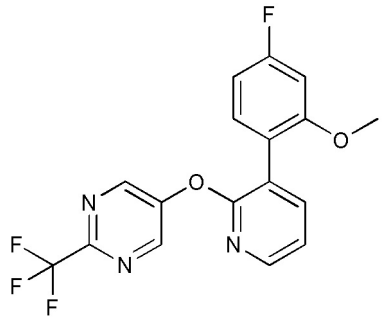
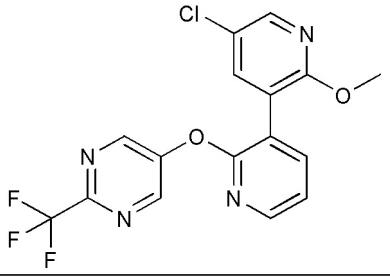
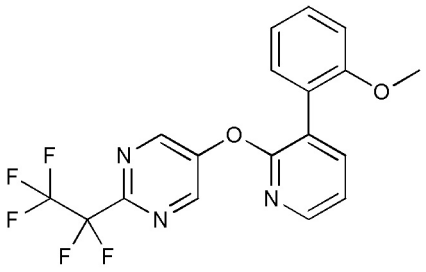
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|

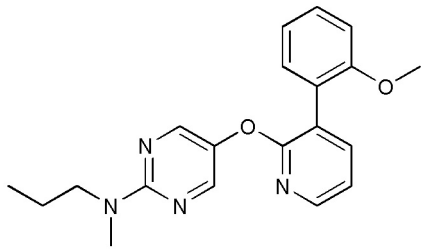
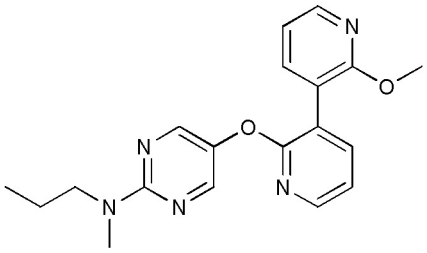
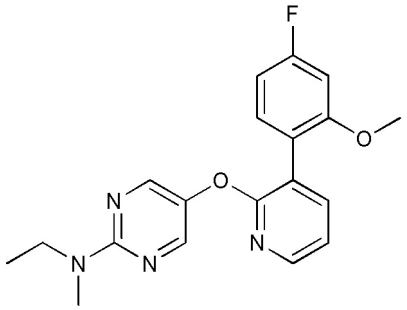
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-169 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,43 (3H, с),4,04 (2H, т, J=13,3 Гц), 7,24-7,28 (1H, м), 7,40 (1H, дд, J=4,1, 8,2 Гц), 7,60-7,67 (3H, м), 7,80 (1H, дд, J=1,4, 6,7 Гц), 7,88-7,92 (2H, м), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 8,2 Гц), 8,25 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,44 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,83 (1H, д, J=1,8, 4,1 Гц). | ESI-MS m/z: 394 [M+H]+. |
| I-170 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,43 (3H, с),4,05 (2H, т, J=13,3 Гц), 7,28 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,58 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,65-7,74 (2H, м), 7,88 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,22 (1H, дд, J=5,5, 9,2 Гц), 8,29 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,80 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,85 (1H, д, J=1,8 Гц). | ESI-MS m/z: 413 [M+H]+. |
| I-171 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,81 (3H, с),5,35 (2H, с),6,82 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,00 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,04-7,09 (2H, м), 7,30-7,47 (8H, м), 7,68 (1H, дд, J=1,8, 6,9 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц). | ESI-MS m/z: 385 [M+H]+. |
| I-172 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,80 (3H, с),6,58 (1H, д, J=10,1 Гц), 7,00 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,04-7,11 (2H, м), 7,25 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,36-7,42 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,13 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 295 [M+H]+. |
| I-173 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,08 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,80 (3H, с),4,49 (2H, т, J=7,3 Гц), 6,73 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,99 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,04-7,08 (2H, м), 7,21-7,24 (1H, м), 7,28-7,41 (7H, м), 7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,95 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,11 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 399 [M+H]+. |
| I-174 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,80 (3H, с),5,38 (2H, с),6,81 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,00 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,04-7,10 (2H, м), 7,33-7,44 (4H, м), 7,69 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 7,79 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,98 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,56 (1H, с),8,71 (1H, с). | ESI-MS m/z: 386 [M+H]+. |
| I-175 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,76 (3H, с),5,20 (2H, с),6,95-7,00 (3H, м), 7,06 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,13 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,28-7,55 (7H, м), 7,72 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,42 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 385 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-176 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,95 (3H, с),5,36 (2H, с),6,84 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,01 (1H, т, J=6,1 Гц), 7,10 (1H, т, J=6,2 Гц), 7,30-7,47 (6H, м), 7,67-7,72 (2H, м), 8,00 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,9, 5,1 Гц), 8,23 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 386 [M+H]+. |

[0970]

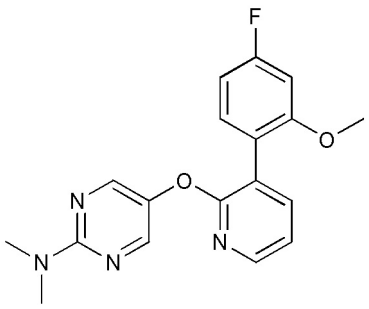
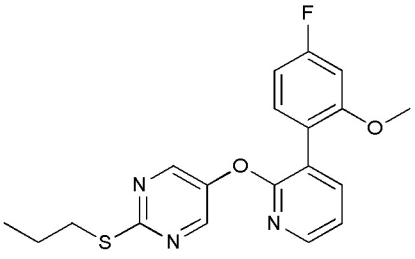
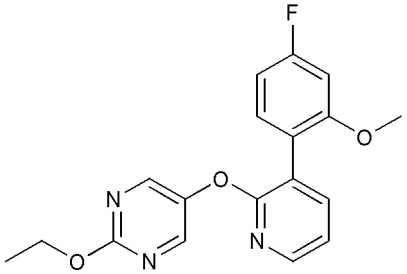
[Таблица 23]

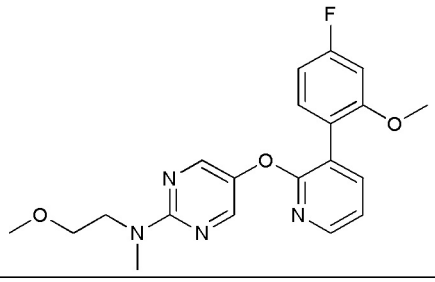
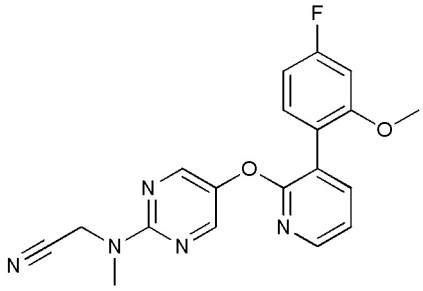
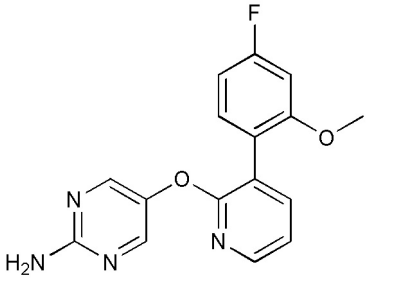
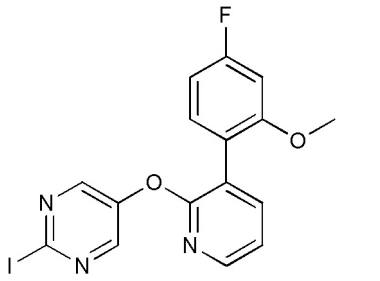
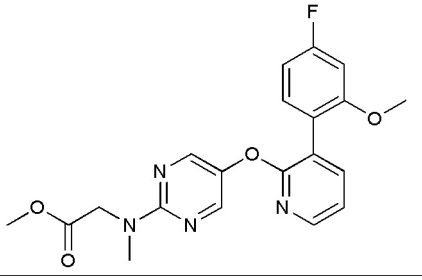
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-177 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,87 (3H, с),5,36 (2H, с),6,83 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,92 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,11 (1H, т, J=6,1 Гц), 7,30-7,52 (6H, м), 7,68 (1H, дд, J=2,7, 7,4 Гц), 7,98 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,6, 4,9 Гц), 8,47 (1H, с),8,54 (1H, д, J=5,6 Гц). | ESI-MS m/z: 386 [M+H]+. |
| I-178 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,72 (3H, с),6,98 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,09 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,20-7,29 (1H, м), 7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,42 (1H, дт, J=1,8, 8,2 Гц), 7,78 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,72 (2H, с). | ESI-MS m/z: 348 [M+H]+. |
| I-179 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,72 (3H, с),6,71 (1H, дд, J=2,3, 10,5 Гц), 6,79 (1H, дт, J=2,3, 8,2 Гц), 7,22-7,31 (2H, м), 7,75 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,73 (2H, с). | ESI-MS m/z: 366 [M+H]+. |
| I-180 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,87 (3H, с),7,23-7,29 (1H, м), 7,64 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,78 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16-8,23 (2H, м), 8,76 (2H, с). | ESI-MS m/z: 383, 385 [M+H]+. |
| I-181 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,70 (3H, с),6,98 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,08 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,23-7,29 (1H, м), 7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,42 (1H, дт, J=1,8, 8,2 Гц), 7,78 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,75 (2H, с). | ESI-MS m/z: 398 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-182 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,93 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,53-1,69 (2H, м), 3,14 (3H, с),3,56 (2H, т, J=7,8 Гц), 3,83 (3H, с),7,00 (1H, д, J= 8,2 Гц), 7,05-7,08 (2H, м), 7,34 (1H, дд, J= 1,8, 7,8 Гц), 7,38-7,42 (1H, м), 7,66 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,18 (2H, с). | ESI-MS m/z: 351 [M+H]+. |
| I-183 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,93 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,59-1,60 (2H, м), 3,14 (3H, с),3,57 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,97 (3H, с),7,00-7,03 (1H, м), 7,06-7,09 (1H, м), 7,66-7,69 (2H, м), 8,12 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,18 (2H, с),8,23 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 352 [M+H]+. |
| I-184 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,18 (3H, т, J=6,8 Гц), 3,13 (3H, с),3,67 (2H, кв, J=6,8 Гц), 3,81 (3H, с),6,71-6,79 (2H, м), 7,04-7,08 (1H, м), 7,26-7,30 (1H, м), 7,62 (1H, дд, J= 1,8, 7,3 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,17 (2H, с). | ESI-MS m/z: 355 [M+H]+. |

[0971]

[Таблица 24]

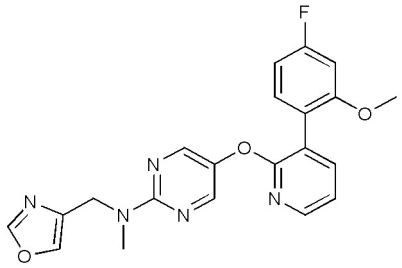
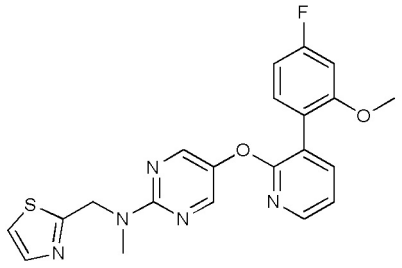
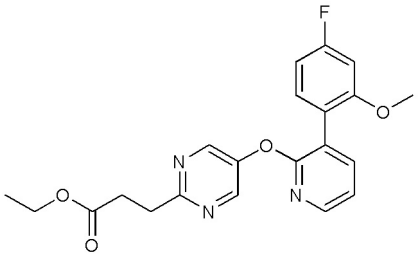
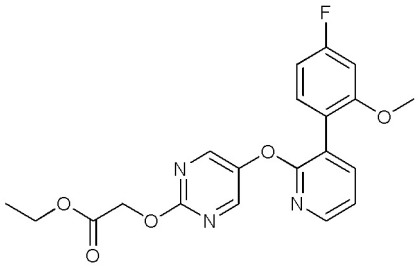
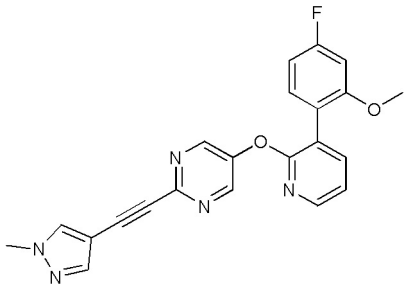
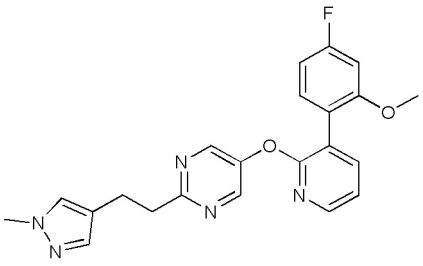
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-185 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,19 (6H, с),3,81 (3H, с),6,71-6,80 (2H, м), 7,04-7,07 (1H, м), 7,28-7,30 (1H, м), 7,62 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,18 (2H, с). | ESI-MS m/z: 341 [M+H]+. |
| I-186 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,06 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,78 (2H, секст, J=7,3 Гц), 3,13 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,77 (3H, с),6,70-6,80 (2H, м), 7,14 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,27 (1H, дд, J=6,4, 8,2 Гц), 7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,39 (2H, с). | ESI-MS m/z: 372 [M+H]+. |
| I-187 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,44 (3H, т, J=6,9 Гц), 3,79 (3H, с),4,41 (2H, кв, J=6,9 Гц), 6,71-6,80 (2H, м), 7,10-7,14 (1H, м), 7,28-7,30 (1H, м), 7,66 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,10 (1H, дд, J= 1,8, 5,0 Гц), 8,35 (2H, с). | ESI-MS m/z: 342 [M+H]+. |

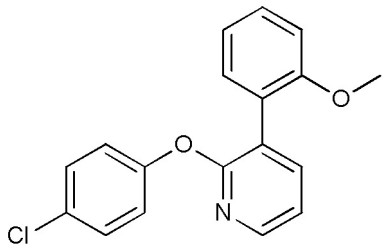
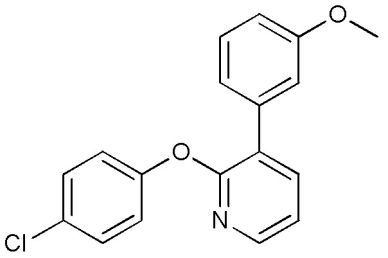
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-188 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,21 (3H, с),3,36 (3H, с),3,61 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,80-3,82 (5H, м), 6,71-6,79 (2H, м), 7,06 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,28 (1H, дд, J=6,7, 8,7 Гц), 7,62 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,17 (2H, с). | ESI-MS m/z: 385 [M+H]+. |
| I-189 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,28 (3H, с),3,81 (3H, с),4,59 (2H, с),6,72-6,80 (2H, м), 7,10 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,28 (1H, дд, J=6,4, 8,2 Гц), 7,65 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,23 (2H, с). | ESI-MS m/z: 366 [M+H]+. |
| I-190 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,80 (3H, с),4,93 (2H, уш с),6,72-6,79 (2H, м), 7,07-7,10 (1H, м), 7,26-7,29 (1H, м), 7,64 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,10 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,16 (2H, с). | ESI-MS m/z: 313 [M+H]+. |
| I-191 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,73 (3H, с),6,71 (1H, дд, J=2,3, 11,0 Гц), 6,75-6,81 (1H, м), 7,20 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,25 (1H, дд, J=6,4, 8,3 Гц), 7,70 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,13 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,36 (2H, с). | ESI-MS m/z: 424 [M+H]+. |
| I-192 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,25 (3H, с),3,74 (3H, с),3,80 (3H, с),4,38 (2H, с),6,71-6,79 (2H, м), 7,07 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,26-7,29 (1H, м), 7,62 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,09 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,19 (2H, с). | ESI-MS m/z: 399 [M+H]+. |

[0972]

[Таблица 25]

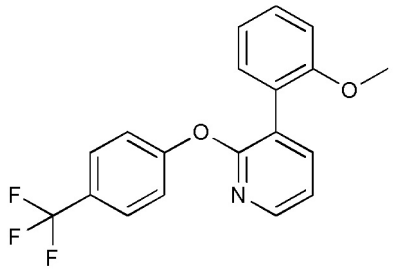
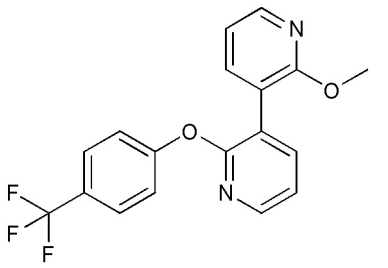
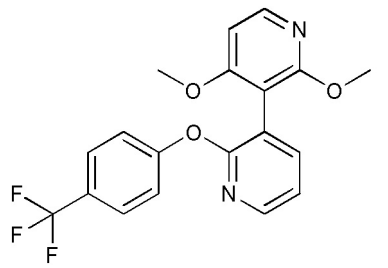
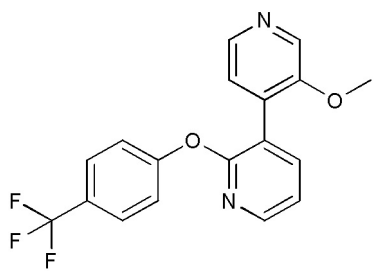
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|

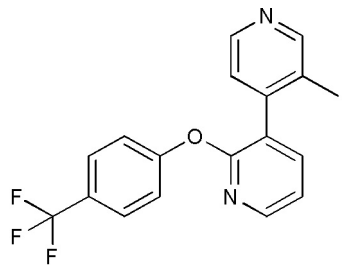
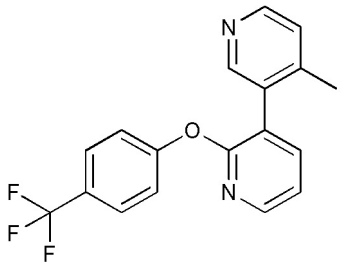
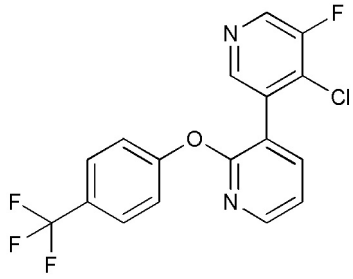
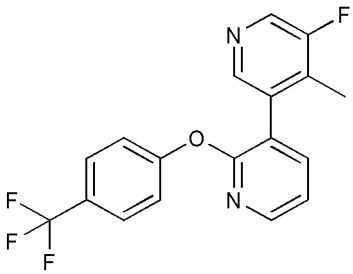
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-193 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,23 (3H, с),3,81 (3H, с),4,80 (2H, с),6,72 (1H, дд, J=2,3, 11,0 Гц), 6,77 (1H, дт, J=2,3, 8,2 Гц), 7,06 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,28 (1H, дд, J=6,9, 8,2 Гц), 7,57 (1H, с),7,62 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,84 (1H, с),8,09 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,20 (2H, с). | ESI-MS m/z: 408 [M+H]+. |
| I-194 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,26 (3H, с),3,81 (3H, с),5,16 (2H, с),6,74 (1H, дд, J=2,3, 11,0 Гц), 6,77 (1H, дт, J=2,3, 8,2 Гц), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,25 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,28 (1H, дд, J= 6,9, 8,2 Гц), 7,63 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,73 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,11 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,24 (2H, с). | ESI-MS m/z: 424 [M+H]+. |
| I-195 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,24 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,88 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,31 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,76 (3H, с),4,15 (2H, кв, J=7,3 Гц), 6,71 (1H, дд, J=2,3, 11,0 Гц), 6,77 (1H, дт, J=2,3, 8,2 Гц), 7,15 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,27 (1H, дд, J=6,9, 8,2 Гц), 7,68 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,12 (1H, дд, J= 1,8, 5,0 Гц), 8,50 (2H, с). | ESI-MS m/z: 398 [M+H]+. |
| I-196 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,27 (3H, т, J=7,3 Гц), 3,78 (3H, с),4,23 (2H, кв, J=7,3 Гц), 4,92 (2H, с),6,72 (1H, дд, J=2,3, 11,0 Гц), 6,77 (1H, дт, J= 2,3, 8,2 Гц), 7,12 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,27 (1H, дд, J=6,9, 8,2 Гц), 7,66 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,35 (2H, с). | ESI-MS m/z: 400 [M+H]+. |
| I-197 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,74 (3H, с),3,93 (3H, с),6,72 (1H, д, J=11,0 Гц), 6,75-6,81 (1H, м), 7,25-7,29 (1H, м), 7,27 (1H, т, J=6,9 Гц), 7,67 (1H, с),7,71 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,75 (1H, с),8,15-8,16 (1H, м), 8,56 (2H, с). | ESI-MS m/z: 402 [M+H]+. |
| I-198 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,99-3,03 (2H, м), 3,20-3,23 (2H, м), 3,76 (3H, с),3,84 (3H, с),6,72 (1H, дд, J=2,3, 11,0 Гц), 6,78 (1H, дт, J=2,3, 8,2 Гц), 7,14-7,17 (2H, м), 7,28-7,31 (2H, м), 7,69 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,13 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,51 (2H, с). | ESI-MS m/z: 406 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-199 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,75 (3H, с),6,97 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,01-7,07 (3H, м), 7,09 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,27-7,34 (3H, м), 7,38 (1H, ддд, J=1,8, 7,3, 8,2 Гц), 7,69 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 312, 314 [M+H]+. |
| I-200 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,84 (3H, с),6,93 (1H, ддд, J=0,9, 2,3, 8,2 Гц), 7,04-7,09 (2H, м), 7,11 (1H, дд, J=5,0, 7,8 Гц), 7,18 (1H, дд, J=1,8, 2,3 Гц), 7,19-7,23 (1H, м), 7,30-7,40 (3H, м), 7,77 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц). | ESI-MS m/z: 312, 314 [M+H]+. |

[0973]

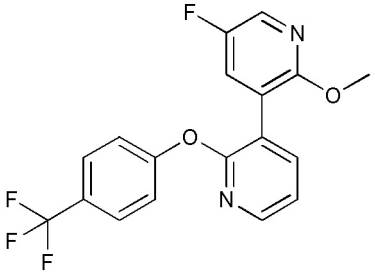
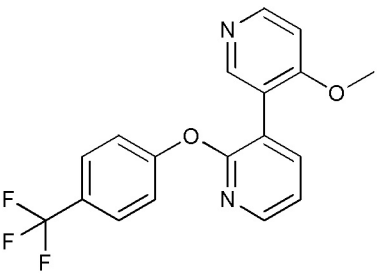
[Таблица 26]

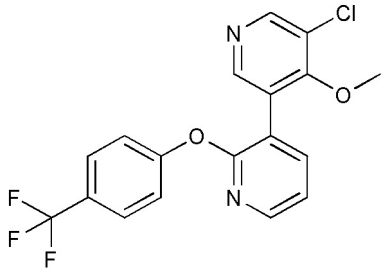
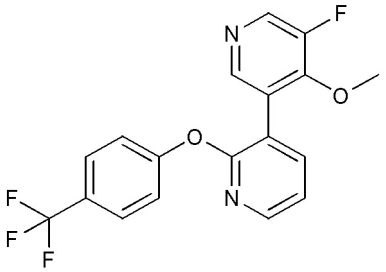
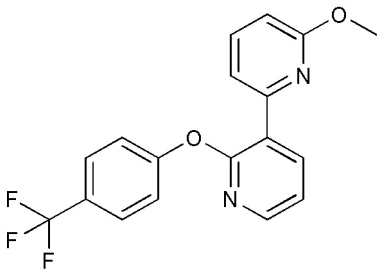
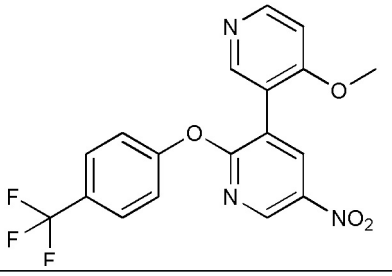
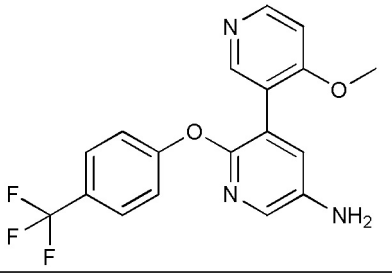
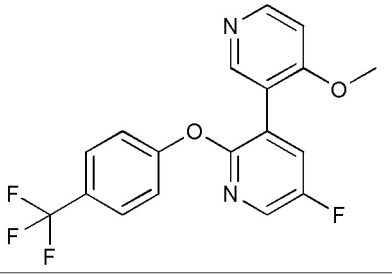
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-201 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,71 (3H, с),6,96 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,03-7,07 (1H, м), 7,10-7,16 (1H, м), 7,18 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,34-7,40 (1H, м), 7,60 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,73 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 346 [M+H]+. |
| I-202 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,87 (3H, с),6,99 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,16 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,19 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,62 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,64 (1H, д, J=2,0, 7,4 Гц), 7,75 (1H, д, J=2,0, 7,4 Гц), 8,14-8,23 (2H, м). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |
| I-203 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,76 (3H, с),3,86 (3H, с),6,61 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,13-7,16 (3H, м), 7,59 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,70 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,12 (1H, д, J=5,0 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 377 [M+H]+. |
| I-204 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,84 (3H, с),7,18 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,18-7,20 (2H, м), 7,28 (1H, д, J=4,7 Гц), 7,62-7,64 (2H, м), 7,75 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,24 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,35 (1H, д, J=4,7 Гц), 8,38 (1H, с). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-205 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,28 (3H, с),7,17-7,20 (4H, м), 7,62-7,65 (3H, м), 8,24 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,51 (1H, д, J=4,9 Гц), 8,55 (1H, с). | ESI-MS m/z: 331 [M+H]+. |
| I-206 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,30 (3H, с),7,15-7,25 (4H, м), 7,61-7,63 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,57 (1H, дд, J= 1,9, 7,4 Гц), 8,24 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,46 (1H, с),8,50 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 331 [M+H]+. |
| I-207 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,20-7,25 (3H, м), 7,63-7,65 (2H, м), 7,73 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,28 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,45 (1H, с),8,55 (1H, с). | ESI-MS m/z: 369, 371 [M+H]+. |
| I-208 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,25 (3H, д, J=1,9 Гц), 7,16-7,23 (3H, м), 7,63-7,65 (2H, м), 7,75 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,25 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,31 (1H, с),8,43 (1H, с). | ESI-MS m/z: 349 [M+H]+. |

[0974]

[Таблица 27]

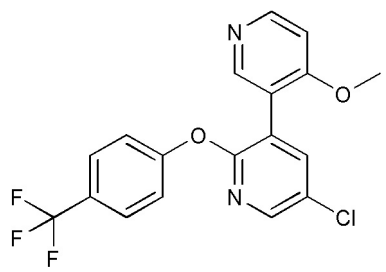
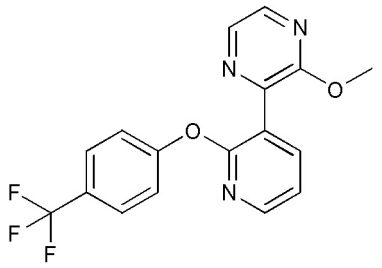
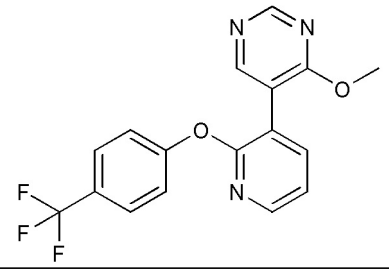
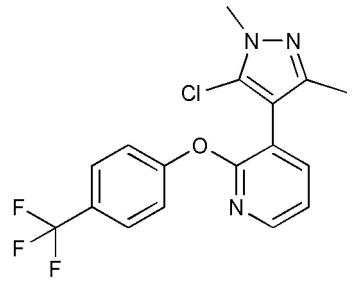
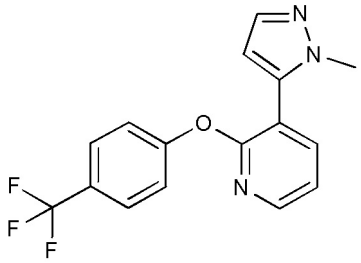
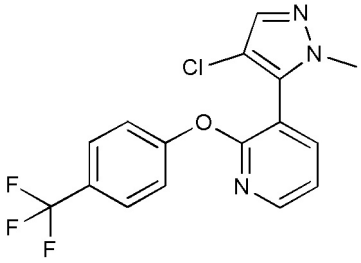
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-209 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,86 (3H, с),7,17 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,47 (1H, дд, J=2,7, 7,8 Гц), 7,63 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,05 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |
| I-210 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,87 (3H, с),6,99 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,16 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,16-7,21 (2H, м), 7,60-7,64 (2H, м), 7,65 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 7,75 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,19-8,23 (2H, м). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |

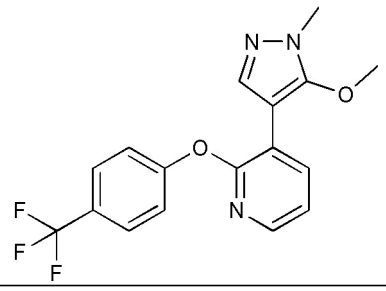
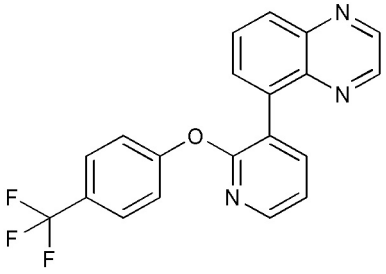
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-211 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,81 (3H, с),7,17-7,22 (3H, м), 7,63-7,65 (2H, м), 7,75 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,25 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,44 (1H, с),8,58 (1H, с). | ESI-MS m/z: 381, 383 [M+H]+. |
| I-212 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 4,04 (3H, д, J=4,6 Гц), 7,16-7,21 (3H, м), 7,62-7,65 (2H, м), 7,70 (1H, дд, J=1,9, 8,6 Гц), 8,23 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,29 (1H, с),8,43 (1H, д, J=4,5 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |
| I-213 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 4,00 (3H, с),6,74 (1H, дд, J=1,0, 8,0 Гц), 7,20-7,28 (3H, м), 7,63-7,70 (4H, м), 8,19 (1H, дд, J=1,9, 4,8 Гц), 8,52 (1H, дд, J=1,9, 7,5 Гц). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |
| I-214 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,89 (3H, с),6,97 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,22-7,24 (2H, м), 7,69-7,71 (2H, м), 8,53 (2H, м), 8,61 (1H, д, J=5,8 Гц), 9,06 (1H, д, J= 2,8 Гц). | ESI-MS m/z: 392 [M+H]+. |
| I-215 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,68 (5H, с),6,83 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,06-7,08 (2H, м), 7,11 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,54-7,56 (2H, м), 7,76 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,39 (1H, с),8,49 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 362 [M+H]+. |
| I-216 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,79 (3H, с),6,90 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,14-7,16 (2H, м), 7,53 (1H, дд, J=3,0, 7,8 Гц), 7,60-7,63 (2H, м), 8,07 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,55 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |

[0975]

[Таблица 28]

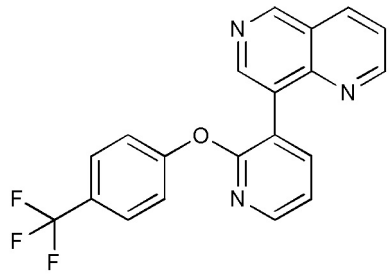
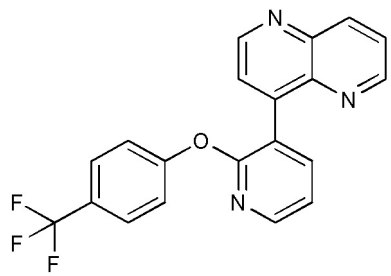
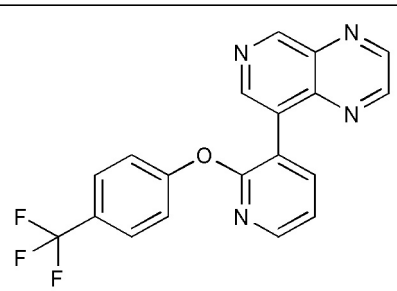
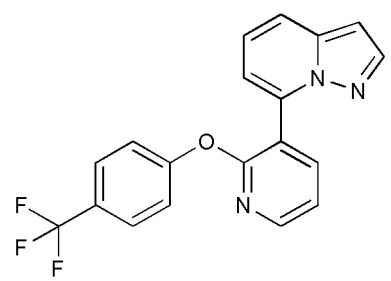
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|

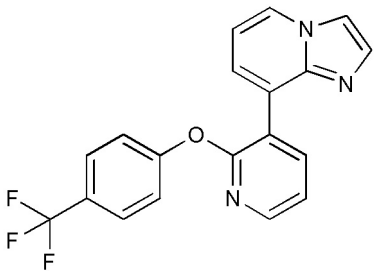
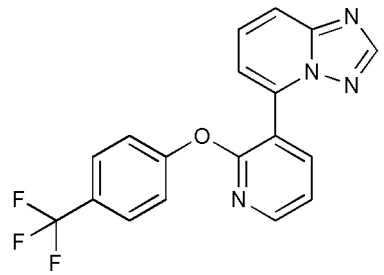
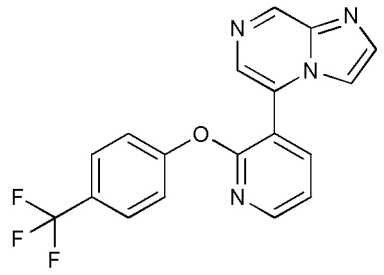
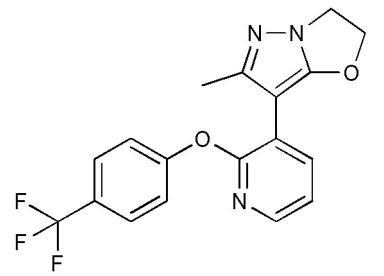
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-217 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,81 (3H, с),6,90 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,16-7,18 (2H, м), 7,62-7,64 (2H, м), 7,72 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,15 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,45 (1H, с),8,55 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 381, 383 [M+H]+. |
| I-218 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,88 (3H, с),7,20-7,31 (3H, м), 7,64 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,93 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,15 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,25-8,30 (2H, м). | ESI-MS m/z: 348 [M+H]+. |
| I-219 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,96 (3H, с),7,19 (1H, дд, J=2,7, 7,3 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,64 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,77 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,24 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,53 (1H, с),8,82 (1H, с). | ESI-MS m/z: 348 [M+H]+. |
| I-220 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,25 (3H, с),3,85 (3H, с),7,14 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,20-7,22 (2H, м), 7,62-7,64 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,18 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц). | ESI-MS m/z: 368, 370 [M+H]+. |
| I-221 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,89 (3H, с),6,38 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,17 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,21-7,23 (2H, м), 7,56 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,64-7,66 (2H, м), 7,75 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,24 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц). | ESI-MS m/z: 320 [M+H]+. |
| I-222 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,85 (3H, с),7,23 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,22-7,24 (2H, м), 7,54 (1H, с),7,64-7,67 (2H, м), 7,79 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,30 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц). | ESI-MS m/z: 354, 356 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-223 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,76 (3H, с),3,83 (3H, с),7,12 (1H, дд, J=4,8, 7,5 Гц), 7,23-7,25 (2H, м), 7,64-7,66 (2H, м), 7,72 (1H, с),7,97 (1H, дд, J=1,9, 7,5 Гц), 8,07 (1H, дд, J=1,9, 4,8 Гц). | ESI-MS m/z: 350 [M+H]+. |
| I-224 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,18-7,20 (2H, м), 7,25 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,56-7,58 (2H, м), 7,85-7,88 (3H, м), 8,17-8,21 (1H, м), 8,30 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,77 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,85 (1H, д, J=1,8 Гц). | ESI-MS m/z: 368 [M+H]+. |

[0976]

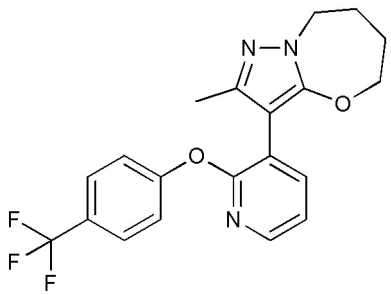
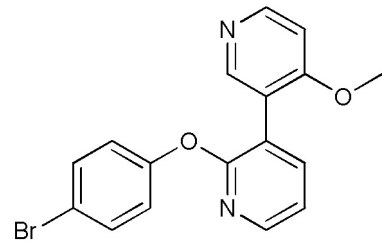
[Таблица 29]

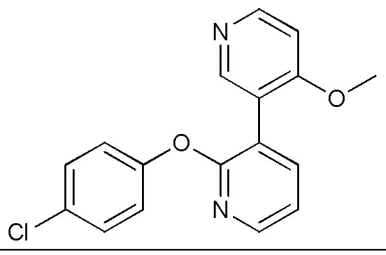
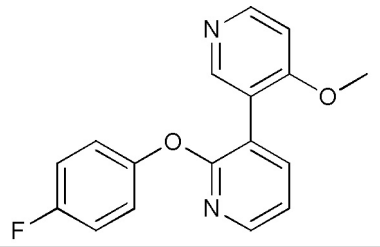
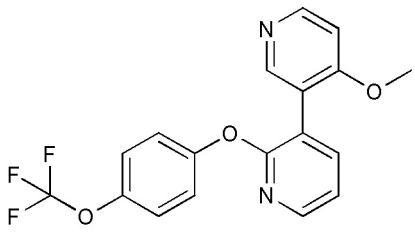
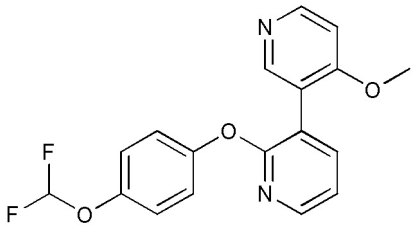
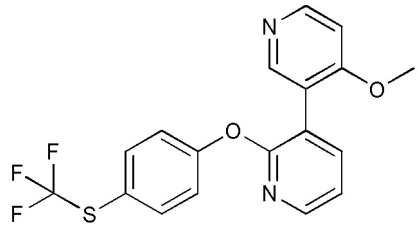
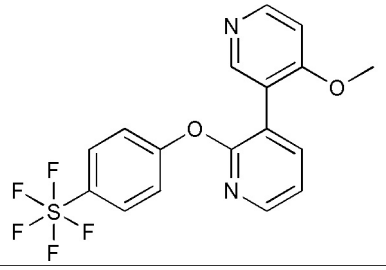
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-225 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,20-7,23 (2H, м), 7,26 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,54 (1H, дд, J=4,2, 8,3 Гц), 7,57-7,59 (2H, м), 7,92 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,31 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,35 (1H, дд, J=1,8, 8,3 Гц), 8,86 (1H, с),9,03 (1H, дд, J=1,8, 4,3 Гц), 9,33 (1H, с). | ESI-MS m/z: 368 [M+H]+. |
| I-226 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,21-7,23 (2H, м), 7,26 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,58-7,59 (2H, м), 7,65 (1H, дд, J=4,1, 8,5 Гц), 7,74 (1H, д, J=4,3 Гц), 7,93 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,32 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,46 (1H, дд, J=1,8, 8,5 Гц), 8,92 (1H, дд, J=1,8, 4,2 Гц), 9,07 (1H, д, J=4,3 Гц). | ESI-MS m/z: 368 [M+H]+. |
| I-227 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,19-7,22 (2H, м), 7,26 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,59-7,61 (2H, м), 7,91 (1H, дд, J=1,8, 7,4 Гц), 8,31 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,96 (2H, д, J=6,8 Гц), 8,96-8,98 (1H, м), 9,63 (1H, с). | ESI-MS m/z: 369 [M+H]+. |
| I-228 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,61 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,91 (1H, дд, J=1,3, 6,8 Гц), 7,18-7,25 (4H, м), 7,58-7,60 (2H, м), 7,62 (1H, дд, J=1,4, 8,7 Гц), 7,93 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,02 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,30 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 356 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-229 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,89 (1H, т, J=6,9 Гц), 7,21-7,27 (3H, м), 7,46 (1H, дд, J=1,2, 7,0 Гц), 7,61 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,66-7,68 (2H, м), 8,17 (1H, дд, J=1,2, 6,8 Гц), 8,23 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,31 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц). | ESI-MS m/z: 356 [M+H]+. |
| I-230 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,21-7,27 (4H, м), 7,62-7,67 (3H, м), 7,85 (1H, дд, J=1,0, 9,0 Гц), 8,05 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,33-8,35 (2H, м). | ESI-MS m/z: 357 [M+H]+. |
| I-231 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,19-7,21 (2H, м), 7,30 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,57-7,58 (1H, м), 7,63-7,65 (2H, м), 7,88 (1H, д, J=1,1 Гц), 7,95-7,99 (2H, м), 8,39 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 9,18 (1H, д, J=0,4 Гц). | ESI-MS m/z: 357 [M+H]+. |
| I-232 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,31 (3H, с),4,29 (2H, д, J=8,3 Гц), 5,03 (2H, т, J=8,3 Гц), 7,09 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,22-7,24 (2H, м), 7,62-7,65 (2H, м), 7,68 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,08 (1H, д, J=1,9, 4,9 Гц). | ESI-MS m/z: 362 [M+H]+. |

[0977]

[Таблица 30]

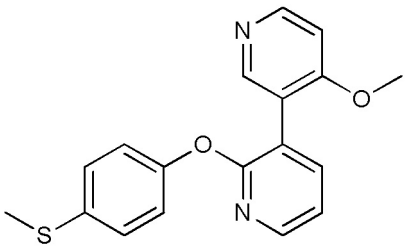
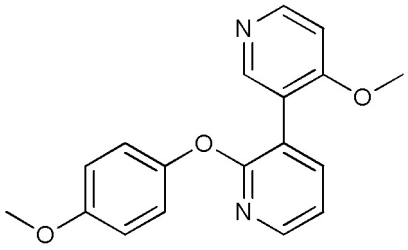
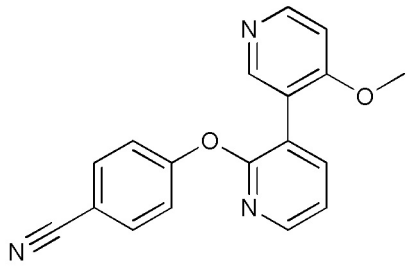
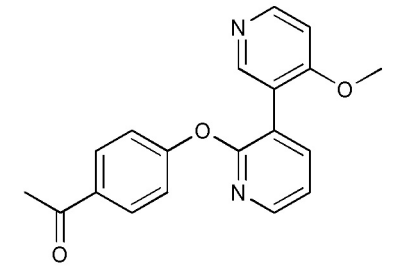
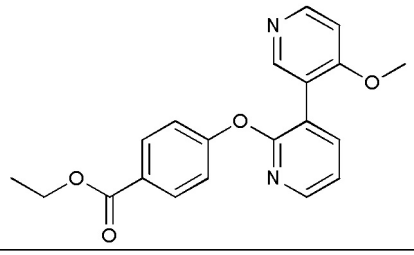
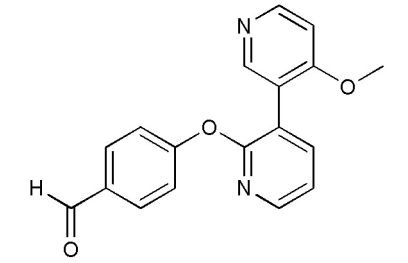
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-233 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,24-1,32 (4H, м), 2,22 (3H, с),3,96-3,98 (2H, м), 4,18-4,21 (2H, м), 7,11 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,19-7,21 (2H, м), 7,62-7,64 (3H, м), 8,11 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц). | ESI-MS m/z: 390 [M+H]+. |
| I-234 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,82 (3H, с),6,90 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,96-7,00 (2H, м), 7,12 (1H, дд, J=4,9, 7,3 Гц), 7,45-7,48 (2H, м), 7,70 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,20 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,45 (1H, с),8,53 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 357, 359 [M+H]+. |

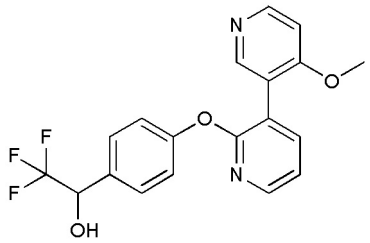
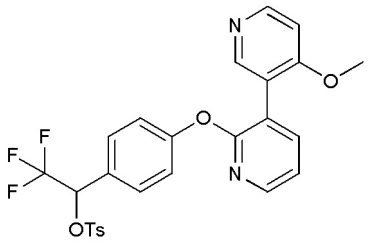
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-235 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,82 (3H, с),6,89 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,00-7,04 (2H, м), 7,12 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,30-7,34 (2H, м), 7,69 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,45 (1H, с),8,52 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 313, 315 [M+H]+. |
| I-236 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,84 (3H, с),6,90 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,04-7,06 (4H, м), 7,10 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,68 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,18 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,53 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 297 [M+H]+. |
| I-237 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,82 (3H, с),6,89 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,09-7,16 (3H, м), 7,19-7,24 (2H, м), 7,71 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,21 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,45 (1H, с),8,53 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 363 [M+H]+. |
| I-238 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,84 (3H, с),6,48 (1H, т, J=73,7 Гц), 6,91 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,06-7,16 (4H, м), 7,70 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,46 (1H, с),8,46 (1H, с),8,53 (1H, д, J=5,5 Гц). | ESI-MS m/z: 345 [M+H]+. |
| I-239 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,76 (3H, с),6,87 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,12-7,14 (2H, м), 7,19 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,62-7,64 (2H, м), 7,74 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,24 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,44 (1H, с),8,53 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 379 [M+H]+. |
| I-240 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,78 (3H, с),6,89 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,14-7,16 (2H, м), 7,20 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,72-7,77 (3H, м), 8,24 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,44 (1H, с),8,53 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 405 [M+H]+. |

[0978]

[Таблица 31]

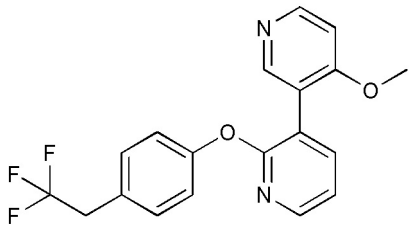
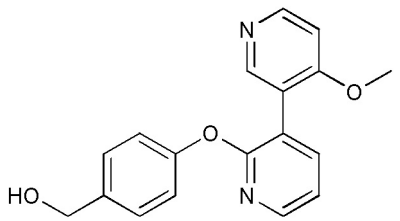
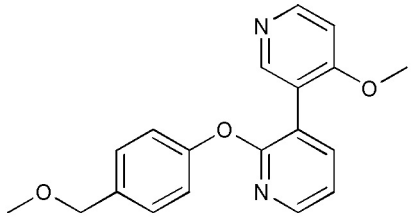
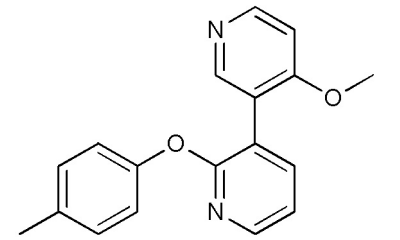
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|

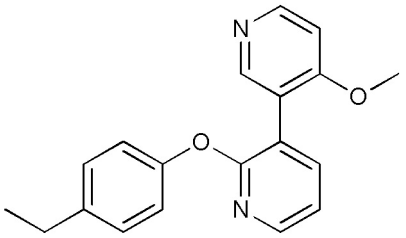
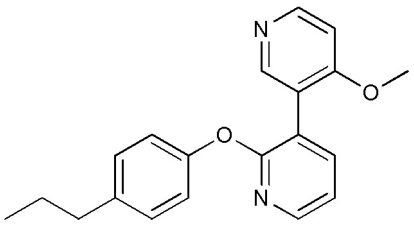
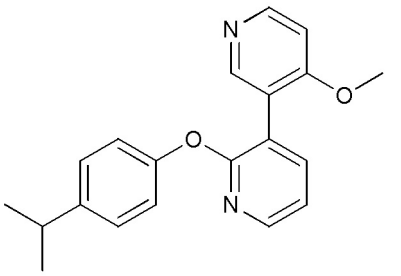
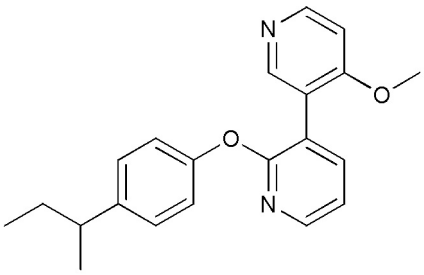
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-241 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,47 (3H, с),3,83 (3H, с),6,90 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,01-7,04 (2H, м), 7,10 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,27-7,31 (2H, м), 7,69 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,20 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,45 (1H, с),8,52 (1H, д, J=5,9 Гц). | ESI-MS m/z: 325 [M+H]+. |
| I-242 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,80 (3H, с),3,86 (3H, с),6,84-6,91 (3H, м), 7,00-7,03 (2H, м), 7,06 (1H, дд, J=4,8, 7,3 Гц), 7,66 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,9, 4,8 Гц), 8,46 (1H, с),8,52 (1H, д, J=5,7 Гц). | ESI-MS m/z: 309 [M+H]+. |
| I-243 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,76 (3H, с),6,89 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,16-7,19 (2H, м), 7,21 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,64-7,67 (2H, м), 7,76 (1H, дд, J= 1,9, 7,4 Гц), 8,24 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,44 (1H, с),8,54 (1H, д, J=5,1 Гц). | ESI-MS m/z: 304 [M+H]+. |
| I-244 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,59 (3H, с),3,77 (3H, с),6,89 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,13-7,17 (2H, м), 7,18 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,74 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 7,97-8,00 (2H, м), 8,24 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,45 (1H, с),8,53 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 321 [M+H]+. |
| I-245 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,38 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,77 (3H, с),4,36 (2H, кв, J=7,1 Гц), 6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,10-7,14 (2H, м), 7,17 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,73 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,04-8,09 (2H, м), 8,24 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,45 (1H, с),8,53 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 351 [M+H]+. |
| I-246 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,75 (3H, с),6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,19-7,24 (3H, м), 7,76 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 7,88-7,91 (2H, м), 8,26 (1H, дд, J= 1,9, 4,9 Гц), 8,45 (1H, с),8,53 (1H, д, J=5,8 Гц), 9,96 (1H, с). | ESI-MS m/z: 307 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-247 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,65 (1H, уш с),3,80 (3H, с),4,95 (1H, кв, J=6,8 Гц), 6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,09-7,12 (2H, м), 7,14 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,44-7,46 (2H, м), 7,71 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,21 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,42 (1H, с),8,49 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 377 [M+H]+. |
| I-248 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,39 (3H, с),3,75 (3H, с),5,66 (1H, кв, J=6,3 Гц), 6,87 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,01-7,04 (2H, м), 7,17 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,25-7,27 (2H, м), 7,31-7,33 (2H, м), 7,66-7,69 (2H, м), 7,73 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,24 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,43 (1H, с),8,52 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 531 [M+H]+. |

[0979]

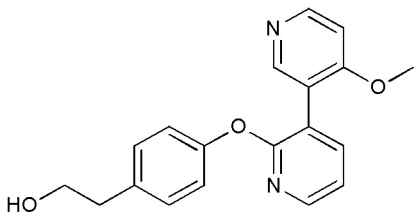
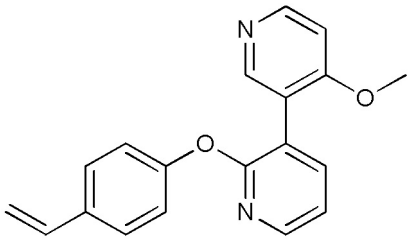
[Таблица 32]

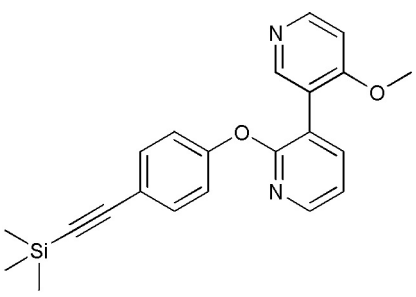
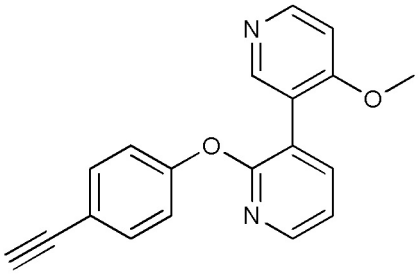
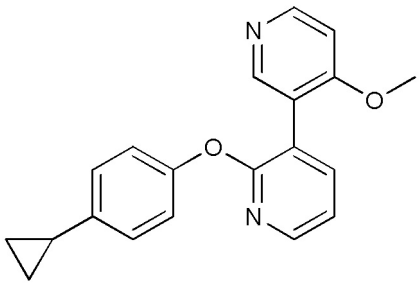
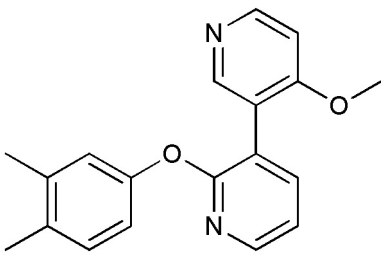
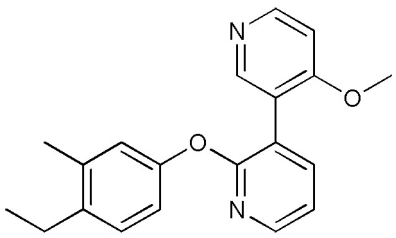
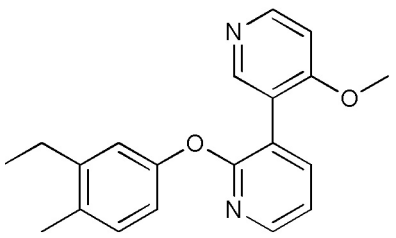
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-249 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,35 (2H, кв, J=10,8 Гц), 3,81 (3H, с),6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,05-7,09 (2H, м), 7,12 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,27-7,29 (2H, м), 7,70 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,21 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,45 (1H, с),8,52 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 361 [M+H]+. |
| I-250 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,84 (3H, с),4,68 (2H, с),6,90 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,06-7,11 (3H, м), 7,35-7,38 (2H, м), 7,69 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,51 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 309 [M+H]+. |
| I-251 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,38 (3H, с),3,82 (3H, с),4,44 (2H, с),6,89 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,05-7,11 (3H, м), 7,31-7,36 (2H, м), 7,68 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,45-8,57 (2H, м). | ESI-MS m/z: 323 [M+H]+. |
| I-252 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,33 (3H, с),3,85 (3H, с),6,90 (1H, д, J=6,0 Гц), 6,95-7,00 (2H, м), 7,07 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,14-7,19 (2H, м), 7,66 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,52 (1H, д, J=6,0 Гц). | ESI-MS m/z: 293 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-253 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,23 (3H, т, J= 7,6 Гц), 2,64 (2H, кв, J=7,6 Гц), 3,84 (3H, с),6,89 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,98-7,01 (2H, м), 7,07 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,17-7,20 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,51 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 307 [M+H]+. |
| I-254 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,95 (3H, т, J= 7,3 Гц), 1,63 (2H, секст, J=7,3 Гц), 2,57 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,84 (3H, с),6,89 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,98-7,01 (2H, м), 7,07 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,16-7,20 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,51 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 321 [M+H]+. |
| I-255 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,24 (6H, д, J= 6,9 Гц), 2,90 (1H, септ, J=6,9 Гц), 3,84 (3H, с),6,89 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,98-7,01 (2H, м), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,19-7,23 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,20 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,51 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 321 [M+H]+. |
| I-256 |  | 1H-ЯМР(400 МГц, CDCl3)δ: 0,83 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,22 (3H, д, J=7,3 Гц), 1,55-1,60 (2H, м), 2,59 (1H, секст, J=7,3 Гц), 3,84 (3H, с),6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,97-7,01 (2H, м), 7,09 (1H, дд, J= 5,0, 7,3 Гц), 7,14-7,17 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J= 2,0, 7,3 Гц), 8,20 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,51 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 335 [M+H]+. |

[0980]

[Таблица 33]

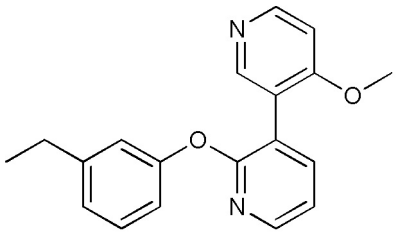
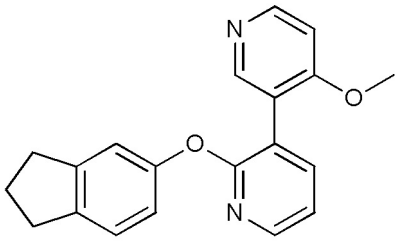
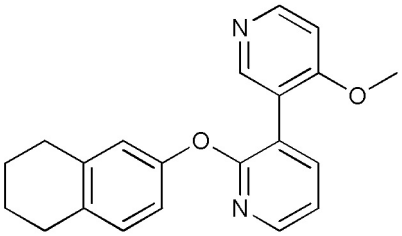
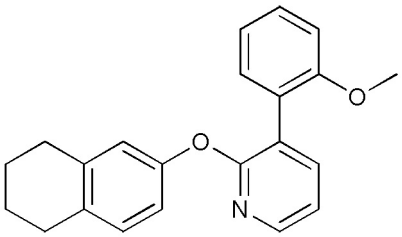
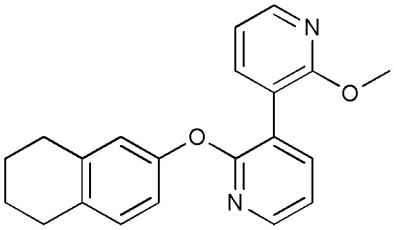
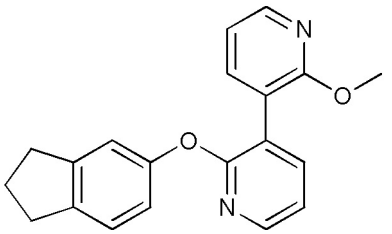
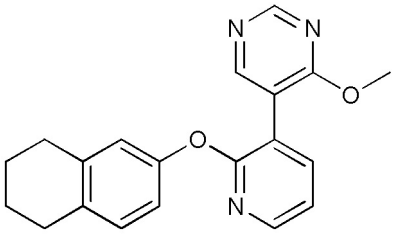
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-257 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,86 (2H, т, J= 6,4 Гц), 3,84 (3H, с),3,86 (2H, т, J=6,4 Гц), 6,89 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,01-7,05 (2H, м), 7,09 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,21-7,26 (2H, м), 7,68 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,45 (1H, с),8,51 (1H, д, J=6,1 Гц). | ESI-MS m/z: 323 [M+H]+. |
| I-258 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,83 (1H, с),5,20 (1H, дд, J=0,9, 10,9 Гц), 5,67 (1H, дд, J=0,9, 17,6 Гц), 6,70 (1H, дд, J=10,9, 17,6 Гц), 6,89 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,02-7,06 (2H, м), 7,10 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,39-7,42 (2H, м), 7,69 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,20 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,52 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 305 [M+H]+. |

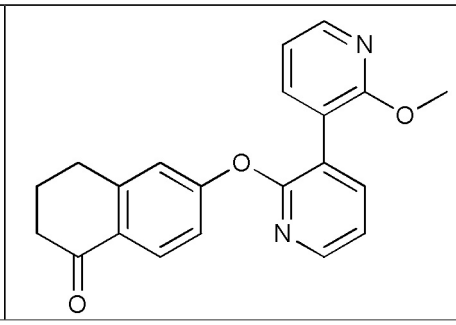
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-259 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,24 (9H, с),3,78 (3H, с),6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,99-7,03 (2H, м), 7,14 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,43-7,47 (2H, м), 7,70 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц),8,21 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,44 (1H, с),8,52 (1H, д, J= 5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 375 [M+H]+. |
| I-260 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,03 (1H, с),3,79 (3H, с),6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,02-7,06 (2H, м), 7,14 (1H, дд, 4,9, 7,4 Гц), 7,46-7,51 (2H, м), 7,71 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,44 (1H, с),8,52 (1H, д, J= 5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 303 [M+H]+. |
| I-261 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,64-0,68 (2H, м), 0,88-0,95 (2H, м), 1,85-1,92 (1H, м), 3,84 (3H, с),6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,95-7,00 (2H, м), 7,05-7,08 (3H, м), 7,67 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,51 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 319 [M+H]+. |
| I-262 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,23 (3H, с),2,24 (3H, с),3,86 (3H, с),6,82 (1H, дд, J=2,5, 8,0 Гц), 6,87 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,89 (1H, д, J= 5,5 Гц), 7,06 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,12 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,66 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,47 (1H, с),8,51 (1H, с). | ESI-MS m/z: 307 [M+H]+. |
| I-263 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,20 (3H, т, J= 7,6 Гц), 2,27 (3H, с),2,59 (2H, кв, J=7,6 Гц), 3,85 (3H, с),6,85-6,89 (3H, м), 7,06 (1H, дд, J= 5,0, 7,3 Гц), 7,12-7,15 (1H, м), 7,66 (1H, дд, J= 1,9, 7,3 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,51 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 321 [M+H]+. |
| I-264 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,19 (3H, т, J= 7,5 Гц), 2,26 (3H, с),2,60 (2H, кв, J=7,5 Гц), 3,86 (3H, с),6,82 (1H, дд, J=2,5, 8,1 Гц), 6,88-6,90 (2H, м), 7,06 (1H, дд, J=4,9, 7,3 Гц), 7,12 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,66 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,47 (1H, с),8,51 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 321 [M+H]+. |

[0981]

[Таблица 34]

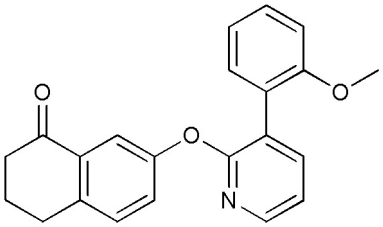
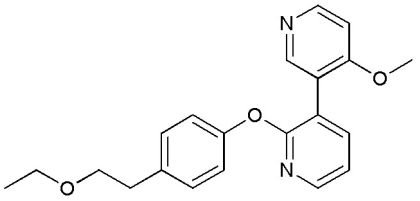
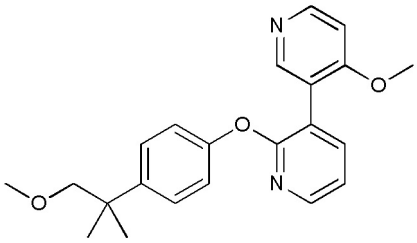
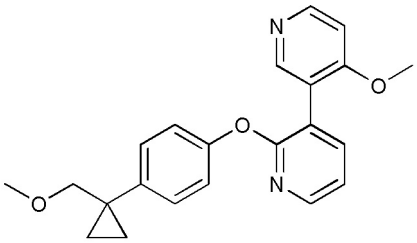
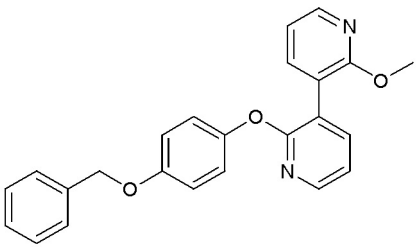
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|

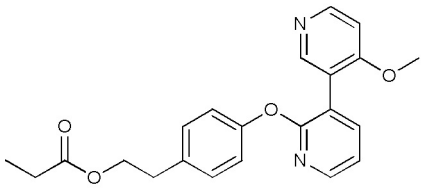
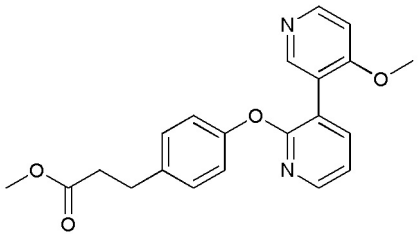
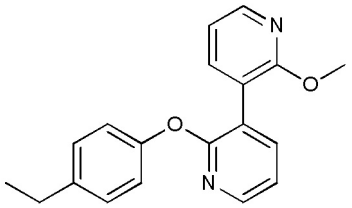
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-265 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,23 (3H, т, J= 6,4 Гц), 2,64 (2H, кв, J=6,4 Гц), 3,84 (3H, с),6,88-6,91 (3H, м), 6,98-7,00 (1H, м), 7,08 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,23-7,27 (1H, м), 7,68 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,20 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,47 (1H, с),8,51 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 307 [M+H]+. |
| I-266 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,08 (2H, квин, J=7,3 Гц), 2,85-2,93 (4H, м), 3,86 (3H, с),6,84 (1H, дд, J=2,3, 8,2 Гц), 6,89 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,94 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,06 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,19 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,66 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,47 (1H, с),8,52 (1H, д, J=5,5 Гц). | ESI-MS m/z: 319 [M+H]+. |
| I-267 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,77 (4H, кв, J= 3,3 Гц), 2,74 (4H, т, J=3,3 Гц), 3,85 (3H, с),6,78-6,82 (2H, м), 6,89 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,04-7,08 (1H, м), 7,66 (2H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,51 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 333 [M+H]+. |
| I-268 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,70-1,84 (4H, м), 2,67-2,80 (4H, м), 3,79 (3H, с),6,74-6,88 (2H, м), 6,97 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,00-7,10 (3H, м), 7,30-7,38 (2H, м), 7,66 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 332 [M+H]+. |
| I-269 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,70-1,86 (4H, м), 2,65-2,83 (4H, м), 3,94 (3H, с),6,75-6,84 (2H, м), 6,94-7,00 (1H, м), 7,00-7,10 (2H, м), 7,60-7,75 (2H, м), 8,10-8,21 (2H, м). | ESI-MS m/z: 333 [M+H]+. |
| I-270 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,08 (2H, квин, J=7,3 Гц), 2,84-2,92 (4H, м), 3,95 (3H, с),6,85 (1H, дд, J=2,3, 8,2 Гц), 6,94-7,00 (3H, м), 7,05 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,19 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,67-7,72 (2H, м), 8,15-8,21 (1H, м). | ESI-MS m/z: 319 [M+H]+. |
| I-271 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,71-1,82 (4H, м), 2,74 (4H, м), 4,01 (3H, с),6,78-6,83 (2H, м), 7,05-7,07 (1H, м), 7,07 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,70 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,20 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,55 (1H, с),8,80 (1H, с). | ESI-MS m/z: 334 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-272 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,13 (2H, quint., J=6,0 Гц), 2,63 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,94 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,86 (3H, с),6,94-7,02 (3H, м), 7,14-7,19 (1H, м), 7,64 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,76 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,06 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,23 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |

[0982]

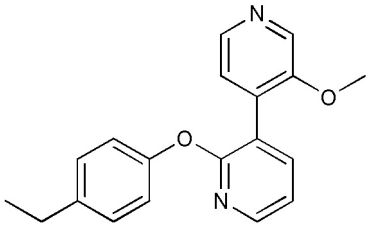
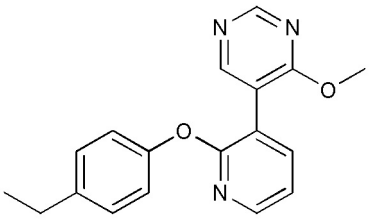
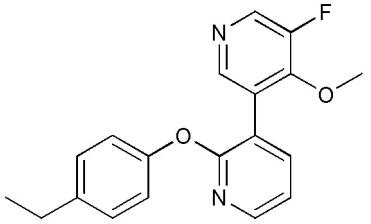
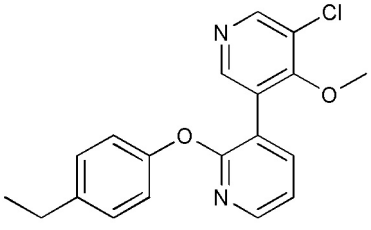
[Таблица 35]

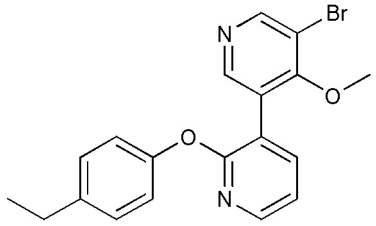
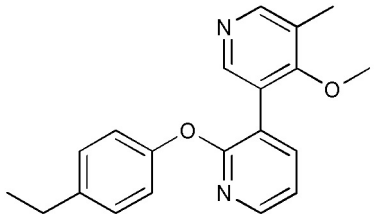
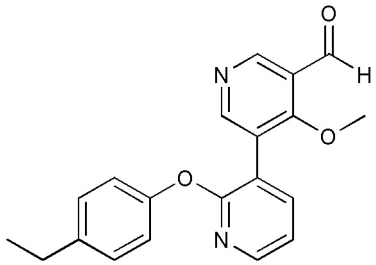
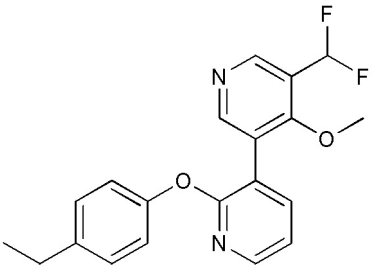
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-273 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,08-2,16 (2H, м), 2,62 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,92 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,70 (3H, с),6,93-7,07 (4H, м), 7,16 (1H, дд, J= 5,0, 7,3 Гц), 7,31 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,37 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 8,04 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,21 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 346 [M+H]+. |
| I-274 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,20 (3H, т, J= 7,0 Гц), 2,88 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,51 (2H, кв, J= 7,0 Гц), 3,63 (2H, т, 7,3 Гц), 3,84 (3H, с),6,89 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,98-7,02 (2H, м), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,20-7,23 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,51 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 351 [M+H]+. |
| I-275 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,32 (6H, с),3,31 (3H, с),3,37 (2H, с),3,84 (3H, с),6,88 (1H, д, J= 6,0 Гц), 7,00-7,04 (2H, м), 7,09 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,34-7,38 (2H, м), 7,68 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,20 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,45 (1H, с),8,51 (1H, д, J=6,0 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |
| I-276 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,83-0,89 (4H, м), 3,30 (3H, с),3,45 (2H, с),3,83 (3H, с),6,88 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,98-7,02 (2H, м), 7,09 (1H, дд, J= 5,0, 7,3 Гц), 7,30-7,34 (2H, м), 7,68 (1H, дд, J= 1,8, 7,3 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,45 (1H, с),8,51 (1H, д, J=5,5 Гц). | ESI-MS m/z: 363 [M+H]+. |
| I-277 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,94 (3H, с),5,04 (2H, с),6,91-7,10 (6H, м), 7,28-7,48 (5H, м), 7,64-7,72 (2H, м), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 385 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-278 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,13 (3H, т, J= 7,3 Гц), 2,32 (2H, кв, J=7,3 Гц), 2,93 (2H, т, J= 6,8 Гц), 3,84 (3H, с),4,28 (2H, т, J=6,8 Гц), 6,91 (1H, д, J=4,6 Гц), 7,00-7,03 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,09 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,20-7,24 (2H, д, J= 8,3 Гц), 7,68 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,40-8,60 (2H, м). | ESI-MS m/z: 379 [M+H]+. |
| I-279 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,63 (2H, т, J= 7,3 Гц), 2,94 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,68 (3H, с),3,84 (3H, с),6,89 (1H, д, J=6,0 Гц), 6,99-7,03 (2H, м), 7,09 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,18-7,22 (2H, м), 7,68 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,46 (1H, с),8,52 (1H, д, J=6,0 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |
| I-280 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,24 (3H, т, J= 7,6 Гц), 2,64 (2H, кв, J=7,6 Гц), 3,93 (3H, с),6,96-7,03 (3H, м), 7,06 (1H, дд, J=4,9, 7,3 Гц), 7,17-7,21 (2H, м), 7,67-7,72 (2H, м), 8,17 (1H, дд, J= 1,9, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц). | ESI-MS m/z: 307 [M+H]+. |

[0983]

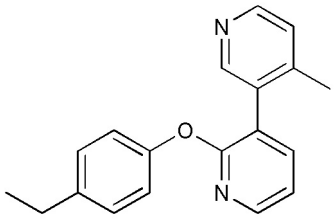
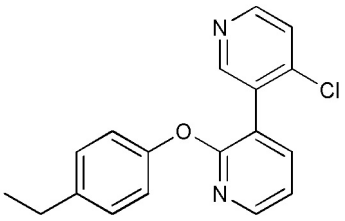
[Таблица 36]

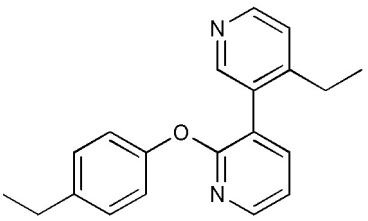
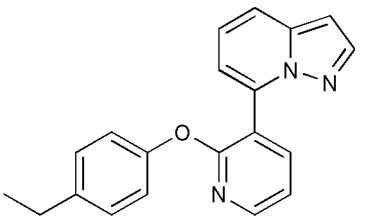
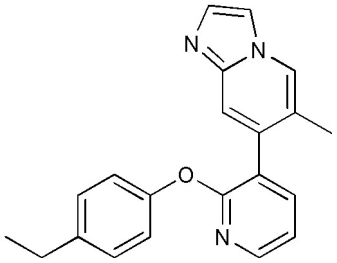
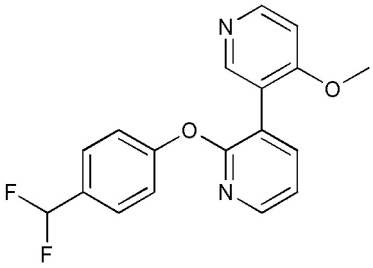
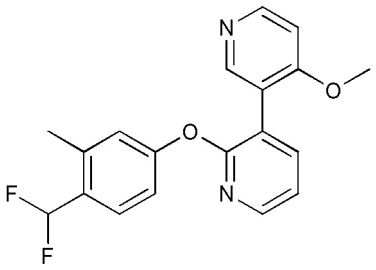
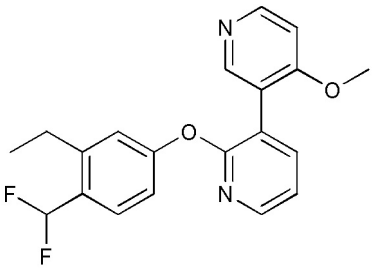
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-281 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,24 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,64 (2H, кв, J=7,6 Гц), 3,90 (3H, с),6,99-7,02 (2H, м), 7,07 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,18-7,21 (2H, м), 7,31 (1H, дд, J=0,4, 4,8 Гц), 7,69 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,20 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,33 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,38 (1H, с). | ESI-MS m/z: 307 [M+H]+. |
| I-282 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,24 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,65 (2H, кв, J=7,6 Гц), 4,00 (3H, с),6,99-7,02 (2H, м), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,19-7,21 (2H, м), 7,70 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,21 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,54 (1H, с),8,80 (1H, с). | ESI-MS m/z: 308 [M+H]+. |
| I-283 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,24 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,65 (2H, кв, J=7,6 Гц), 4,07 (3H, д, J=4,4 Гц), 6,99-7,01 (2H, м), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,19-7,21 (2H, м), 7,64 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,20 (1H, дд, J= 2,0, 5,0 Гц), 8,29 (1H, с),8,41 (1H, д, J=4,3 Гц). | ESI-MS m/z: 325 [M+H]+. |
| I-284 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,24 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,65 (2H, кв, J=7,6 Гц), 3,83 (3H, с),6,99-7,02 (2H, м), 7,10 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,19-7,21 (2H, м), 7,69 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,22 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,45 (1H, с),8,55 (1H, с). | ESI-MS m/z: 341, 343 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-285 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,23 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,65 (2H, кв, J=7,6 Гц), 3,75 (3H, с),6,99-7,02 (2H, м), 7,10 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,19-7,21 (2H, м), 7,71 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,22 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,49 (1H, с),8,68 (1H, с). | ESI-MS m/z: 385, 387 [M+H]+. |
| I-286 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,23 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,31 (3H, с),2,64 (2H, кв, J=7,6 Гц), 3,62 (3H, с),7,00-7,02 (2H, м), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,18-7,20 (2H, м), 7,70 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,20 (1H, дд, J= 2,0, 5,0 Гц), 8,38 (1H, с),8,41 (1H, с). | ESI-MS m/z: 321 [M+H]+. |
| I-287 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,24 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,65 (2H, кв, J=7,6 Гц), 3,80 (3H, с),6,99-7,02 (2H, м), 7,13 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,20-7,22 (2H, м), 7,73 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,25 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,71 (1H, с),8,97 (1H, с),10,48 (1H, с). | ESI-MS m/z: 335 [M+H]+. |
| I-288 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,24 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,65 (2H, кв, J=7,6 Гц), 3,65 (3H, с),7,02 (1H, т, J=64,3 Гц), 6,99-7,02 (2H, м), 7,12 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,20-7,22 (2H, м), 7,74 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,24 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,68 (1H, с),8,76 (1H, с). | ESI-MS m/z: 357 [M+H]+. |

[0984]

[Таблица 37]

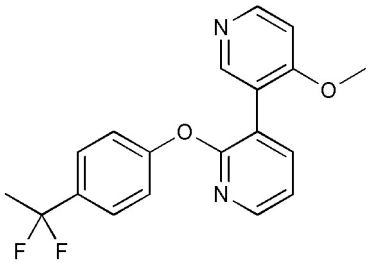
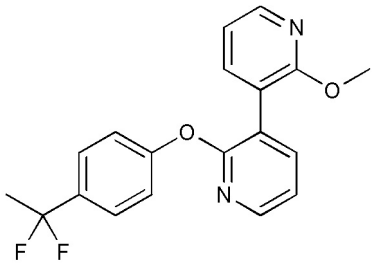
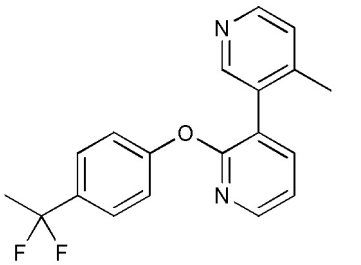
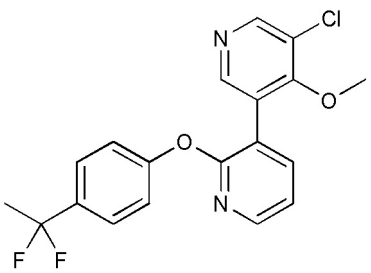
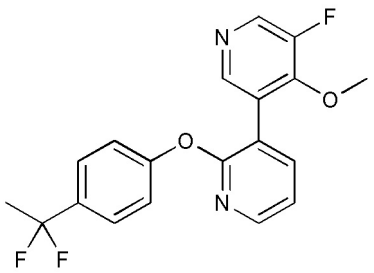
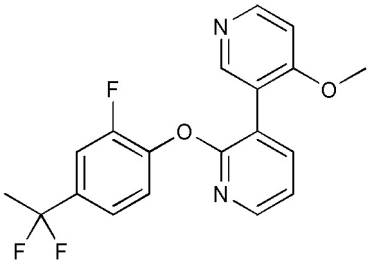
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-289 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,23 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,32 (3H, с),2,64 (2H, кв, J=6,4 Гц), 6,97-6,99 (2H, м), 7,10 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,17-7,22 (3H, м), 7,60 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,21 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,48 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 291 [M+H]+. |
| I-290 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,23 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,64 (2H, кв, J=7,6 Гц), 7,01-7,04 (2H, м), 7,10 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,19-7,21 (2H, м), 7,44 (1H, д, J=5,3 Гц), 7,66 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,24 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,52 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,62 (1H, с). | ESI-MS m/z: 311, 313 [M+H]+. |

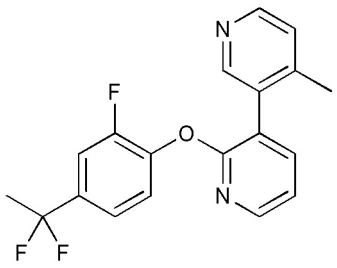
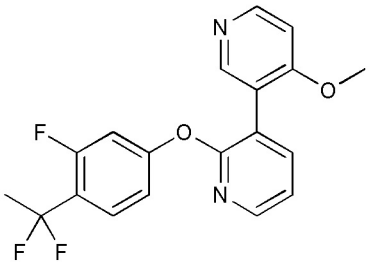
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-291 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,17 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,23 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,61-2,66 (4H, м), 6,95-6,98 (2H, м), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,17-7,19 (2H, м), 7,25-7,26 (1H, м), 7,59 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,21 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,44 (1H, с),8,53 (1H, д, J=5,2 Гц). | ESI-MS m/z: 305 [M+H]+. |
| I-292 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,22 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,61 (2H, кв, J=7,6 Гц), 6,60 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,95 (1H, дд, J=1,4, 6,8 Гц), 7,00-7,05 (2H, м), 7,12-7,16 (3H, м), 7,20 (1H, дд, J=6,8, 8,7 Гц), 7,61 (1H, дд, J=1,4, 8,7 Гц), 7,96 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,00 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,27 (1H, д, J=2,3, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 316 [M+H]+. |
| I-293 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,22 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,25 (3H, д, J=0,9 Гц), 2,63 (2H, кв, J=7,6 Гц), 6,97-7,01 (2H, м), 7,09 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,17-7,23 (2H, м), 7,53-7,54 (2H, м), 7,61-7,64 (2H, м), 8,01 (1H, т, J=1,0 Гц), 8,21 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 330 [M+H]+. |
| I-294 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,80 (3H, с),6,64 (1H, т, J=56,8 Гц), 6,89 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,17 (3H, м), 7,49-7,52 (2H, м), 7,73 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,54 (1H, д, J=5,5 Гц). | ESI-MS m/z: 329 [M+H]+. |
| I-295 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,41 (3H, с),3,81 (3H, с),6,73 (1H, т, J=55,4 Гц), 6,89 (1H, д, J=6,0 Гц), 6,94-6,99 (2H, м), 7,14 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,45 (1H, с),8,52 (1H, д, J=6,0 Гц). | ESI-MS m/z: 343 [M+H]+. |
| I-296 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,24 (3H, т, J=7,5 Гц), 2,75 (2H, кв, J=7,5 Гц), 3,81 (3H, с),6,77 (1H, т, J=55,7 Гц), 6,89 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,97-7,01 (2H, м), 7,14 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,50-7,54 (1H, м), 7,72 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,46 (1H, с),8,53 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 357 [M+H]+. |

[0985]

[Таблица 38]

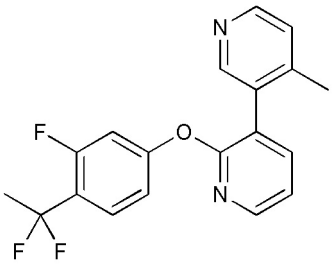
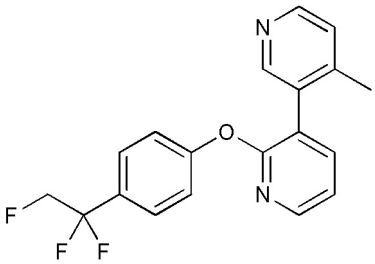
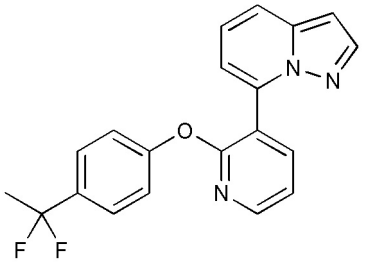
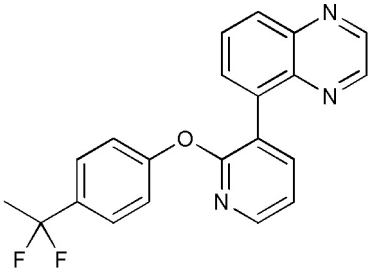
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|

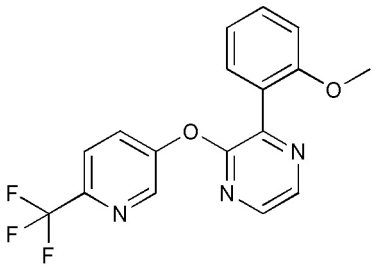
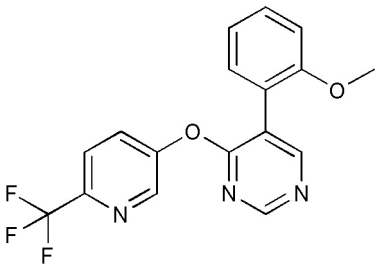
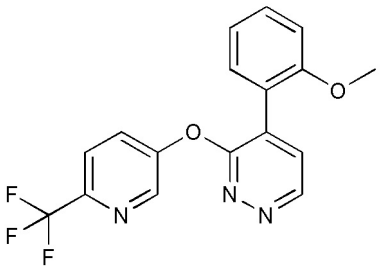
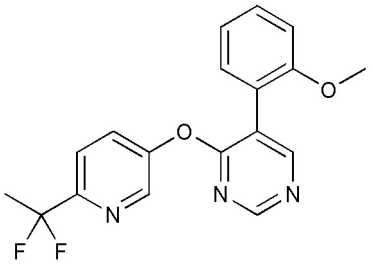
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-297 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,92 (3H, т, J=18,1 Гц), 3,80 (3H, с),6,89 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,11-7,14 (2H, м), 7,14 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,48-7,52 (2H, м), 7,72 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,22 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,45 (1H, с),8,53 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 343 [M+H]+. |
| I-298 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,92 (3H, т, J=18,1 Гц), 3,89 (3H, с),6,98 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,13 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,13-7,15 (2H, м), 7,49-7,51 (2H, м), 7,65 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 7,73 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,19 (1H, дд, J=2,0, 3,9 Гц), 8,20 (1H, дд, J=2,0, 4,0 Гц). | ESI-MS m/z: 343 [M+H]+. |
| I-299 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,92 (3H, т, J=18,1 Гц), 2,31 (3H, с),7,10-7,13 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,16 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,22 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,49-7,52 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,64 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,23 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,50 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 327 [M+H]+. |
| I-300 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,92 (3H, т, J=18,1 Гц), 3,82 (3H, с),7,11-7,18 (3H, м), 7,52 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,74 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,25 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,44 (1H, с),8,57 (1H, с). | ESI-MS m/z: 377, 379 [M+H]+. |
| I-301 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,93 (3H, т, J=18,1 Гц), 4,04 (3H, д, J=4,6 Гц), 7,12-7,17 (3H, м), 7,52 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,69 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,28 (1H, с),8,43 (1H, д, J=4,4 Гц). | ESI-MS m/z: 361 [M+H]+. |
| I-302 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,99 (3H, дт, J=1,1, 18,5 Гц), 3,79 (3H, с),6,87-6,93 (3H, м), 7,19 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,51 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,74 (1H, дд, J= 1,9, 7,4 Гц), 8,24 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,43 (1H, с),8,53 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 361 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-303 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,98 (3H, дт, J=1,1, 18,6 Гц), 2,29 (3H, с),6,87-6,90 (1H, м), 6,90-6,92 (1H, м), 7,20 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,22-7,24 (1H, м), 7,51 (1H, т, J=8,3 Гц), 7,67 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,26 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,44 (1H, с),8,50 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 345 [M+H]+. |
| I-304 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,92 (3H, т, J=18,1 Гц), 3,87 (3H, с),6,92 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,13 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,19-7,23 (1H, м), 7,26-7,34 (2H, м), 7,71 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,49 (1H, с),8,54 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 361 [M+H]+. |

[0986]

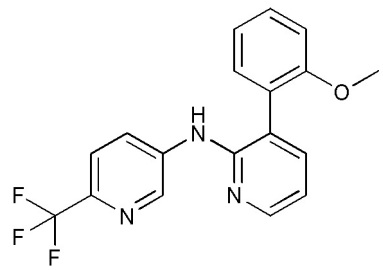
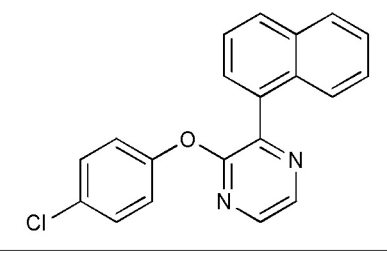
[Таблица 39]

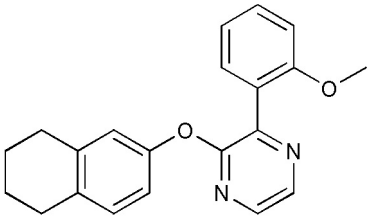
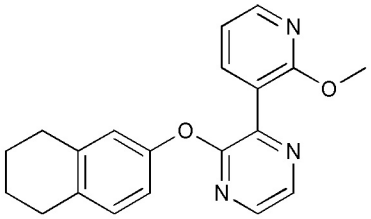
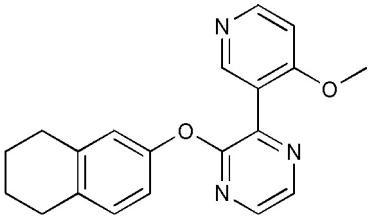
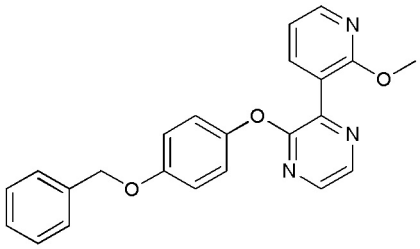
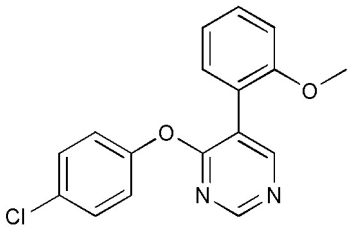
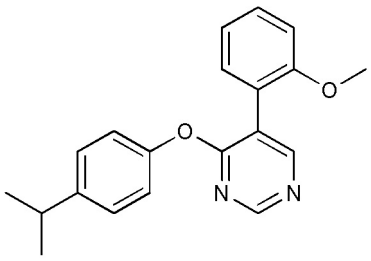
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-305 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,92 (3H, т, J=18,1 Гц), 2,33 (3H, с),7,16 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,17-7,25 (1H, м), 7,23 (1H, тд, J=0,6, 5,1 Гц), 7,27-7,34 (2H, м), 7,64 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,48 (1H, с),8,51 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 345 [M+H]+. |
| I-306 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,31 (3H, с),4,62 (2H, тд, J=12,2, 46,6 Гц), 7,17-7,22 (2H, м), 7,17-7,19 (2H, м), 7,52-7,54 (2H, м), 7,66 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,24 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,50 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 345 [M+H]+. |
| I-307 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,90 (3H, т, J=18,1 Гц), 6,61 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,92 (1H, дд, J=1,2, 6,9 Гц), 7,17-7,19 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,18-7,22 (2H, м), 7,46-7,49 (2H, м), 7,61 (1H, дд, J=1,3, 8,9 Гц), 7,94 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,02 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,30 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 352 [M+H]+. |
| I-308 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,90 (3H, т, J=18,1 Гц), 7,12-7,15 (2H, м), 7,21 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,45-7,47 (2H, м), 7,85 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 7,87 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,88 (1H, с),8,16-8,20 (1H, м), 8,29 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,79 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,85 (1H, д, J=1,8 Гц). | ESI-MS m/z: 364 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-309 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,74 (3H, с),7,00 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,14 (1H, дт, J=0,9, 7,8 Гц), 7,48 (1H, ддд, J=1,8, 7,3, 7,8 Гц), 7,53 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 7,66 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,74 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,10 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,49 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,56 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 348 [M+H]+. |
| I-310 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,82 (3H, с),7,03 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,09 (1H, дд, J=1,0, 8,4 Гц), 7,36 (1H, дд, J=1,7, 7,5 Гц), 7,46 (1H, дт, J=0,9, 7,5 Гц), 7,69 (1H, дд, J=2,5, 8,5 Гц), 7,75 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,56 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,65 (1H, с),8,74 (1H, с). | ESI-MS m/z: 348 [M+H]+. |
| I-311 |  | 1H-ЯМР (CDCl3) δ: 3,78 (3H, с),7,02 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,11 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,36 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,48 (1H, дт, J=1,8, 7,3 Гц), 7,54 (1H, д, J=4,6 Гц), 7,72-7,77 (2H, м), 8,57 (1H, д, J=1,8 Гц), 9,05 (1H, д, J=4,6 Гц). | ESI-MS m/z: 348 [M+H]+. |
| I-312 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,04 (3H, т, J=18,9 Гц), 3,83 (3H, с),7,03 (1H, дд, J=0,7, 8,4 Гц), 7,10 (1H, дт, J=1,0, 7,5 Гц), 7,37 (1H, дд, J=1,7, 7,5 Гц), 7,43-7,48 (1H, м), 7,60 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,72 (1H, дд, J=0,6, 8,6 Гц), 8,48 (1H, дд, J=0,5, 2,6 Гц), 8,63 (1H, с),8,73 (1H, с). | ESI-MS m/z: 344 [M+H]+. |

[0987]

[Таблица 40]

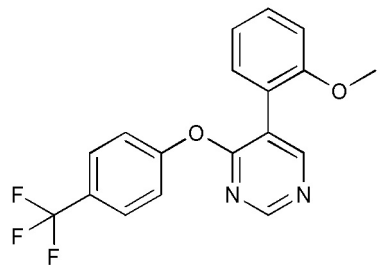
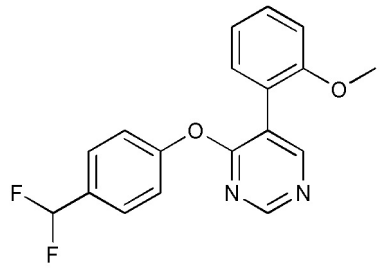
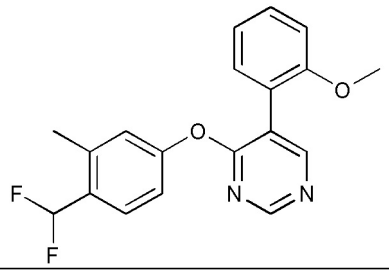
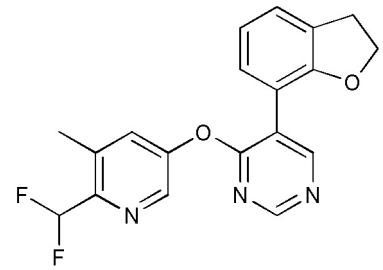
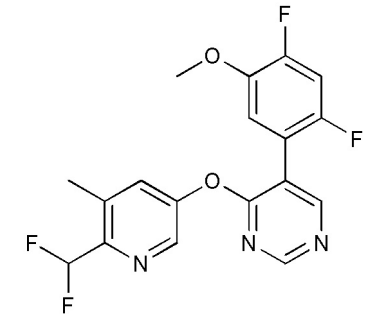
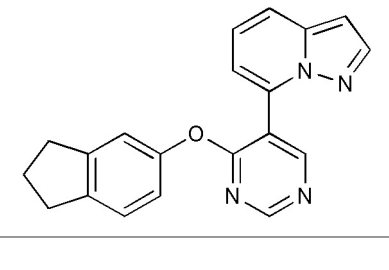
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-313 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,84 (3H, с),6,72 (1H, уш с),6,98 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,09 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,14 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,28 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 7,42-7,62 (3H, м), 8,30 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,41-8,49 (2H, м). | ESI-MS m/z: 346 [M+H]+. |
| I-314 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,00-7,05 (2H, м), 7,27-7,37 (2H, м), 7,45-7,55 (2H, м), 7,60 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,71 (1H, д, J=6,9 Гц), 7,76 (1H, дд, J=0,8, 7,3 Гц), 7,93 (1H, дд, J=2,3, 6,9 Гц), 7,98 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,17 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,48 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 333, 335 [M+H]+ |

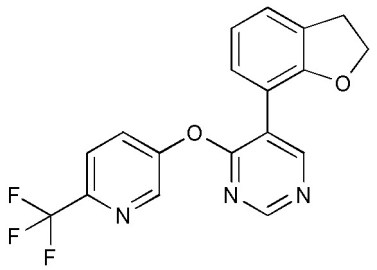
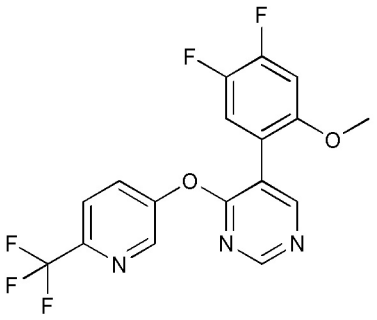
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-315 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,73-1,84 (4H, м), 2,69-2,81 (4H, м), 3,82 (3H, с),6,79-6,87 (2H, м), 7,00 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,04-7,14 (2H, м), 7,43 (1H, дт, J=1,8, 7,3 Гц), 7,50 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,32 (1H, д, J= 2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 333 [M+ H]+. |
| I-316 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,74-1,85 (4H, м), 2,71-2,81 (4H, м), 3,96 (3H, с),6,82 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,85 (1H, дд, J=2,7, 8,2 Гц), 7,05 (1H, дд, J=5,0, 6,9 Гц), 7,09 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,83 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,10 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,27 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,32 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 334 [M+ H]+. |
| I-317 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,74-1,86 (4H, м), 2,71-2,81 (4H, м), 3,88 (3H, с),6,80 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,83 (1H, дд, J=2,7, 8,2 Гц), 6,92 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,09 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,12 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,35 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,58 (1H, д, J= 6,0 Гц), 8,62 (1H, с). | ESI-MS m/z: 334 [M+ H]+. |
| I-318 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,97 (3H, с),5,06 (2H, с),6,97-7,10 (5H, м), 7,31-7,47 (5H, м), 7,84 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,09 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,28 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,33 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 386 [M+ H]+. |
| I-319 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,82 (3H, с),7,01-7,09 (4H, м), 7,33-7,46 (4H, м), 8,57 (1H, с),8,72 (1H, с). | ESI-MS m/z: 313, 315 [M+H]+. |
| I-320 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,25 (6H, д, J= 6,9 Гц), 2,94 (1H, септ, J=6,8 Гц), 3,82 (3H, с),6,94-7,09 (4H, м), 7,25 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,30-7,42 (2H, м), 8,55 (1H, с),8,72 (1H, с). | ESI-MS m/z: 321 [M+ H]+. |

[0988]

[Таблица 41]

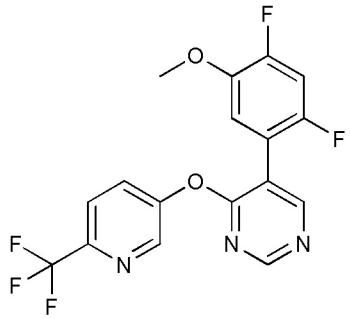
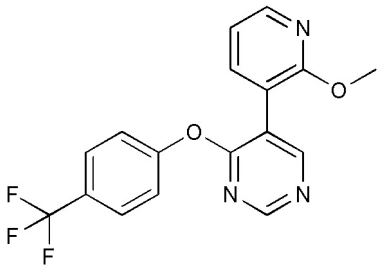
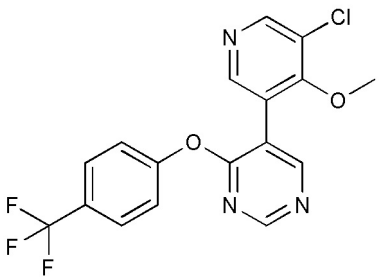
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|

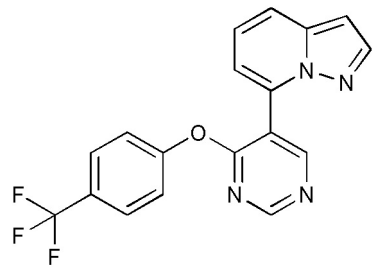
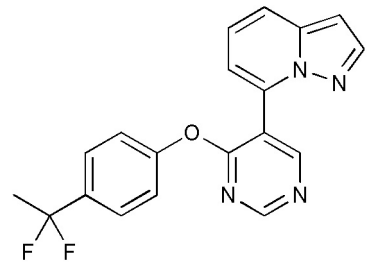
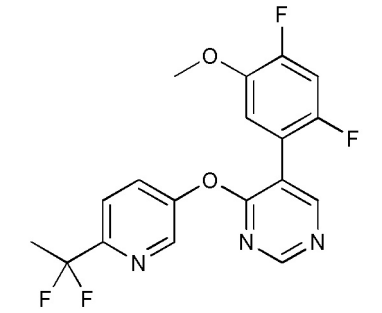
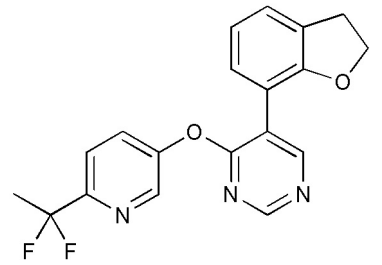
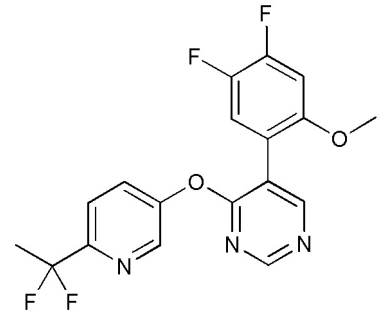
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-321 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,81 (3H, с),7,01 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,09 (1H, дт, J=1,0, 7,3 Гц), 7,25 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,36 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,44 (1H, дт, J= 1,8, 7,3 Гц), 7,67 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,61 (1H, с),8,74 (1H, с). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |
| I-322 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,82 (3H, с),6,66 (1H, т, J=56,5 Гц), 7,02 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,09 (1H, дт, J= 1,0, 7,5 Гц), 7,21-7,23 (2H, м), 7,37 (1H, дд, J=1,7, 7,5 Гц), 7,41-7,46 (1H, м), 7,55-7,57 (2H, м), 8,60 (1H, с),8,73 (1H, с). | ESI-MS m/z: 329 [M+H]+. |
| I-323 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,44 (3H, с),3,82 (3H, с),6,75 (1H, т, J=55,4 Гц), 6,99-7,05 (3H, м), 7,08 (1H, дт, J=1,0, 7,5 Гц), 7,36 (1H, дд, J=1,7, 7,5 Гц), 7,40-7,46 (1H, м), 7,55 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,59 (1H, с),8,75 (1H, с). | ESI-MS m/z: 343 [M+H]+. |
| I-324 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,55 (3H, с),3,31 (2H, т, J=8,7 Гц), 4,61 (2H, т, J=8,7 Гц), 6,72 (1H, т, J=54,5 Гц), 6,98 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,28-7,31 (2H, м), 7,46 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,33 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,71 (1H, с),8,77 (1H, с). | ESI-MS m/z: 356 [M+H]+. |
| I-325 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,56 (3H, с),3,93 (3H, с),6,72 (1H, т, J=54,5 Гц), 7,00-7,05 (2H, м), 7,45 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,32 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,66 (1H, с),8,77 (1H, с). | ESI-MS m/z: 380 [M+H]+. |
| I-326 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,09 (2H, квинт, J=7,6 Гц), 2,85-2,94 (4H, м), 6,64 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,89-6,93 (1H, м), 6,96 (1H, дд, J=1,2, 6,9 Гц), 6,99-7,03 (1H, м), 7,19-7,24 (2H, м), 7,66 (1H, дд, J=1,2, 9,0 Гц), 7,98 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,87 (2H, br с). | ESI-MS m/z: 329 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-327 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,31 (2H, д, J=8,7 Гц), 4,60 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,99 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,28-7,32 (2H, м), 7,72 (1H, дд, J=2,3, 8,6 Гц), 7,77 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,61 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,71 (1H, с),8,78 (1H, с). | ESI-MS m/z: 360 [M+H]+. |
| I-328 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,79 (3H, с),6,86 (1H, дд, J=6,5, 12,0 Гц), 7,23 (1H, дд, J=8,6, 10,2 Гц), 7,68 (1H, дд, J=2,5, 8,6 Гц), 7,77 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,56 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,62 (1H, с),8,75 (1H, с). | ESI-MS m/z: 384 [M+H]+. |

[0989]

[Таблица 42]

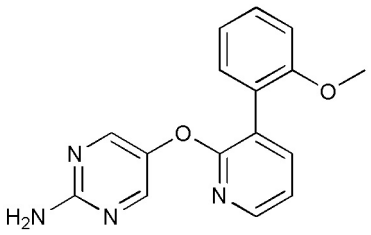
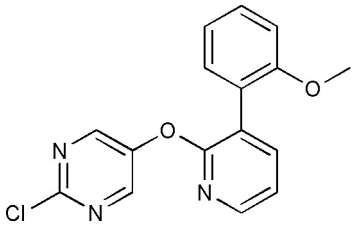
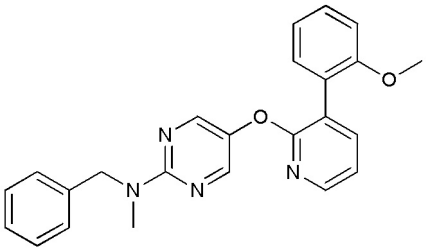
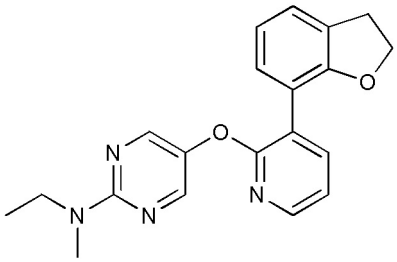
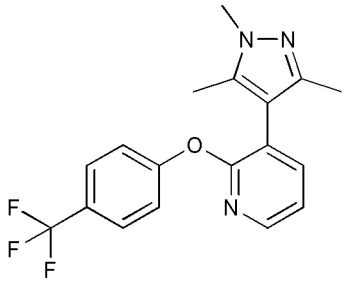
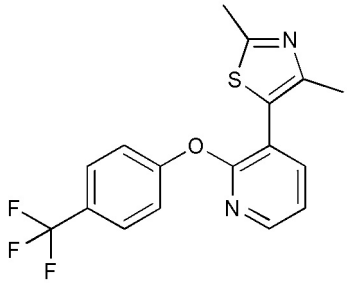
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-329 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,94 (3H, с),7,01-7,06 (2H, м), 7,72 (1H, дд, J=2,4, 8,5 Гц), 7,79 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,60 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,68 (1H, с),8,78 (1H, с). | ESI-MS m/z: 384 [M+H]+. |
| I-330 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,96 (3H, с),7,04 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,25 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,68-7,71 (3H, м), 8,27 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,64 (1H, с),8,75 (1H, с). | ESI-MS m/z: 348 [M+H]+. |
| I-331 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,92 (3H, с),7,23-7,28 (2H, м), 7,70-7,72 (2H, м), 8,48 (1H, с),8,64 (2H, м), 8,81 (1H, с). | ESI-MS m/z: 382, 384 [M+H]+. |

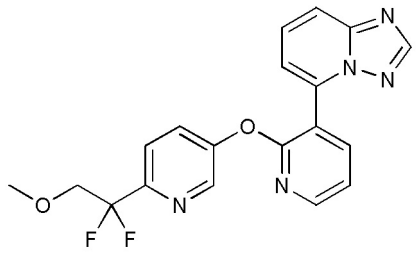
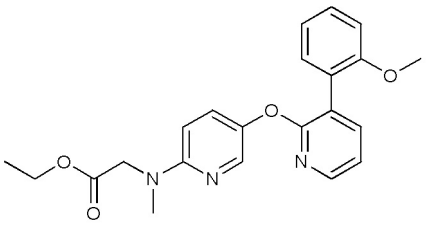
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-332 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,65 (1H, д, J=2,2 Гц), 6,95 (1H, дд, J=1,2, 6,8 Гц), 7,24 (1H, дд, J=6,8, 8,3 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,66 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,70 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,96 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,87 (1H, с),8,88 (1H, с). | ESI-MS m/z: 357 [M+H]+. |
| I-333 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ:1,92 (3H, т, J=18,1 Гц), 6,65 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,96 (1H, дд, J=1,2, 6,8 Гц), 7,21-7,24 (2H, м), 7,24 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,53-7,55 (2H, м), 7,68 (1H, дд, J=1,3, 8,9 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,87 (1H, с),8,88 (1H, с). | ESI-MS m/z: 353 [M+H]+. |
| I-334 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,05 (3H, т, J=18,6 Гц), 3,94 (3H, с),7,01-7,06 (2H,m), 7,64 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,75 (1H, дд, J=0,6, 8,6 Гц), 8,51 (1H, дд, J=0,5, 2,6 Гц), 8,66 (1H, с),8,77 (1H, с). | ESI-MS m/z: 380 [M+H]+. |
| I-335 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,05 (3H, т, J=18,6 Гц), 3,31 (2H, т, J=8,7 Гц), 4,61 (2H, т, J=8,8 Гц), 6,99 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,27-7,32 (2H, м), 7,65 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,73 (1H, дд, J=0,6, 8,6 Гц), 8,52 (1H, дд, J=0,6, 2,6 Гц), 8,71 (1H, с),8,77 (1H, с). | ESI-MS m/z: 356 [M+H]+. |
| I-336 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,05 (3H, т, J=18,6 Гц), 3,80 (3H, с),6,85 (1H, дд, J=6,6, 11,9 Гц), 7,23 (1H, дд, J= 8,7, 10,2 Гц), 7,60 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,74 (1H, дд, J= 0,6, 8,6 Гц), 8,47 (1H, дд, J=0,6, 2,6 Гц), 8,60 (1H, с),8,74 (1H, с). | ESI-MS m/z: 380 [M+H]+. |

[0990]

[Таблица 43]

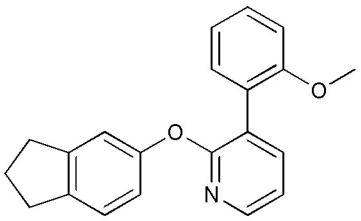
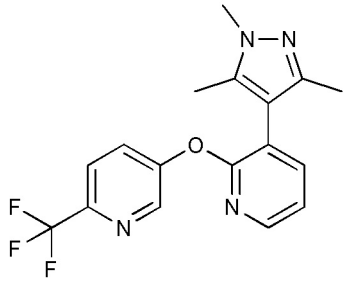
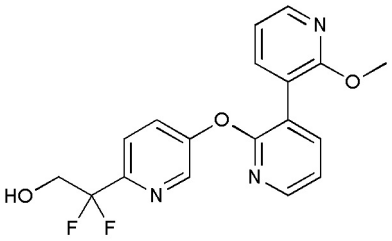
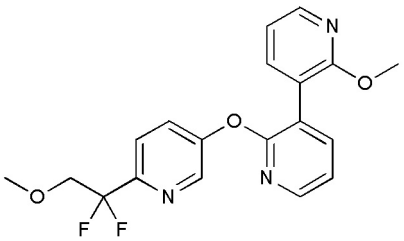
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|

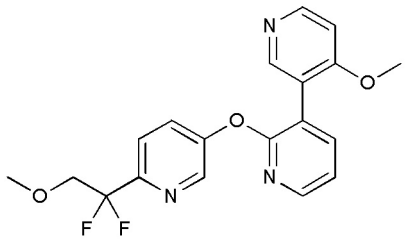
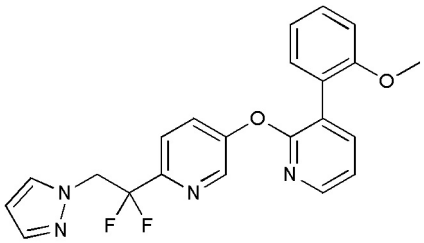
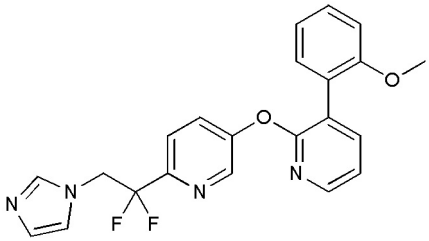
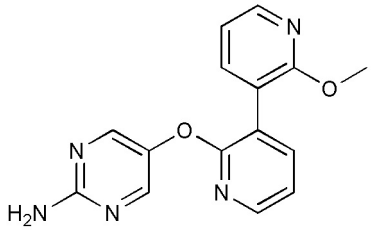
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-337 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 3,78 (3H, с),6,58 (2H, с),7,05 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,12 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,17-7,20 (1H, м), 7,36 (1H, дд, J= 1,8, 7,3 Гц), 7,40 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,73 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,06 (2H, с),8,08 (1H, дд, J=1,8, 4,5 Гц). | ESI-MS m/z: 295 [M+H]+. |
| I-338 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,75 (3H, с),6,99 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,06-7,10 (1H, м), 7,21 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,40-7,45 (1H, м), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,50 (2H, с). | ESI-MS m/z: 314, 316 [M+H]+. |
| I-339 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,13 (3H, с),3,82 (3H, с),4,90 (2H, с),7,00 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,04-7,09 (2H, м), 7,24-7,35 (6H, м), 7,40 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,66 (1H, дд, J=1,3, 7,3 Гц), 8,11 (1H, д, J= 3,5 Гц), 8,22 (2H, с). | ESI-MS m/z: 399 [M+H]+. |
| I-340 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,18 (3H, т, J= 6,8 Гц), 3,14 (3H, с),3,30 (2H, т, J=8,7 Гц), 3,68 (2H, кв, J=6,9 Гц), 4,60 (2H, т, J=8,7 Гц), 6,96 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,05-7,08 (1H, м), 7,23-7,32 (2H, м), 7,79 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,09 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,23 (2H, с). | ESI-MS m/z: 349 [M+H]+. |
| I-341 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,20 (3H, с),2,21 (3H, с),3,78 (3H, с),7,13 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,18 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,59 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,82 (2H, д, J=8,7 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 348 [M+H]+. |
| I-342 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,42 (3H, с),2,70 (3H, с),7,14 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,65 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,76 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц). | ESI-MS m/z: 351 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-343 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,44 (3H, с),4,07 (2H, т, J=13,3 Гц), 7,22 (1H, дд, J=0,9, 7,3 Гц), 7,27 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,62-7,74 (3H, м), 7,86 (1H, дд, J=0,9, 8,7 Гц), 8,04 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,32 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,33 (1H, с),8,51 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 384 [M+H]+. |
| I-344 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,25 (3H, т, J= 7,3 Гц), 3,10 (3H, с),3,81 (3H, с),4,18 (2H, кв, J= 7,3 Гц), 4,32 (3H, с),6,56 (1H, д, J= 9,2 Гц), 6,98-7,08 (3H, м), 7,30-7,40 (3H, м), 7,65 (1H, дд, J= 1,8, 7,3 Гц), 7,96 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 394 [M+H]+. |

[0991]

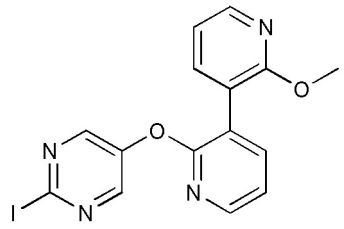
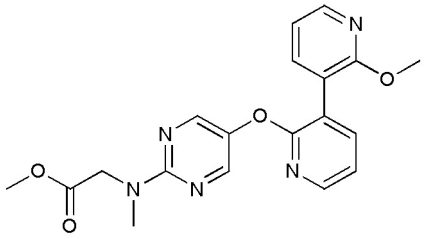
[Таблица 44]

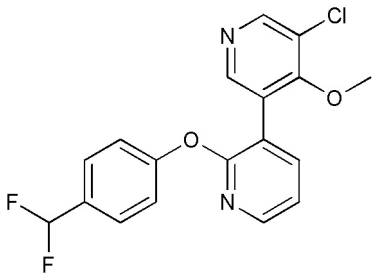
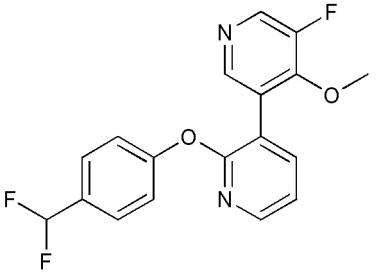
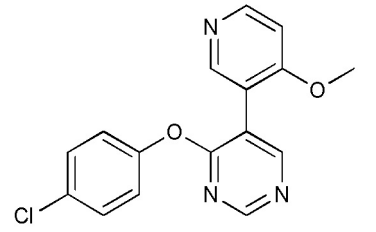
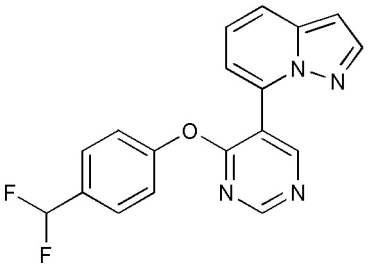
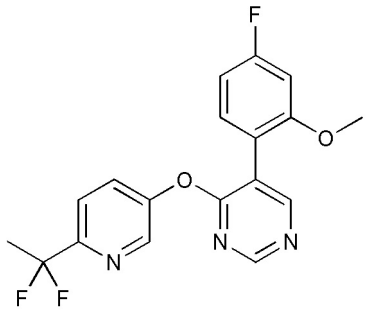
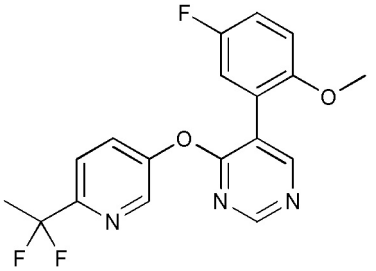
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-345 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,08 (2H, квин, J=7,3 Гц), 2,83-2,91 (4H, м), 3,80 (3H, с),6,85 (1H, дд, J=2,3, 8,2 Гц), 6,94-7,06 (4H, м), 7,18 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,32-7,39 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 318 [M+H]+. |
| I-346 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,21 (6H, с),3,80 (3H, с),7,18 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,58-7,66 (2H, м), 7,71 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,12 (1H, дд, J= 1,8, 5,0 Гц), 8,53 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 349 [M+H]+. |
| I-347 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,85 (1H, т, J= 7,3 Гц), 3,87 (3H, с),4,20 (2H, дт, J=7,3, 12,8 Гц), 7,01 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,18 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,60 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,65 (1H, дд, J=2,3, 7,4 Гц), 7,72 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,76 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,41 (1H, д, J= 2,8 Гц). | ESI-MS m/z: 360 [M+H]+. |
| I-348 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,45 (3H, с),3,88 (3H, с),4,07 (2H, т, J=13,3 Гц), 7,01 (1H, дд, J= 5,1, 6,9 Гц), 7,18 (1H, дд, J=5,1, 7,3 Гц), 7,57 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,65 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,70 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,76 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,47 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 374 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-349 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,45 (3H, с),3,80 (3H, с),4,08 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,90 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,20 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,56 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,70 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,75 (1H, дд, J=2,7, 7,3 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,42-8,48 (2H, м), 8,53 (1H, д, J=5,5 Гц). | ESI-MS m/z: 374 [M+H]+. |
| I-350 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,70 (3H, с),5,00 (2H, т, J=13,7 Гц), 6,24 (1H, т, J=2,3 Гц), 6,96 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,00 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,18 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,31 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,39 (1H, дт, J=1,8, 8,3 Гц), 7,44 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,49-7,53 (2H, м), 7,56 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,74 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,48 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 409 [M+H]+. |
| I-351 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,68 (3H, с),4,79 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,90 (1H, с),6,95-7,01 (2H, м), 7,06 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,19 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,31 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,39 (1H, дт, J=1,8, 8,3 Гц), 7,45 (1H, с),7,52 (1H, дд, J= 2,3, 8,7 Гц), 7,56 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,48 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 409 [M+H]+. |
| I-352 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 3,88 (3H, с),6,61 (2H, с),7,10-7,13 (1H, м), 7,20-7,23 (1H, м), 7,84 (2H, дт, J=1,8, 7,8 Гц), 8,09 (2H, с),8,11 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,23 (1H, дд, J=2,2, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 296 [M+H]+. |

[0992]

[Таблица 45]

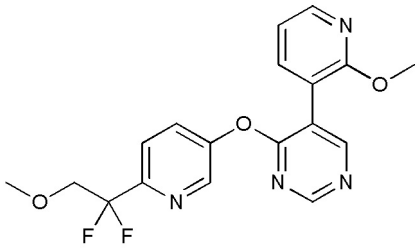
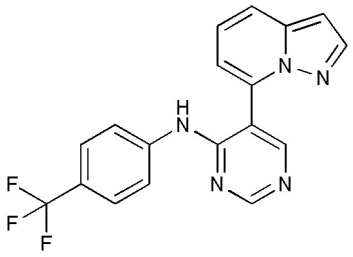
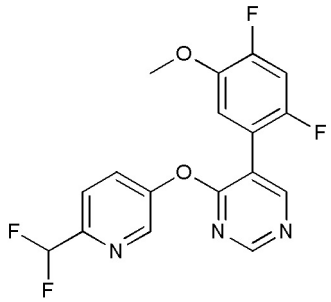
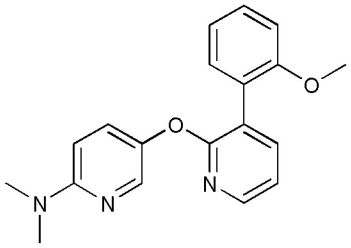
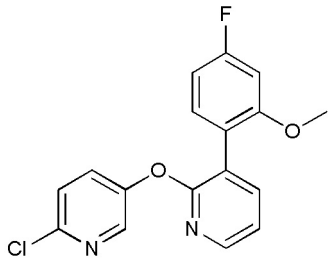
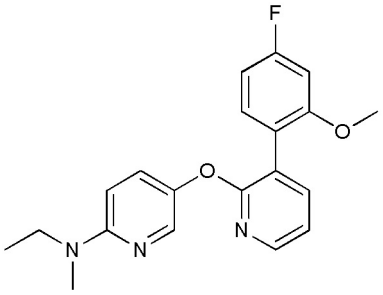
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-353 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,89 (3H, с),7,03 (1H, дд, J=5,0, 6,9 Гц), 7,21 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,64 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,76 (1H, дд, J= 2,0, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,25 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,39 (2H, с). | ESI-MS m/z: 407 [M+H]+ |
| I-354 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,26 (3H, с),3,74 (3H, с),3,96 (3H, с),4,38 (2H, с),7,01 (1H, дд, J= 5,0, 7,3 Гц), 7,09 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,65-7,70 (2H, м), 8,11 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,21 (2H, с),8,23 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 382 [M+H]+. |

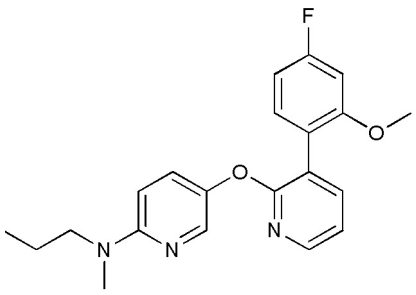
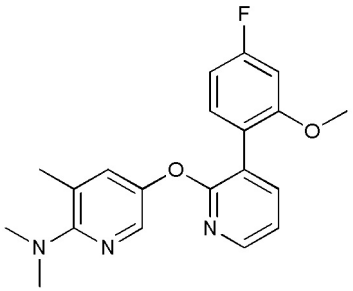
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-355 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,82 (3H, с),6,65 (1H, т, J=56,6 Гц), 7,15-7,20 (3H, м), 7,52-7,54 (2H, м), 7,74 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,24 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,44 (1H, с),8,57 (1H, с). | ESI-MS m/z: 363, 365 [M+H]+. |
| I-356 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 4,05 (3H, д, J=4,6 Гц), 6,65 (1H, т, J=56,8 Гц), 7,14-7,19 (3H, м), 7,52-7,54 (2H, м), 7,69 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,29 (1H, с),8,43 (1H, д, J=4,4 Гц). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |
| I-357 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,96 (3H, с),6,95 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,06 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,39 (2H, д, J=8,4 Гц), 8,49 (1H, с),8,56-8,59 (2H, м), 8,76 (1H, с). | ESI-MS m/z: 314, 316 [M+H]+. |
| I-358 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,65 (1H, с),6,65 (1H, т, J=58,1 Гц), 6,96 (1H, дд, J=1,2, 6,8 Гц), 7,21-7,29 (3H, м), 7,53-7,56 (2H, м), 7,68 (1H, дд, J=1,3, 8,9 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,86 (1H, с), 8,87 (1H, с). | ESI-MS m/z: 339 [M+H]+. |
| I-359 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,05 (3H, т, J= 18,5 Гц), 3,82 (3H, с),6,76 (1H, дд, J=2,4, 10,7 Гц), 6,81 (1H, дт, J=2,4, 8,3 Гц), 7,32 (1H, дд, J= 6,5, 8,4 Гц), 7,60 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,73 (1H, дд, J=0,6, 8,6 Гц), 8,47 (1H, дд, J=0,6, 2,6 Гц), 8,60 (1H, с), 8,73 (1H, с). | ESI-MS m/z: 362 [M+H]+. |
| I-360 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,05 (3H, т, J= 18,6 Гц), 3,80 (3H, с),6,96 (1H, дд, J=4,3, 9,0 Гц), 7,10-7,17 (2H, м), 7,61 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,73 (1H, дд, J=0,6, 8,6 Гц), 8,47 (1H, дд, J=0,6, 2,6 Гц), 8,63 (1H, с),8,74 (1H, с). | ESI-MS m/z: 362 [M+H]+. |

[0993]

[Таблица 46]

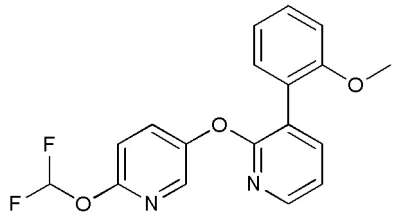
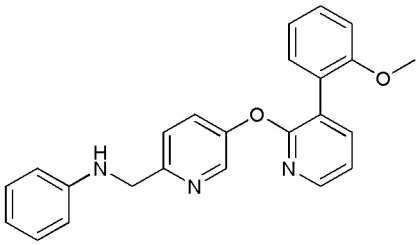
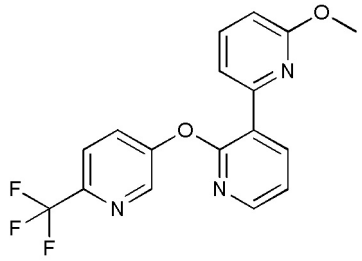
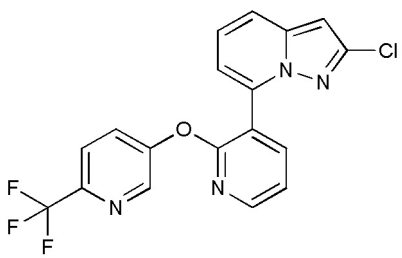
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|

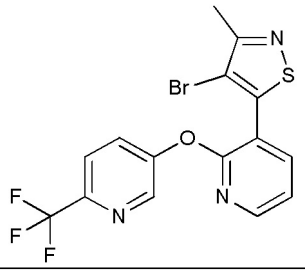
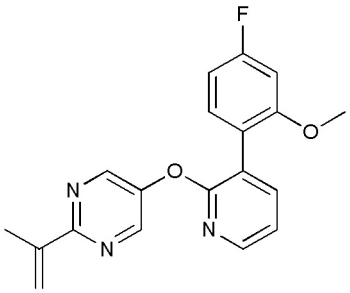
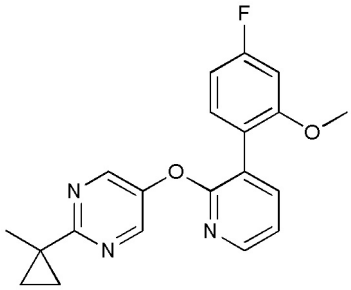
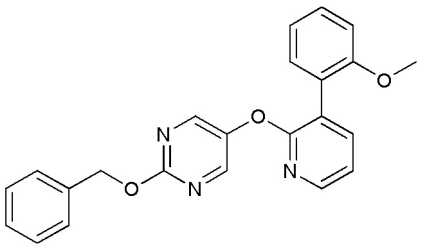
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-361 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,46 (3H, с),3,97 (3H, с),4,09 (2H, т, J=13,2 Гц), 7,04-7,07 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,63 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,69 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,77 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,28 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,51 (1H, дд, J=2,3 Гц), 8,66 (1H, с),8,75 (1H, с). | ESI-MS m/z: 375 [M+H]+. |
| I-362 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,78 (1H, д, J=2,4 Гц), 6,96 (1H, дд, J=1,2, 6,9 Гц), 7,32 (1H, дд, J=7,0, 8,9 Гц), 7,55 (4H, с),7,76 (1H, дд, J=1,2, 8,9 Гц), 8,15 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,22 (1H, уш с),8,59 (1H, с),8,89 (1H, с). | ESI-MS m/z: 356 [M+H]+. |
| I-363 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,94 (3H, с),6,68 (1H, т, J=55,5 Гц), 7,00-7,07 (2H, м), 7,69 (1H, дд, J=2,4, 8,6 Гц), 7,74 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,53 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,67 (1H, с),8,77 (1H, с). | ESI-MS m/z: 366 [M+H]+. |
| I-365 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,07 (6H, с),3,83 (3H, с),6,53 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,99-7,08 (3H, м), 7,26-7,40 (3H, м), 7,65 (1H, дд, J=1,4, 7,3 Гц), 8,01 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц). | ESI-MS m/z: 322 [M+H]+. |
| I-366 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,74 (3H, с),6,71 (1H, дд, J=2,3, 10,5 Гц), 6,77 (1H, дт, J=2,3, 10,3 Гц), 7,13-7,16 (1H, м), 7,25-7,28 (1H, м), 7,32 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,45 (1H, дд, J=2,7, 8,2 Гц), 7,68 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,20 (1H, д, J=3,2 Гц). | ESI-MS m/z: 331 [M+H]+. |
| I-367 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,15 (3H, т, J=7,9 Гц), 3,02 (3H, с),3,56 (2H, кв, J=7,3 Гц), 3,81 (3H, с),6,70-6,78 (2H, м), 7,00-7,04 (1H, м), 7,24-7,31 (2H, м), 7,61 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,98 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 354 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-368 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,92 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,61 (2H, секст, J=7,8 Гц), 3,03 (3H, с),3,43 (2H, т, J=7,8 Гц), 3,81 (1H, с),6,48 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,70-6,78 (2H, м), 7,00-7,04 (1H, м), 7,23-7,31 (2H, м), 7,61 (1H, дд, J=1,8, 7,4 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 368 [M+H]+. |
| I-369 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,89 (3H, с),2,81 (6H, с),3,78 (3H, с),6,68-6,78 (2H, м), 7,06 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,19 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,26-7,30 (1H, м), 7,64 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,95 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 354 [M+H]+. |

[0994]

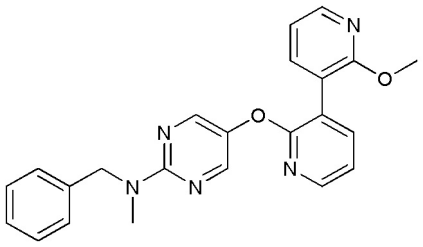
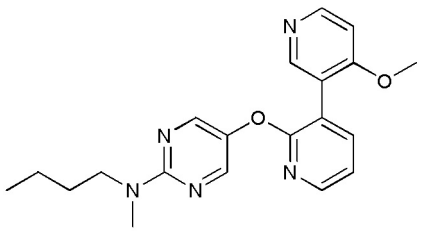
[Таблица 47]

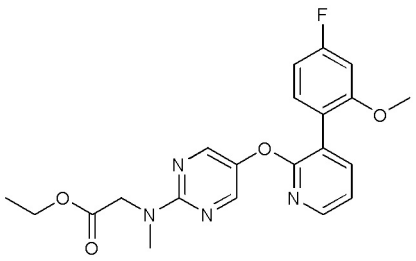
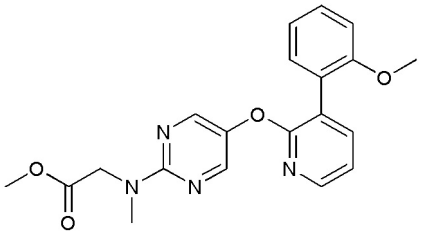
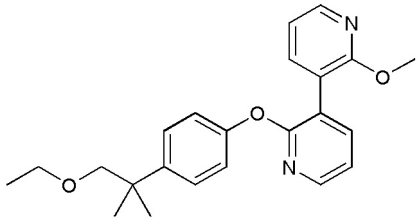
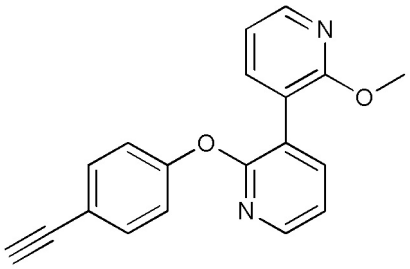
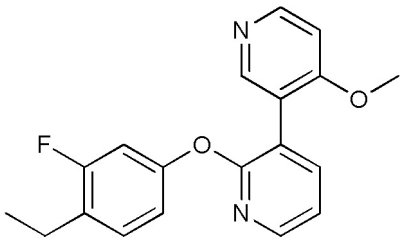
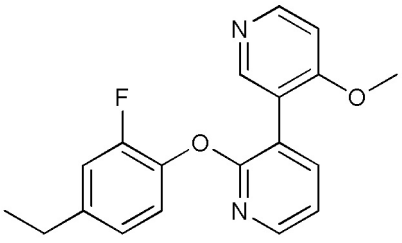
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-370 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,78 (3H, с),6,91 (1H, дд, J=0,5, 8,8 Гц), 6,99 (1H, дд, J=0,8, 8,3 Гц), 7,07 (1H, дт, J=1,0, 7,5 Гц), 7,12 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,33 (1H, дд, J=1,7, 7,5 Гц), 7,39 (1H, дт, J=1,9, 7,6 Гц), 7,40 (1H, т, J=73,2 Гц), 7,52 (1H, дд, J=2,9, 8,8 Гц), 7,70 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,00 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц). | ESI-MS m/z: 345 [M+H]+. |
| I-371 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,76 (3H, с),4,45 (2H, с),4,75 (1H, уш с),6,68 (2H, д, J=8,2 Гц), 6,72 (1H, т, J=7,3 Гц), 6,98 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,06 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,12 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,18 (2H, т, J=7,3 Гц), 7,31-7,44 (4H, м), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,40 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 384 [M+H]+. |
| I-374 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 4,00 (3H, с),6,74-6,80 (1H, м), 7,26 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,64-7,70 (3H, м), 7,74 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,26 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,52 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,62 (1H, д, J=2,4 Гц). | ESI-MS m/z: 348 [M+H]+. |
| I-375 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,96 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,26-7,34 (2H, м), 7,63-7,68 (3H, м), 7,85 (1H, с),7,97-7,99 (1H, м), 8,29-8,32 (1H, м), 8,54 (1H, с). | ESI-MS m/z: 391, 393 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-377 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,60 (3H, с),7,25 (1H, дд, J=4,9, 7,5 Гц), 7,70-7,77 (2H, м), 8,05 (1H, дд, J=1,9, 7,5 Гц), 8,23 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,63 (1H, д, J=2,2 Гц). | ESI-MS m/z: 416, 418 [M+H]+. |
| I-378 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,26 (3H, с),3,37 (3H, с),5,49-5,51 (1H, м), 6,35 (1H, уш с),6,72 (1H, дд, J=2,3, 10,0 Гц), 6,78 (1H, ддд, J=2,7, 8,2, 8,2 Гц), 7,16 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,26-7,31 (1H, м), 7,69 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,55 (2H, м). | ESI-MS m/z: 338 [M+H]+. |
| I-379 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,88-0,92 (2H, м), 1,24-1,28 (1H, м), 1,35-1,37 (2H, м), 3,77 (3H, с),6,72 (1H, дд, J=2,3, 11,0 Гц), 6,77 (1H, ддд, J=2,3, 8,2, 8,2 Гц), 7,13 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,26-7,30 (1H, м), 7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,11 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,43 (2H, с). | ESI-MS m/z: 352 [M+H]+. |
| I-380 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,79 (3H, с), 5,43 (2H, с),7,01 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,08 (1H, дт, J=0,9, 7,3), 7,13 (1H, м), 7,29-7,43 (5H, м), 7,49 (2H, д, J=6,9 Гц), 7,70 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,11 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,38 (2H, с). | ESI-MS m/z: 386 [M+H]+. |

[0995]

[Таблица 48]

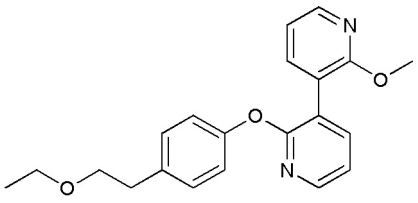
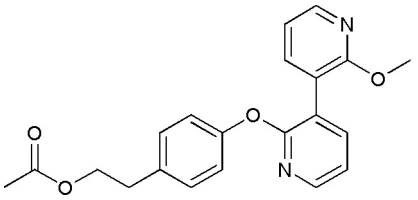
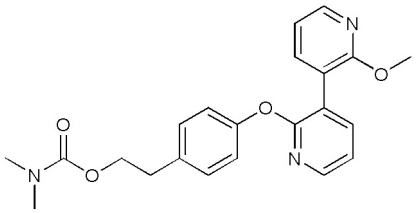
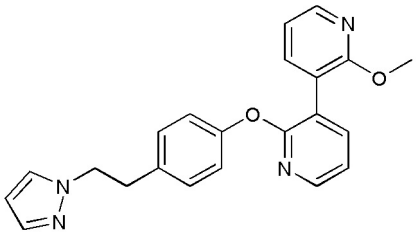
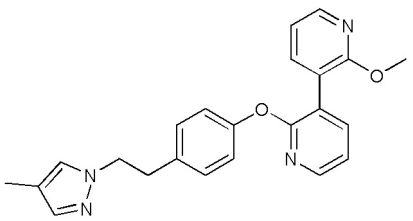
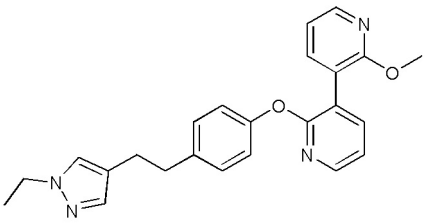
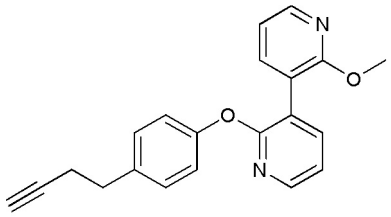
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-381 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,14 (3H, с), 3,97 (3H, с),4,91 (2H, с),7,01 (1H, дд, J=5,0, 6,9 Гц), 7,09 (1H, дд, J=5,0, 6,9 Гц), 7,23-7,34 (5H, м), 7,66-7,70 (2H, м), 8,13 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,22 (2H, с),8,23 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 400 [M+H]+. |
| I-384 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,95 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,31-1,40 (2H, м), 1,56-1,64 (2H, м), 3,14 (3H, с),3,60 (2H, J= 7,3 Гц), 3,89 (3H, с),6,92 (1H, д, J= 5,9 Гц), 7,10 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,66 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,14-8,17 (3H, м), 8,46 (1H, с),8,55 (1H, д, J=5,5 Гц). | ESI-MS m/z: 366 [M+H]+. |

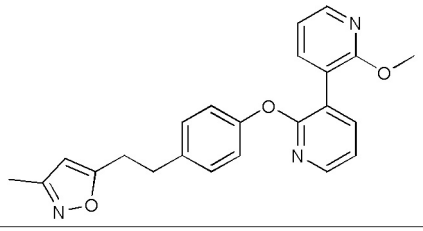
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-386 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,26 (3H, т, J=7,3 Гц), 3,25 (3H, с),3,80 (3H, с),4,20 (2H, кв, J=7,3 Гц), 4,36 (2H, с),6,70-6,79 (2H, м), 7,06 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,27 (1H, дд, J=6,4, 8,2 Гц), 7,62 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,09 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,19 (2H, с). | ESI-MS m/z: 413 [M+H]+. |
| I-387 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,25 (3H, с),3,73 (3H, с),3,81 (3H, с), 4,38 (2H, с),7,00 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,05-7,09 (2H, м), 7,32-7,34 (1H, м), 7,37-7,42 (1H, м), 7,66 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,08-8,10 (1H, м), 8,20 (2H, с). | ESI-MS m/z: 381 [M+H]+. |
| I-388 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,14 (3H, т, J=6,8 Гц), 1,32 (6H, с),3,39 (2H, с),3,44 (2H, кв, J=6,8 Гц), 3,93 (3H, с),6,95-7,09 (4H, м), 7,36-7,40 (2H, м), 7,68 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,72 (1H, дд, J= 1,8, 7,3 Гц), 8,17-8,20 (2H, м). | ESI-MS m/z: 379 [M+H]+. |
| I-390 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,03 (1H, с),3,88 (3H, с),6,98 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,03-7,06 (2H, м), 7,13 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,47-7,52 (2H, м), 7,64 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,73 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,18-8,22 (2H, м). | ESI-MS m/z: 303 [M+H]+. |
| I-392 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,24 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,64 (2H, кв, J=7,6 Гц), 3,88 (3H, с),6,91 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,95-7,09 (4H, м), 7,68 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,50 (1H, с),8,52 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 325 [M+H]+. |
| I-394 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,22 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,64 (2H, кв, J=7,6 Гц), 3,83 (3H, с),6,77-6,82 (1H, м), 6,80 (1H, с),6,89 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,12 (1H, дд, J=4,9, 7,3 Гц), 7,17 (1H, т, J=8,5 Гц), 7,69 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,21 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,44 (1H, с),8,52 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 325 [M+H]+. |

[0996]

[Таблица 49]

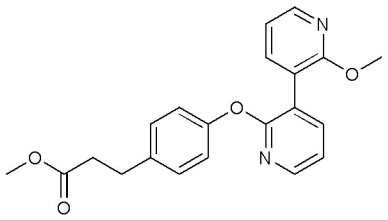
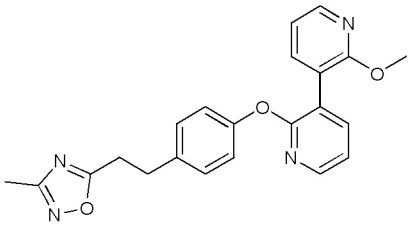
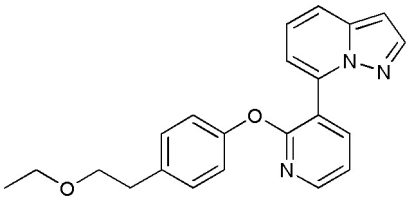
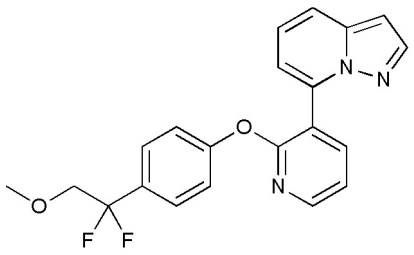
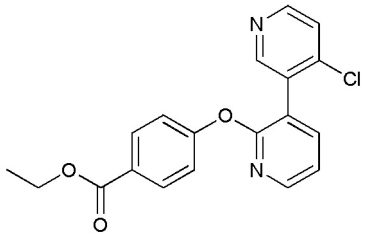
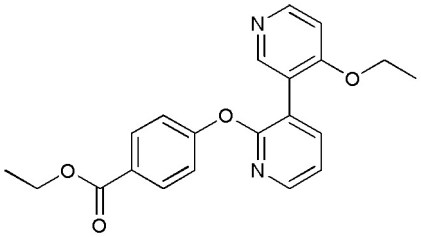
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|

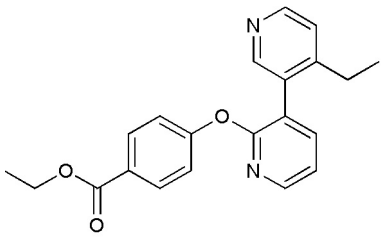
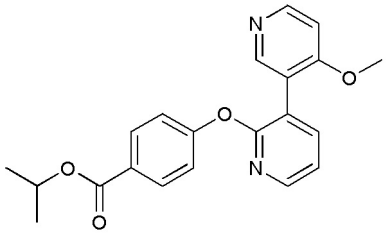
| | | | |
|---|---|---|---|
| I-396 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,21 (3H, т, J= 6,8 Гц), 2,88 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,51 (2H, кв, J= 6,8 Гц), 3,63 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,93 (3H, с),6,99 (1H, дд, J=5,0. 7,3 Гц), 6,99-7,04 (2H, м), 7,07 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,20-7,24 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 351 [M+H]+. |
| I-397 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,04 (3H, с),2,93 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,92 (3H, с),4,28 (2H, т, J=7,3 Гц), 6,98 (1H, дд, J=5,0. 7,3 Гц), 7,02-7,05 (2H, м), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,20-7,24 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |
| I-398 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,86-2,95 (8H, м), 3,92 (3H, с),4,27 (2H, т, J= 7,3 Гц), 6,98 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,01-7,05 (2H, м), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,21-7,24 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 394 [M+H]+. |
| I-400 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,15 (2H, т, J= 7,3 Гц), 3,91 (3H, с),4,34 (2H, т, J=7,3 Гц), 6,18 (1H, дд, J=1,8, 1,8 Гц), 6,96-7,02 (3H, м), 7,06-7,10 (3H, м), 7,21 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,53 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,66 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 373 [M+H]+. |
| I-401 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,03 (3H, с),3,12 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,92 (3H, с),4,26 (2H, т, J=7,3 Гц), 6,97-7,03 (4H, м), 7,06-7,12 (3H, м), 7,32 (1H, с),7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 387 [M+H]+. |
| I-404 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,45 (3H, т, J= 7,3 Гц), 2,74-2,79 (2H, м), 2,82-2,88 (2H, м), 3,94 (3H, с),4,11 (2H, кв, J=7,3 Гц), 6,99 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 6,99-7,04 (2H, м), 7,07 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,11 (1H, с),7,15-7,19 (2H, м), 7,33 (1H, с),7,68 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 401 [M+H]+ |
| I-407 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,98 (1H, т, J= 2,7 Гц), 2,46-2,51 (2H, дт, J= 2,7, 7,3 Гц), 2,84 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,93 (3H, с),6,98 (1H, дд, J= 5,0, 7,3 Гц), 7,01-7,05 (2H, м), 7,08 (1H, дд, J= 5,0, 7,3 Гц), 7,20-7,25 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J= 1,8, 7,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 331 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-408 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,25 (3H, с),2,97-3,04 (4H, м), 3,92 (3H, с),5,78 (1H, с),6,98 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,01-7,05 (2H, м), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,16-7,19 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 388 [M+H]+. |

[0997]

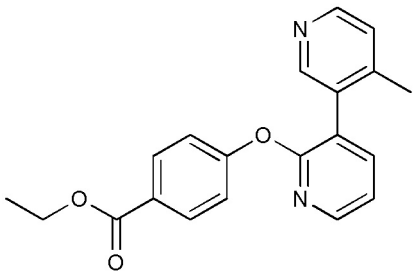
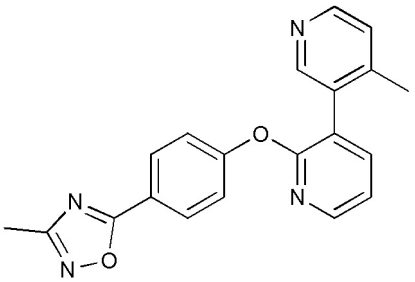
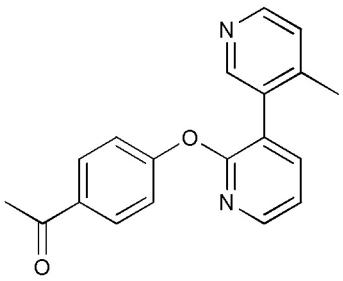
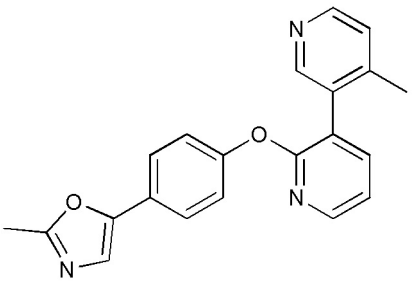
[Таблица 50]

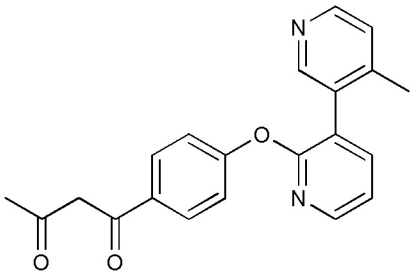
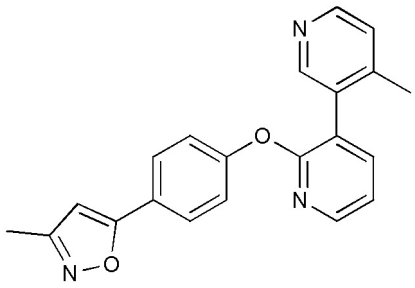
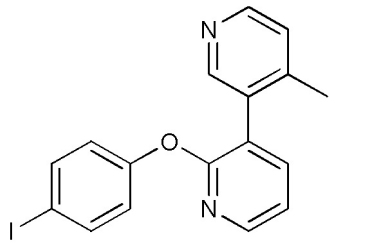
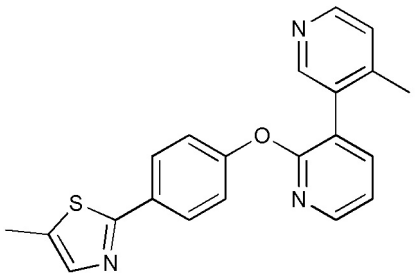
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-409 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,65 (2H, т, J=7,3 Гц), 2,94 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,68 (3H, с),3,92 (3H, с),6,98 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,00-7,04 (2H, м), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,18-7,23 (2H, м), 7,68 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |
| I-411 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,38 (3H, с),3,11-3,19 (4H, с),3,92 (3H, с),6,98 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,02-7,05 (2H, м), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,19-7,23 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 389 [M+H]+. |
| I-412 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,19 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,86 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,50 (2H, кв, J=7,3 Гц), 3,61 (2H, т, J=7,3 Гц), 6,61 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,93 (1H, дд, J=1,4, 6,9 Гц), 7,04-7,08 (2H, м), 7,15 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,18-7,22 (3H, м), 7,60 (1H, дд, J=1,4, 8,3 Гц), 7,96 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,00 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,28 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 360 [M+H]+. |
| I-413 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,43 (3H, с),3,78 (2H, т, J=13,2 Гц), 6,61 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,91 (1H, дд, J=1,2, 6,9 Гц), 7,18-7,22 (4H, м), 7,47-7,50 (2H, м), 7,61 (1H, дд, J=1,3, 8,9 Гц), 7,94 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,02 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,30 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 382 [M+H]+. |
| I-414 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,38 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,35 (2H, кв, J=7,1 Гц), 7,14-7,20 (3H, м), 7,45-7,46 (1H, м), 7,71 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,05-8,09 (2H, м), 8,26 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,53 (1H, д, J=5,4 Гц), 8,61 (1H, с). | ESI-MS m/z: 355, 357 [M+H]+. |
| I-415 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,27 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,38 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,08 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,36 (2H, кв, J=7,1 Гц), 6,86 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,12-7,18 (3H, м), 7,73 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,03-8,07 (2H, м), 8,23 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,43 (1H, с),8,49 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-416 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,16 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,38 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,59-2,64 (2H, м), 4,36 (2H, кв, J=7,1 Гц), 7,08-7,12 (2H, м), 7,17 (1H, дд, J=4,9, 7,3 Гц), 7,26-7,29 (1H, м), 7,65 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,03-8,07 (2H, м), 8,24 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,44 (1H, с),8,55 (1H, д, J=5,1 Гц). | ESI-MS m/z: 349 [M+H]+ |
| I-418 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,35 (6H, д, J=6,2 Гц), 3,78 (3H, с), 5,24 (1H, квинт, J=6,2 Гц), 6,89 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,10-7,13 (2H, м), 7,17 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,73 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,03-8,06 (2H, м), 8,23 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,45 (1H, с),8,52-8,55 (1H, м). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |

[0998]

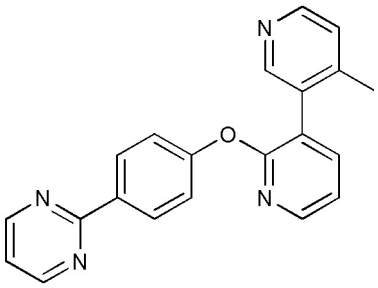
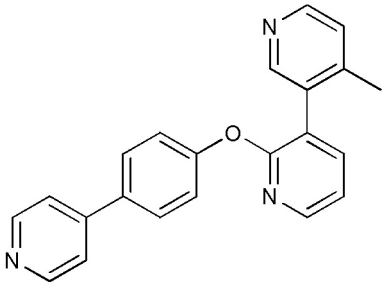
[Таблица 51]

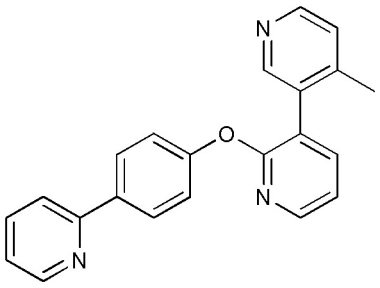
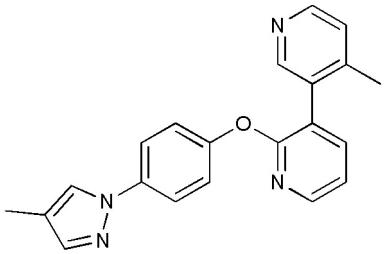
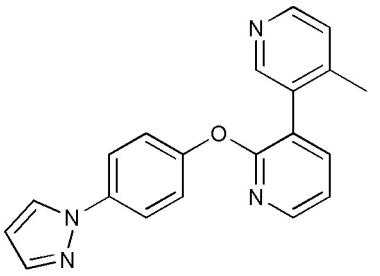
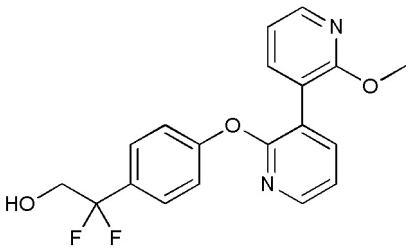
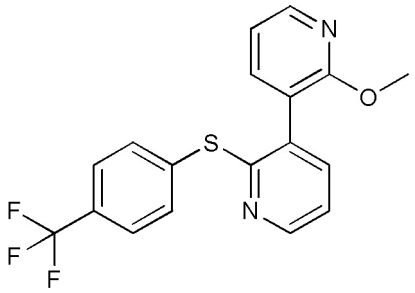
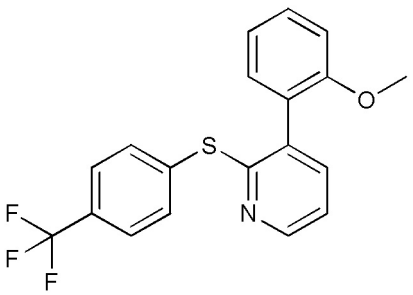
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-419 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,38 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,61 (3H, с),2,31 (H, т, J=6,0 Гц), 4,36 (2H, кв, J=7,1 Гц), 7,09-7,13 (2H, м), 7,18 (1H, дд, J=4,9, 7,3 Гц), 7,22 (1H, д, J=5,1 Гц), 7,66 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,04-8,07 (2H, м), 8,24 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,45 (1H, с),8,50 (1H, д, J=5,1 Гц). | ESI-MS m/z: 335 [M+H]+. |
| I-421 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,24 (3H, с),2,39 (3H, с),7,12-7,17 (3H, м), 7,61 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 7,92-7,98 (2H, м), 8,03-8,07 (2H, м), 8,19 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,41-8,50 (1H, м). | ESI-MS m/z: 345 [M+H]+ |
| I-422 |  | 1H-ЯМР (CDCl3) δ: 2,33 (3H, с),2,61 (3H, с),7,15-7,18 (2H, м), 7,22 (1H, дд, J=4,9, 7,3 Гц), 7,25 (1H, д, J=5,1 Гц), 7,69 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 7,99-8,02 (2H, м), 8,27 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,48 (1H, с),8,53 (1H, д, J=5,1 Гц). | ESI-MS m/z: 305 [M+H]+. |
| I-423 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,35 (3H, с),2,54 (3H, с),7,12-7,19 (4H, м), 7,25 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,61-7,64 (2H, м), 7,66 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,26 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,50 (1H, с),8,53 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 344 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-424 |  | 1H-ЯМР (CDCl3) δ: 2,19 (3H, с),2,31 (3H, с),6,13 (1H, с),7,12-7,16 (2H, м), 7,19 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,22-7,23 (1H, м), 7,66 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 7,88-7,92 (2H, м), 8,25 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,46 (1H, с), 8,50 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |
| I-425 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,35 (3H, с), 2,37 (3H, с), 6,33 (1H, с),7,16-7,21 (3H, м), 7,25 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,68 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 7,76-7,80 (2H, м), 8,26 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,50 (1H, с),8,53 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 344 [M+H]+. |
| I-426 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,30 (3H, с),6,83-6,87 (2H, м), 7,14 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,22 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,63 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 7,64-7,68 (2H, м), 8,21 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,45 (1H, с),8,50 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 389 [M+H]+. |
| I-428 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,33 (3H, с),2,50 (3H, д, J=1,2 Гц), 7,12-7,17 (3H, м), 7,23 (1H, д, J=5,1 Гц), 7,47 (1H, м), 7,64 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 7,87-7,91 (2H, м), 8,24 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,47 (1H, с),8,50 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 360 [M+H]+. |

[0999]

[Таблица 52]

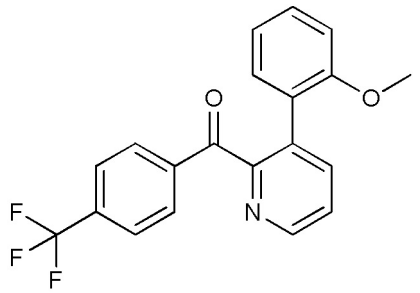
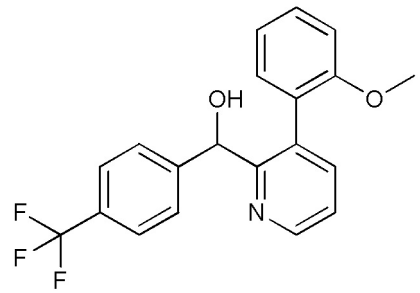
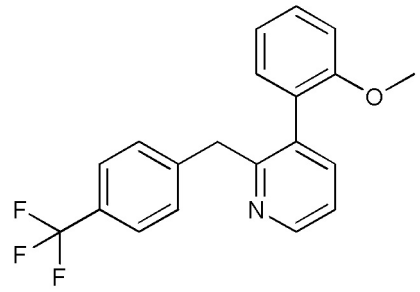
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|
| I-429 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,34 (3H, с),7,15-7,20 (4H, м), 7,23 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,65 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,25 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,45-8,51 (4H, м), 8,78 (1H, с),8,79 (1H, с). | ESI-MS m/z: 341 [M+H]+. |
| I-430 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,34 (3H, с),7,12-7,22 (3H, м), 7,24 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,47-7,49 (2H, м), 7,63-7,67 (3H, м), 8,26 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,49 (1H, с),8,51 (1H, д, J=5,0 Гц), 8,64-8,65 (2H, м). | ESI-MS m/z: 340 [M+H]+. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-431 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,27 (3H, с),7,06-7,15 (4H, м), 7,16 (1H, д, J=4,9 Гц), 7,57 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 7,61-7,69 (2H, м), 7,92-7,96 (2H, м), 8,18 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,42 (1H, с),8,43 (1H, д, J=5,0 Гц), 8,59-8,61 (1H, м). | ESI-MS m/z: 340 [M+H]+. |
| I-432 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,08 (3H, с),2,26 (3H, с),7,06-7,09 (3H, м), 7,17 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,44 (1H, с),7,55-7,58 (4H, м), 8,16 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,41 (1H, с),8,44 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 343 [M+H]+. |
| I-433 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,27 (3H, с),6,39 (1H, дд, J=1,8, 2,4 Гц), 7,06-7,12 (3H, м), 7,17 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,57 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 7,60-7,64 (3H, м), 7,81 (1H, дд, J=0,5, 2,5 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,41 (1H, с),8,44 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 329 [M+H]+. |
| I-434 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,38 (1H, т, J=6,9 Гц), 3,83 (2H, дт, J=6,9, 13,7 Гц), 3,88 (3H, с),6,98 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,12-7,15 (3H, м), 7,48-7,50 (2H, м), 7,65 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 359 [M+H]+. |
| I-435 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,91 (3H, с),6,98 (1H, дд, J=5,0, 7,2 Гц), 7,22 (1H, дд, J=4,8, 7,6 Гц), 7,45-7,56 (6H, м), 8,24 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,45 (1H, дд, J=1,8, 4,8 Гц). | ESI-MS m/z: 363 [M+H]+. |
| I-436 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,80 (3H, с),7,00 (1H, дд, J=0,7, 8,3 Гц), 7,08 (1H, дт, J=1,0, 7,5 Гц), 7,23 (1H, дд, J=4,8, 7,6 Гц), 7,26-7,30 (1H, м), 7,42-7,46 (1H, м), 7,49-7,51 (2H, м), 7,53-7,56 (2H, м), 7,58 (1H, дд, J= 1,9, 7,6 Гц), 8,46 (1H, дд, J=1,8, 4,8 Гц). | ESI-MS m/z: 362 [M+H]+. |

[1000]

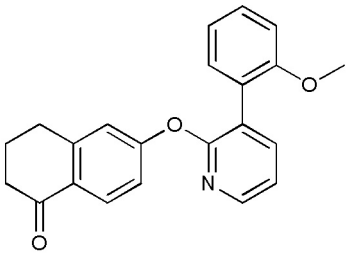
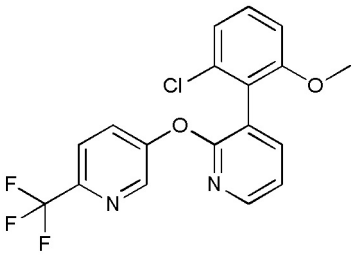
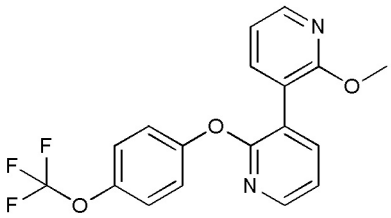
[Таблица 53]

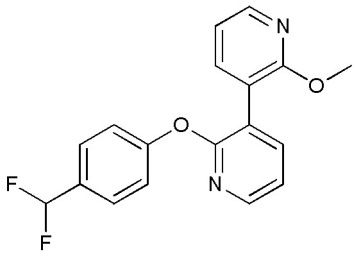
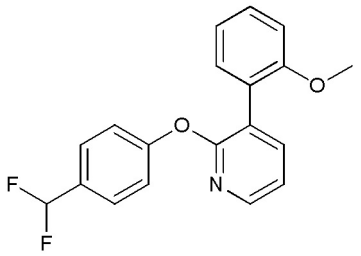
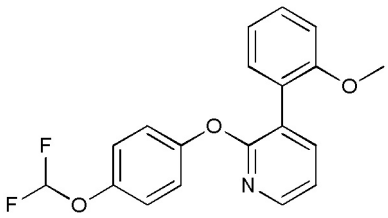
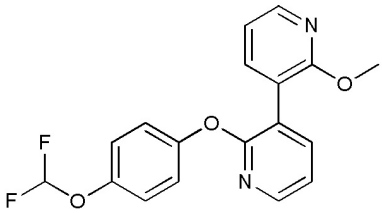
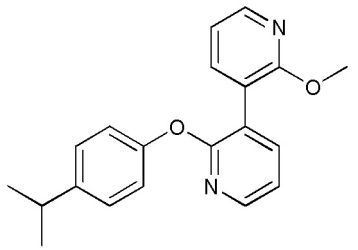
| соединение | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-437 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,25 (3H, с),6,79 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,08 (1H, дт, J=0,8, 7,5 Гц), 7,31-7,36 (2H, м), 7,53 (1H, дд, J=4,8, 7,8 Гц), 7,71-7,73 (2H, м), 7,83 (1H, дд, J=1,5, 7,8 Гц), 8,05-8,07 (2H, м), 8,61 (1H, дд, J=1,5, 4,7 Гц). | ESI-MS m/z: 358 [M+H]+. |
| I-438 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,12 (1,5H, с),3,84 (1,5H, с),5,69-5,73 (1H, м), 5,92-6,02 (1H, м), 6,47-6,48, (0,5H, м), 6,63-6,65 (0,5H, м), 6,78-6,85 (2,5H, м), 7,00-7,04 (1H, м), 7,18-7,20 (0,5H, м), 7,28-7,38 (4H, м), 7,50 (1H, м), 8,62 (1H, дд, J=1,3, 4,8 Гц). | ESI-MS m/z: 360 [M+H]+. |
| I-439 |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,59 (3H, с),4,07 (2H, кв, J=12,8 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,96-7,05 (4H, м), 7,23 (1H, дд, J=4,9, 7,6 Гц), 7,35-7,40 (3H, м), 7,50 (1H, дд, J=1,8, 7,6 Гц), 8,57 (1H, дд, J=1,8, 4,9 Гц). | ESI-MS m/z: 344 [M+H]+. |

[1001]

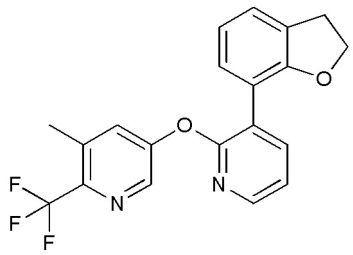
[Таблица 54]

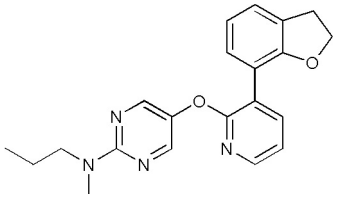
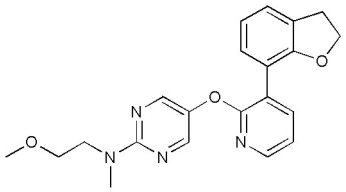
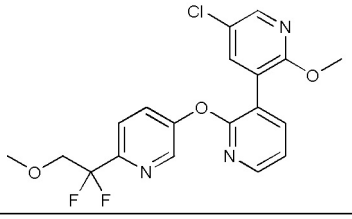
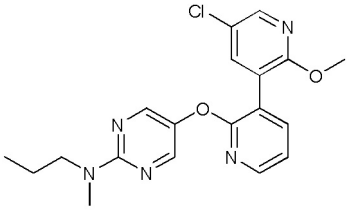
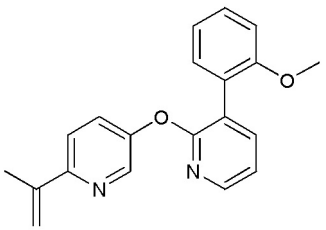
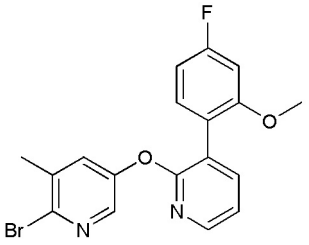
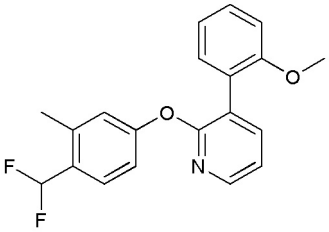
| соединение | исходное соединение выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|
| I-440 | исходное соединение: IV-68 выход: 37% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,09-2,05 (2H, м), 2,62 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,92 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,70 (3H, с),6,94-7,06 (4H, м), 7,16 (1H, дд, J= 5,0, 7,3 Гц), 7,30 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,34-7,39 (1H, м), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,04 (1H, с),8,21 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 346 [M+H]+. |
| I-441 | исходное соединение: IV-1 выход: 28% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,73 (3H, с),6,89 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,12 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,22 (1H, д, J=5,1, 7,3 Гц), 7,31 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,60 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,65-7,71 (2H, м), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,49 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 381, 383 [M+H]+. |
| I-442 | исходное соединение: IV-42 выход: 37% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,93 (3H, с),6,99 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,10-7,15 (3H, м), 7,21-7,23 (2H, м), 7,65 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 7,73 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,18-8,22 (2H, м). | ESI-MS m/z: 363 [M+H]+. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-443 | исходное соединение: IV-79 выход: 82% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,89 (3H, с),6,64 (1H, т, J=56,8 Гц), 7,00 (1H, т, J=6,2 Гц), 7,13-7,19 (3H, м), 7,52 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,66 (1H, дд, J= 1,8, 7,3 Гц), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,19-8,22 (2H, м). | ESI-MS m/z: 329 [M+H]+. |
| I-444 | исходное соединение: IV-79 выход: 89% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,73 (3H, с),6,63 (1H, т, J=56,8 Гц), 6,97 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,05 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,11-7,18 (3H, м), 7,33 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 7,38 (1H, дт, J=1,8, 8,2 Гц), 7,50 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 328 [M+H]+. |
| I-445 | исходное соединение: IV-43 выход: 85% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,77 (3H, с),6,47 (1H, т, J=74,2 Гц), 6,98 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,03-7,13 (6H, м), 7,33 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,38 (1H, дт, J=1,8, 8,2 Гц), 7,70 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 344 [M+H]+. |
| I-446 | исходное соединение: IV-43 выход: 80% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,92 (3H, с),6,48 (1H, т, J=74,2 Гц), 6,98-7,02 (1H, м), 7,08-7,15 (5H, м), 7,66 (1H, дд, J=1,8, 6,9 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,21 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 345 [M+H]+. |
| I-447 | исходное соединение: IV-56 выход: 76% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,24 (6H, д, J=6,9 Гц), 2,90 (1H, д, J=6,9 Гц), 3,93 (3H, с),6,95-7,03 (3H, м), 7,06 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,21 (2H, д, J= 8,3 Гц), 7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,18 (2H, дт, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 321 [M+H]+. |

[1002]

[Таблица 55]

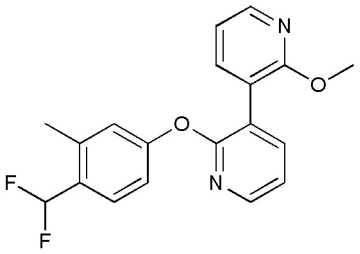
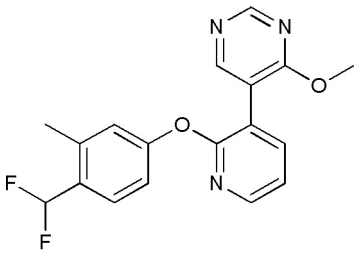
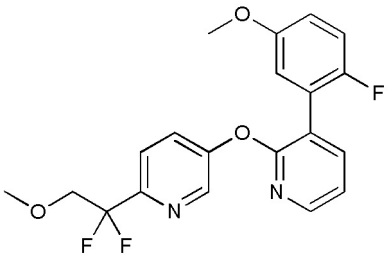
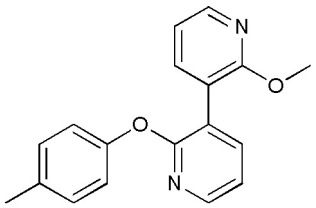
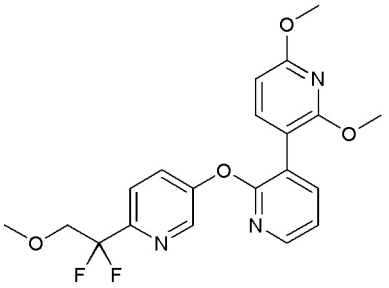
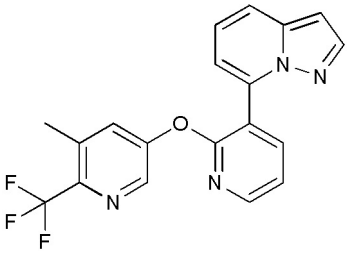
| соединение | исходное соединениевыход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|
| I-448 | исходное соединение: IV-14 выход: 64% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,49 (3H, д, J=1,8 Гц), 3,27 (2H, т, J=8,7 Гц), 4,53 (2H, т, J=8,7 Гц), 6,95 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,18 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,24-7,26 (2H, м), 7,45 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,88 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,30 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,36 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 373 [M+H]+. |

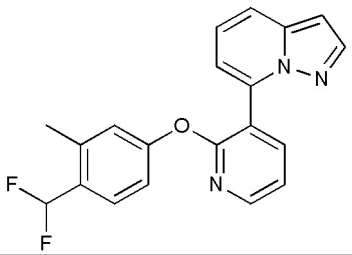
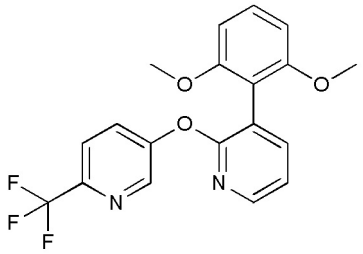
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-449 | исходное соединение: IV-30 выход: 94% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,93 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,63 (2H, секст, J=7,3 Гц), 3,14 (3H, с),3,29 (2H, т, J=8,7 Гц), 3,57 (2H, т, J=7,8 Гц), 4,60 (2H, т, J=8,7 Гц), 6,96 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,05-7,08 (1H, м), 7,23-7,25 (1H, м), 7,30 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,79 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,09 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,22 (2H, с). | ESI-MS m/z: 363 [M+H]+. |
| I-450 | исходное соединение: IV-35 выход: количественный |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,22 (3H, с),3,29 (2H, т, J=8,7 Гц), 3,37 (3H, с),3,62 (2H, т, J=5,5 Гц), 3,82 (2H, т, J=5,5 Гц), 4,60 (2H, т, J=8,7 Гц), 6,96 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,06 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,24 (1H, дд, J=1,4, 7,3 Гц), 7,30 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,90 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,08 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,23 (2H, с). | ESI-MS m/z: 379 [M+H]+. |
| I-451 | исходное соединение: IV-24 выход: 60% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,45 (3H, с),3,87 (3H, с),4,08 (2H, т, J=13,3 Гц), 7,19 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,58 (1H, дд, J= 2,3, 8,7 Гц), 7,64 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,72 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,75 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,16 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,48 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 408, 410 [M+H]+. |
| I-452 | исходное соединение: IV-30 выход: 72% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,93 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,60-1,70 (2H, м), 3,15 (3H, с),3,57 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,95 (3H, с),7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,64 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,16 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,17 (2H, с). | ESI-MS m/z: 386, 388 [M+H]+. |
| I-453 | исходное соединение: I-521 выход: 74% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,21 (3H, с),3,77 (3H, с),5,24-5,27 (1H, м), 5,77-5,79 (1H, м), 6,99 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,04-7,09 (1H, м), 7,12 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,32-7,44 (3H, м), 7,50 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J= 1,8, 5,0 Гц), 8,40 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 319 [M+H]+. |
| I-454 | исходное соединение: IV-15 выход: 17% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,38 (3H, с),3,74 (3H, с),6,70 (1H, д, J=11,0 Гц), 6,76 (1H, т, J=8,3 Гц), 7,13 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,24-7,28 (1H, м), 7,32 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,68 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,04 (1H, с),8,14 (1H, д, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 389, 391 [M+H]+. |
| I-455 | исходное соединение: IV-81 выход: 85% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,41 (3H, с),3,74 (3H, с),6,73 (1H, т, J=55,9 Гц), 6,95-7,01 (3H, м), 7,13 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,65 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,46 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J= 1,8, 5,0 Гц), 8,20 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 342 [M+H]+. |

[1003]

[Таблица 56]

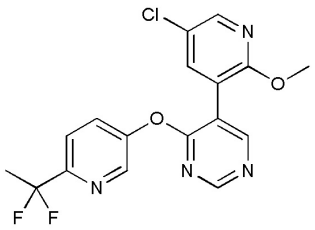
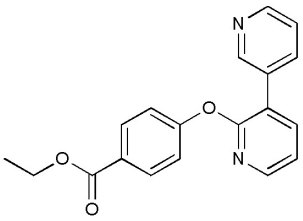
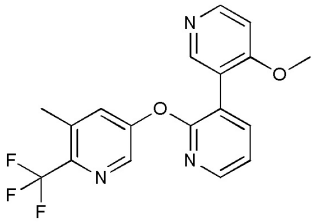
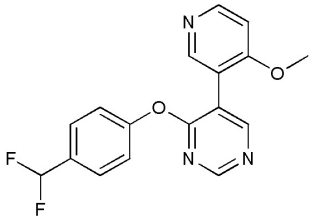
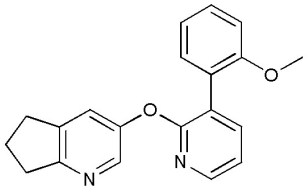
| соединение | исходное соединение выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|

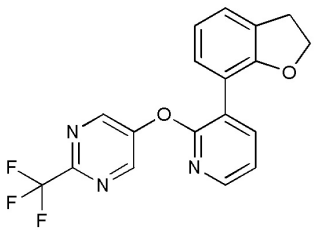
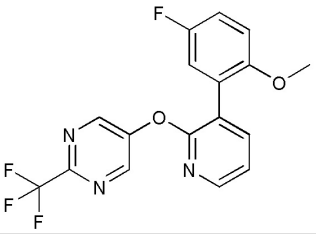
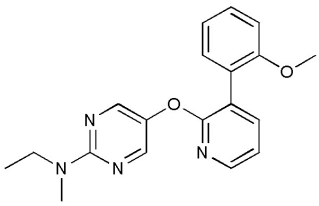
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-456 | исходное соединение: IV-81 выход: 87% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,41 (3H, с),3,90 (3H, с),6,73 (1H, т, J=55,9 Гц), 6,95-7,01 (3H, м), 7,13 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,65 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,19-8,22 (2H, м). | ESI-MS m/z: 343 [M+H]+. |
| I-457 | исходное соединение: IV-81 выход: 42% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,43 (3H, с),3,98 (3H, с),6,74 (1H, т, J=55,9 Гц), 6,96-7,02 (2H, м), 7,15 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,51 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,75 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,24 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,53 (1H, с),8,81 (1H, с). | ESI-MS m/z: 344 [M+H]+. |
| I-458 | исходное соединение: IV-24 выход: 83% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,45 (3H, с),3,83 (3H, с),4,08 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,89-6,96 (2H, м), 7,08 (1H, т, J=9,2 Гц), 7,19 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,61 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,78 (1H, дд, J=2,7, 8,2 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,50 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 391 [M+H]+. |
| I-459 | исходное соединение: IV-53 выход: 95% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,34 (3H, с),3,94 (3H, с),6,96-7,00 (3H, м), 7,06 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,15-7,18 (2H, м), 7,68 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,70 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 293 [M+H]+. |
| I-460 | исходное соединение: IV-24 выход: 20% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,45 (3H, с),3,86 (3H, с),3,95 (3H, с),4,07 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,41 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,15 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,53-7,59 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,74 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,13 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,46 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 404 [M+H]+. |
| I-461 | исходное соединение: IV-14 выход: 19% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,46 (3H, с),6,61 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,90 (1H, дд, J=1,4, 6,9 Гц), 7,22 (1H, дд, J=6,9, 9,2 Гц), 7,27 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,48 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,64 (1H, дд, J=1,4, 8,3 Гц), 7,91 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,21 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,30 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,34 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 371 [M+H]+. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-462 | исходное соединение: IV-81 выход: 10% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,42 (3H, с),6,74 (1H, т, J=55,9 Гц), 6,61 (1H, J=2,3 Гц), 6,93 (1H, дд, J=1,4, 6,9 Гц), 6,96-7,02 (2H, м), 7,15 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,18-7,22 (1H, м), 7,51 (1H, д, J= 8,2 Гц), 7,60 (1H, дд, J=1,4, 8,3 Гц), 7,75 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,96 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,24 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 352 [M+H]+. |
| I-463 | исходное соединение: IV-1 выход: 33% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,71 (6H, с),6,64 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,19 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,33 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,55-7,58 (1H, м), 7,64-7,66 (1H, м), 7,70-7,74 (2H, м), 8,45 (1H, д, J=2,5 Гц). | ESI-MS m/z: 377 [M+H]+. |

[1004]

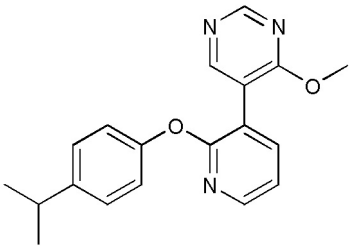
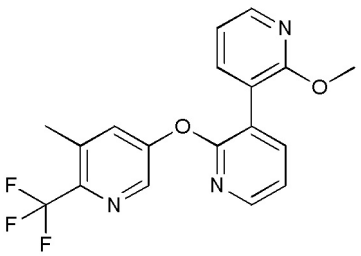
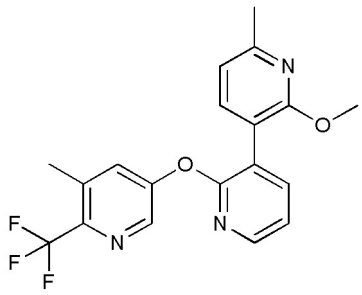
[Таблица 57]

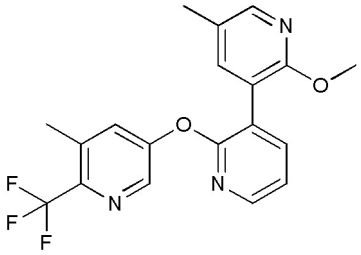
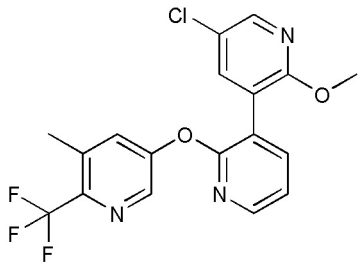
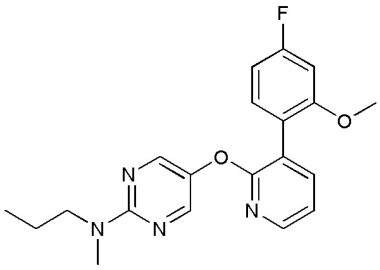
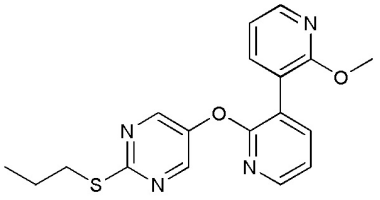
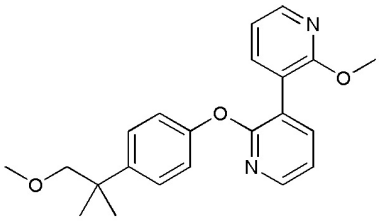
| соединение | исходное соединение выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|
| I-464 | исходное соединение: IV-100 выход: 87% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,05 (3H, т, J=18,6 Гц), 3,96 (3H, с),7,61 (1H, дд, J=2,6, 8,6 Гц), 7,69 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,75 (1H, дд, J=0,5, 8,6 Гц), 8,22 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,48 (1H, дд, J=0,5, 2,6 Гц), 8,65 (1H, с),8,76 (1H, с). | ESI-MS m/z: 379, 381 [M+H]+. |
| I-465 | исходное соединение: IV-50 выход: 67% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,39 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,37 (2H, кв, J=7,1 Гц), 7,15-7,21 (3H, м), 7,39 (1H, ддд, J=0,8, 4,8, 7,9 Гц), 7,82 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 7,97-8,00 (1H, м), 8,07-8,10 (2H, м), 8,22 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,63 (1H, дд, J=1,6, 4,8 Гц), 8,86-8,87 (1H, м). | ESI-MS m/z: 321 [M+H]+. |
| I-466 | исходное соединение: IV-14 выход: 8% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,50 (3H, д, J=1,8 Гц), 3,81 (3H, с),6,91 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,22 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,41 (1H, д, J= 2,7 Гц), 7,76 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,21 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,31 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,45 (1H, м), 8,56 (1H, д, J=4,6 Гц). | ESI-MS m/z: 362 [M+H]+. |
| I-467 | исходное соединение: IV-108 выход: 40% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,90 (3H, с),6,67 (1H, т, J=56,5 Гц), 6,95 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,20-7,23 (2H, м), 7,57-7,59 (2H, м), 8,51 (1H, с),8,59 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,61 (1H, с),8,77 (1H, с). | ESI-MS m/z: 330 [M+H]+. |
| I-468 | исходное соединение: IV-23 выход: 98% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,16 (2H, квин, J=7,8 Гц), 2,93 (2H, т, J=7,8 Гц), 2,98 (2H, т, J=7,8 Гц), 3,79 (3H, с),6,99 (1H, д, J= 8,2 Гц), 7,02-7,12 (2H, м), 7,28 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,34 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,38 (1H, дт, J=1,8, 7,8 Гц), 7,69 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,11-8,27 (2H, м). | ESI-MS m/z: 319 [M+H]+. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-469 | исходное соединение: IV-26 выход: 93% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,28 (2H, т, J=8,7 Гц), 4,51 (2H, т, J=8,7 Гц), 6,98 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,21-7,30 (3H, м), 7,89 (1H, дд, J= 1,8, 7,3 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,78 (2H, с). | ESI-MS m/ z: 360 [M+ H]+. |
| I-470 | исходное соединение: IV-26 выход: 84% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,70 (3H, с),6,91 (1H, дд, J=4,6, 9,2 Гц), 7,04-7,15 (2H, м), 7,23-7,29 (1H, м), 7,77 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,74 (2H, с). | ESI-MS m/ z: 366 [M+ H]+. |
| I-471 | исходное соединение: IV-31 выход: 98% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,18 (3H, т, J=6,9 Гц), 3,13 (3H, с),3,67 (2H, кв, J=7,3 Гц), 3,83 (3H, с),7,01 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,05-7,09 (2H, м), 7,34 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 7,40 (1H, т, J= 8,2 Гц), 7,66 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,11 (1H, дд, J=1,8, 4,5 Гц), 8,18 (2H, с). | ESI-MS m/ z: 337 [M+ H]+. |

[1005]

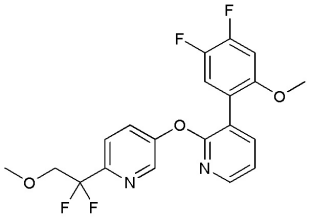
[Таблица 58]

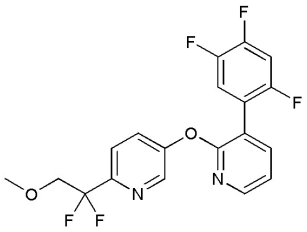
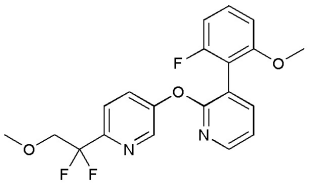
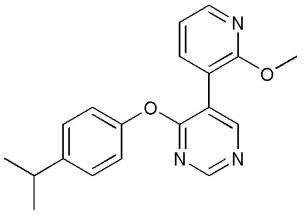
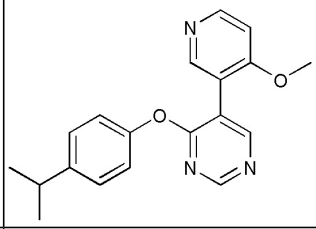
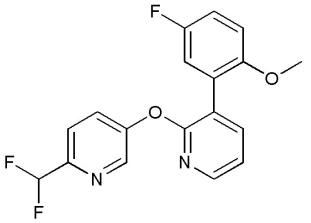
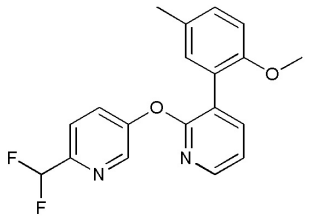
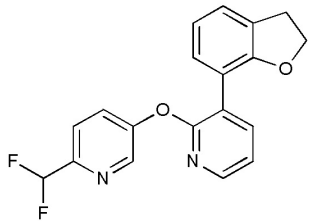
| соединение | исходное соединение выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|
| I-472 | исходное соединение: IV-56 выход: 15% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,24 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,91 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,00 (3H, с),7,00 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,22 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,21 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,55 (1H, с),8,80 (1H, с). | ESI-MS m/z: 322 [M+H]+. |
| I-473 | исходное соединение: IV-14 выход: 79% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,50 (3H, с),3,88 (3H, с),7,02 (1H, дд, J= 5,0, 7,3 Гц), 7,20 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,42 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,65 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,77 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,23 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,32 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 362 [M+H]+. |
| I-474 | исходное соединение: IV-14 выход: 68% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,46-2,53 (6H, м), 3,85 (3H, с),6,85 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,19 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,41 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,52 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,75 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,32 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 376 [M+H]+. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-475 | исходное соединение: IV-14 выход: 64% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,32 (3H, с),2,50 (3H, д, J=1,8 Гц), 3,84 (3H, с),7,19 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,42 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,46 (1H, д, J= 1,8 Гц), 7,75 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,03 (1H, дд, J=0,9, 2,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,32 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 376 [M+H]+. |
| I-476 | исходное соединение: IV-14 выход: 60% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,51 (3H, д, J=1,8 Гц), 3,86 (3H, с),7,20 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,42 (1H, д, J=1,8), 7,63 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,75 (1H, дд, J=2,3, 7,8 Гц), 8,17 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,32 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 396, 398 [M+H]+. |
| I-477 | исходное соединение: IV-30 выход: количественный |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,93 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,60-1,69 (2H, м), 3,14 (3H, с),3,57 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,81 (3H, с),6,71-6,79 (2H, м), 7,04-7,07 (1H, м), 7,28-7,30 (1H, м), 7,62 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,16 (2H, с). | ESI-MS m/z: 369 [M+H]+. |
| I-478 | исходное соединение: IV-33 выход: 60% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,06 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,78 (2H, секст, J= 7,3 Гц), 3,13 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,93 (3H, с),7,02 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,16 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,65 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,73 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,13 (1H, дд, J=1,8, 4,5 Гц), 8,24 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,41 (2H, с). | ESI-MS m/z: 355 [M+H]+. |
| I-479 | исходное соединение: IV-74 выход: 36% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,32 (6H, с),3,31 (3H, с),3,37 (2H, с),3,93 (3H, с),6,97 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,00-7,09 (3H, м), 7,34-7,39 (2H, м), 7,68 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,73 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17-8,20 (2H, м). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+ |

[1006]

[Таблица 59]

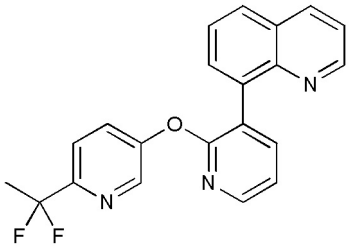
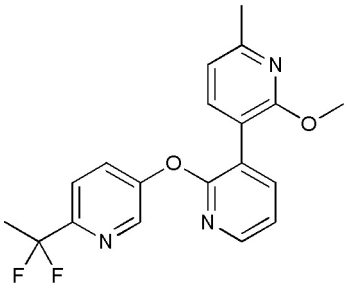
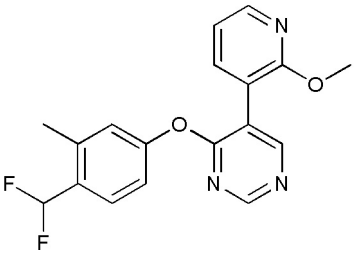
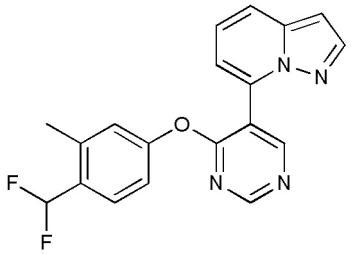
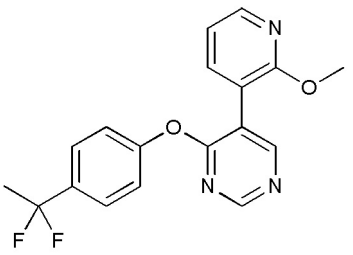
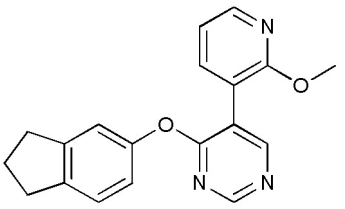
| соединение | исходное соединение выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|
| I-480 | исходное соединение: IV-24 выход: 51% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,44 (3H, с),3,70 (3H, с),4,07 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,75-6,83 (1H, м), 7,13-7,21 (1H, м), 7,26 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,55 (1H, дд, J=2,8, 8,7 Гц), 7,66-7,73 (2H, м), 8,17 (1H, дд, J=2,8, 4,8 Гц), 8,45 (1H, д, J= 2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 409 [M+H]+. |

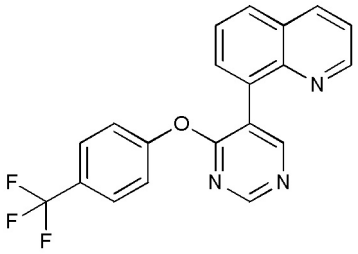
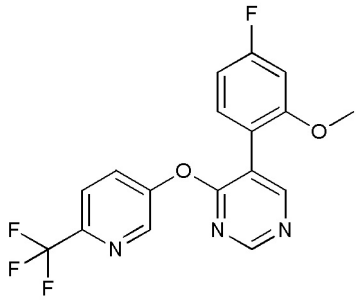
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-481 | исходное соединение: IV-24 выход: 69% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,45 (3H, с),4,08 (2H, т, J=13,3 Гц), 7,05 (1H, дд, J=2,8, 9,7 Гц), 7,17-7,21 (1H, м), 7,27 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,60 (1H, дд, J= 2,3, 8,3 Гц), 7,71-7,76 (1H, м), 7,72 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,19 (1H, дд, J=2,8, 5,1 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 397 [M+H]+. |
| I-482 | исходное соединение: IV-24 выход: 15% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,45 (3H, с),3,76 (3H, с),4,07 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,74-6,86 (2H, м), 7,18 (1H, дд, J= 5,0, 7,3 Гц), 7,30-7,38 (1H, м), 7,56 (1H, дд, J=2,3, 8,2 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,75 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,46 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 391 [M+H]+. |
| I-483 | исходное соединение: IV-105 выход: 96% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,24 (6H, д, J=6,9 Гц), 2,93 (1H, септ, J=6,8 Гц), 3,98 (3H, с),6,99-7,02 (1H, м), 7,05 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,26 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,24 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,59 (1H, с),8,74 (1H, с). | ESI-MS m/z: 322 [M+H]+. |
| I-484 | исходное соединение: IV-105 выход: 78% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,26 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,93 (1H, септ, J=6,8 Гц), 3,90 (3H, с),6,93 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,03 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,27 (2H, д, J=8,7 Гц), 8,49 (1H, с),8,51-8,57 (2H, м), 8,77 (1H, с). | ESI-MS m/z: 322 [M+H]+. |
| I-485 | исходное соединение: IV-9 выход: 90% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,71 (3H, с),6,65 (1H, т, J=55,4 Гц), 6,86-6,94 (1H, м), 7,02-7,13 (2H, м), 7,18 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,60 (1H, дд, J=2,3, 8,2 Гц), 7,66 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,73 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |
| I-486 | исходное соединение: IV-9 выход: 82% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,35 (3H, с),3,68 (3H, с),6,64 (1H, т, J=55,4 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,12 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,14-7,21 (2H, м), 7,59 (1H, дд, J=2,3, 8,2 Гц), 7,64 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,72 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 4,6 Гц), 8,45 (1H, д, J=1,8 Гц). | ESI-MS m/z: 343 [M+H]+. |
| I-487 | исходное соединение: IV-9 выход: 90% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,27 (2H, т, J=8,7 Гц), 4,53 (2H, т, J=8,7 Гц), 6,65 (1H, т, J=55,4 Гц), 6,95 (1H, т, J= 7,3 Гц), 7,17 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,21-7,30 (2H, м), 7,60-7,69 (2H, м), 7,87 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,13 (1H, дд, J= 1,8, 4,6 Гц), 8,50 (1H, д, J=1,8 Гц). | ESI-MS m/z: 341 [M+H]+. |

[1007]

[Таблица 60]

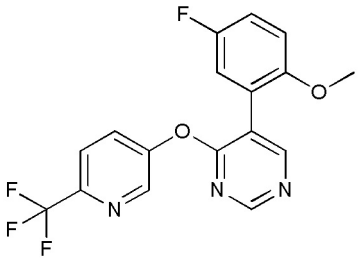
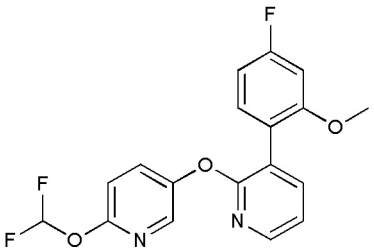
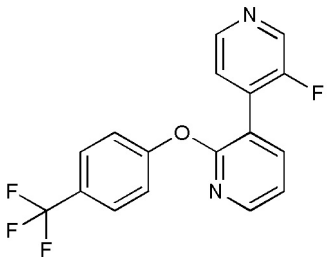
| соединение | исходное соединение выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|

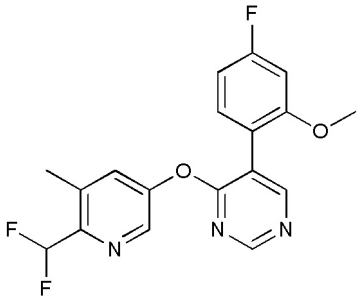
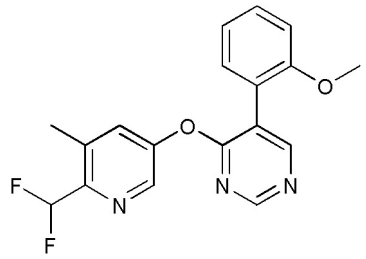
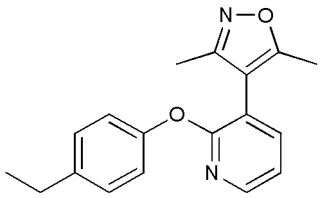
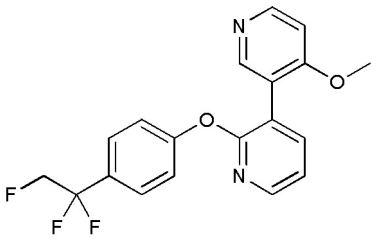
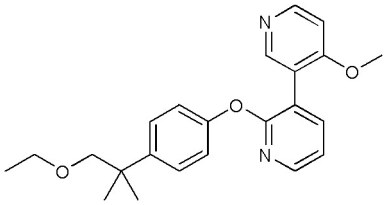
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-488 | исходное соединение: IV-13 выход: 57% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,99 (3H, т, J=18,8 Гц), 7,24 (1H, дд, J=4,5, 7,3 Гц), 7,40 (1H, дд, J=4,2, 8,3 Гц), 7,60-7,68 (2H, м), 7,79 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,86-7,91 (3H, м), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 8,7 Гц), 8,24 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,43 (1H, уш с),8,83 (1H, дд, J=1,9, 4,6 Гц). | ESI-MS m/z: 364 [M+H]+. |
| I-489 | исходное соединение: IV-13 выход: 45% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,06 (3H, т, J=18,6 Гц), 2,50 (3H, с),3,87 (3H, с),6,84 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,15 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,50-7,57 (2H, м), 7,65 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,74 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,46 (1H, д, J=3,2 Гц). | ESI-MS m/z: 358 [M+H]+. |
| I-490 | исходное соединение: IV-110 выход: 93% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,45 (3H, с),3,97 (3H, с),6,75 (1H, т, J=55,4 Гц), 7,00-7,06 (3H, м), 7,56 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,70 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,26 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,63 (1H, с),8,75 (1H, с). | ESI-MS m/z: 344 [M+H]+. |
| I-491 | исходное соединение: IV-110 выход: 95% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,42 (3H, с),6,65 (1H, д, J=55,6 Гц), 6,73 (1H, т, J=55,4 Гц), 6,95 (1H, дд, J=1,2, 6,9 Гц), 7,04-7,10 (2H, м), 7,21-7,26 (1H, м), 7,53 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,67 (1H, дд, J=1,4, 8,9 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,87 (1H, с),8,87 (1H, с). | ESI-MS m/z: 353 [M+H]+. |
| I-492 | исходное соединение: IV-119 выход: 89% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ:1,94 (3H, т, J=18,1 Hz) 3,97 (3H, с),7,02 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,17-7,20 (2H, м), 7,55-7,59 (2H, м), 7,71 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,27 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,63 (1H, с),8,75 (1H, с). | ESI-MS m/z: 344 [M+H]+. |
| I-493 | исходное соединение: IV-113 выход: 69% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,11 (2H, квинт, J=7,7 Гц), 2,87-2,96 (4H, м), 3,99 (3H, с),6,84-6,90 (1H, м), 6,95-6,98 (1H, м), 7,02 (1H, дд, J=5,0, 7,2 Гц), 7,24 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,9, 7,2 Гц), 8,25 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,59 (1H, уш с),8,75 (1H, с). | ESI-MS m/z: 320 [M+H]+. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-494 | исходное соединение: IV-106 выход: 50% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,27-7,29 (2H, м), 7,45 (1H, дд, J= 4,2, 8,3 Гц), 7,63-7,65 (2H, м), 7,68 (1H, дд, J=7,2, 8,2 Гц), 7,85 (1H, дд, J=1,5, 7,1 Гц), 7,95 (1H, дд, J= 1,4, 8,2 Гц), 8,23 (1H, дд, J=1,8, 8,3 Гц), 8,77 (1H, с),8,84 (1H, с),8,90 (1H, дд, J=1,8, 4,2 Гц). | ESI-MS m/z: 368 [M+H]+. |
| I-495 | исходное соединение: IV-95 выход: 40% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,81 (3H, с),6,76 (1H, дд, J=2,3, 10,6 Гц), 6,82 (1H, дт, J=2,3, 8,4 Гц), 7,32 (1H, дд, J=6,5, 8,4 Гц), 7,67-7,70 (1H, м), 7,76 (1H, д, J= 8,4 Гц), 8,56 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,62 (1H, с),8,74 (1H, с). | ESI-MS m/z: 366 [M+H]+. |

[1008]

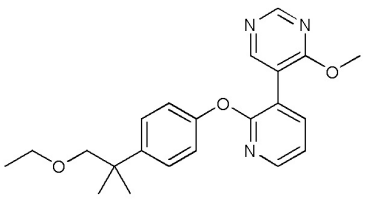
[Таблица 61]

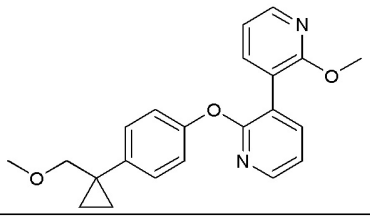
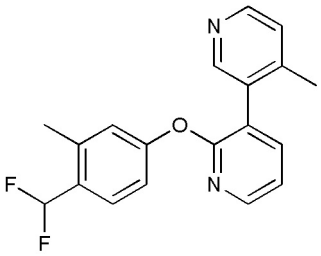
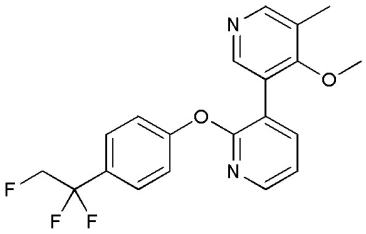
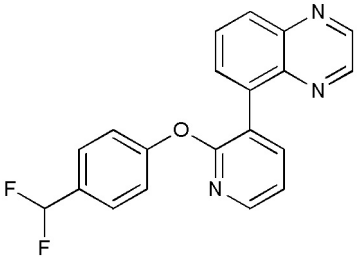
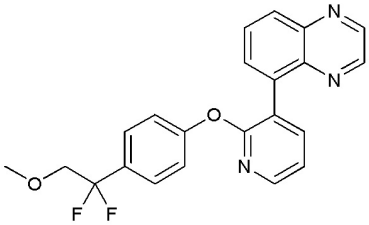
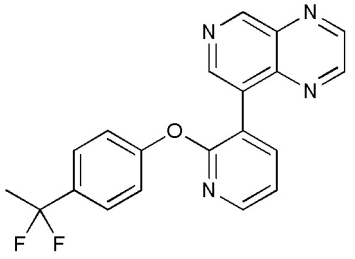
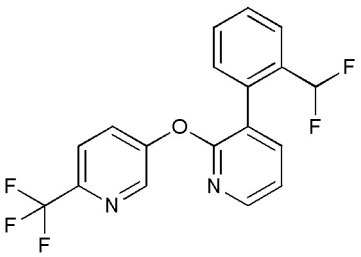
| соединение | исходное соединение выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|
| I-496 | исходное соединение: IV-95 выход: 91% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,80 (3H, с),6,96 (1H, дд, J=4,2, 8,9 Гц), 7,07-7,18 (2H, м), 7,68-7,71 (1H, м), 7,77 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,57 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,65 (1H, с),8,75 (1H, с). | ESI-MS m/z: 366 [M+H]+. |
| I-497 | исходное соединение: IV-128 выход: 50% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,77 (3H, с),6,72 (1H, дд, J=2,4, 10,8 Гц), 6,76 (1H, дт, J=2,4, 8,3 Гц), 6,91 (1H, дд, J=0,5, 8,8 Гц), 7,11 (1H, дд, J=4,9, 7,3 Гц), 7,27 (1H, дд, J=6,6, 8,4 Гц), 7,31 (1H, т, J=73,5 Гц), 7,51 (1H, дд, J=2,9, 8,8 Гц), 7,66 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц). | ESI-MS m/z: 363 [M+H]+. |
| I-498 | исходное соединение: IV-39 выход: 48% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,21 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,23-7,25 (2H, м), 7,45 (1H, дд, J=5,1, 6,0 Гц), 7,65-7,67 (2H, м), 7,79-7,82 (1H, м), 8,27 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,52 (1H, д, J=4,5 Гц), 8,57 (1H, д, J=1,6 Гц). | ESI-MS m/z: 335 [M+H]+. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-499 | исходное соединение: IV-112 выход: 54% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,55 (3H, с),3,81 (3H, с),6,71 (1H, т, J=54,5 Гц), 6,75 (1H, дд, J=2,4, 10,8 Гц), 6,81 (1H, дт, J=2,4, 8,2 Гц), 7,31 (1H, дд, J=6,5, 8,4 Гц), 7,41 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,28 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,59 (1H, с),8,73 (1H, с). | ESI-MS m/z: 362 [M+H]+. |
| I-500 | исходное соединение: IV-112 выход: 40% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,54 (3H, с),3,82 (3H, с),6,71 (1H, т, J=54,5 Гц), 7,03 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,81 (1H, дт, J=1,0, 7,5 Гц), 7,36 (1H, дд, J=1,7, 7,5 Гц), 7,41 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,43-7,47 (1H, м), 8,29 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,63 (1H, с),8,74 (1H, с). | ESI-MS m/z: 344 [M+H]+. |
| I-501 | исходное соединение: IV-54 выход: 72% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,25 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,28 (3H, с),2,40 (3H, с),2,66 (2H, кв, J=7,6 Гц), 6,98-7,01 (2H, м), 7,07 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,20-7,23 (2H, м), 7,56 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 295 [M+H]+. |
| I-502 | исходное соединение: IV-93 выход: 21% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,79 (3H, с),4,62 (2H, тд, J=12,3, 46,6 Гц), 6,89 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,15-7,17 (1H, м), 7,16-7,18 (2H, м), 7,51-7,53 (2H, м), 7,73 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,23 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,45 (1H, с),8,53 (1H, д, J=4,8 Гц). | ESI-MS m/z: 361 [M+H]+. |
| I-503 | исходное соединение: IV-131 выход: 79% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,15 (3H, т, J=6,8 Гц), 1,32 (6H, с),3,39 (2H, с),3,44 (2H, кв, J=6,8 Гц), 3,84 (3H, с),6,88 (1H, д, J= 5,5 Гц), 6,95-7,04 (2H, м), 7,09 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,36-7,40 (2H, м), 7,68 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,20 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,46 (1H, с),8,51 (1H, д, J=5,8 Гц). | ESI-MS m/z: 379 [M+H]+. |

[1009]

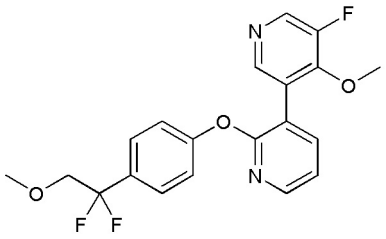
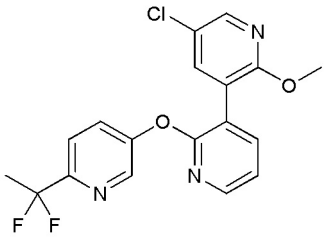
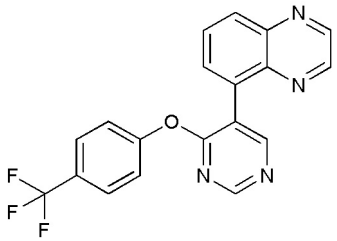
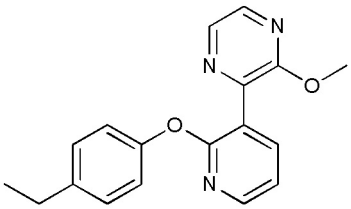
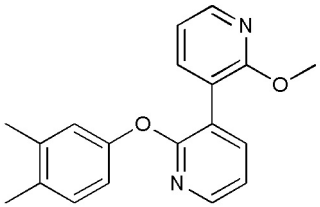
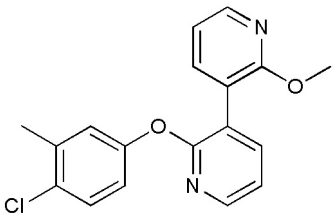
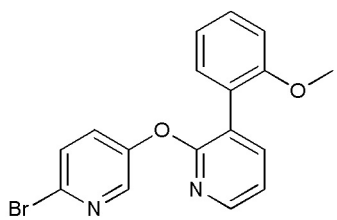
[Таблица 62]

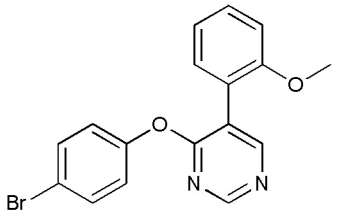
| соединение | исходное соединение выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|
| I-504 | исходное соединение: IV-131 выход: 35% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,15 (3H, т, J=6,8 Гц), 1,33 (6H, с),3,40 (2H, с),3,43 (2H, кв, J=6,8 Гц), 4,00 (3H, с),7,00-7,04 (2H, м), 7,10 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,38-7,42 (2H, м), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,54 (1H, с),8,80 (1H, с). | ESI-MS m/z: 380 [M+H]+. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-505 | исходное соединение: IV-77 выход: 59% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,82-0,89 (4H, м), 3,30 (3H, с),3,45 (2H, с),3,93 (3H, с),6,97 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 6,99-7,03 (2H, м), 7,07 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,31-7,34 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16-8,20 (2H, м). | ESI-MS m/z: 363 [M+H]+. |
| I-506 | исходное соединение: IV-81 выход: 31% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,31 (3H, с),2,41 (3H, с),6,72 (1H, т, J= 55,5 Гц), 6,94-6,98 (2H, м), 7,16 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,22 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,64 (1H, дд, J=2,0, 7,32 Гц), 8,23 (1H, дд, J= 1,9, 4,9 Гц), 8,46 (1H, с),8,50 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 327 [M+H]+. |
| I-507 | исходное соединение: I-537 выход: 86% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,31 (3H, с),3,60 (3H, с),4,62 (2H, тд, J= 12,3, 46,6 Гц), 7,15-7,21 (2H, м), 7,52-7,54 (3H, м), 7,76 (1H, дд, J= 1,9, 7,4 Гц), 8,23 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,38-8,40 (2H, м). | ESI-MS m/z: 375 [M+H]+. |
| I-508 | исходное соединение: VIa-9 выход: 6% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,60 (1H, т, J=56,5 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,22 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,46 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,84 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 7,87 (2H, д, J=5,0 Гц), 8,18 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,28 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,78 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,84 (1H, д, J=1,8 Гц). | ESI-MS m/z: 350 [M+H]+. |
| I-509 | исходное соединение: VIa-10 выход: 38% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,43 (3H, с),3,77 (2H, т, J=13,2 Гц), 7,13-7,16 (2H, м), 7,22 (1H, дд, J=4,9, 7,3 Гц), 7,45-7,48 (2H, м), 7,84-7,89 (3H, м), 8,16-8,20 (1H, м), 8,28 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,79 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,84 (1H, д, J=1,8 Гц). | ESI-MS m/z: 394 [M+H]+. |
| I-510 | исходное соединение: VIa-6 выход: 17% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,90 (3H, т, J=18,1 Гц), 7,13-7,15 (2H, м), 7,24 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,47-7,49 (2H, м), 7,89 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,32 (1H, дд, J=1,9, 5,0 Гц), 8,95 (1H, с),8,97-8,99 (2H, м), 9,62 (1H, с). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |
| I-511 | исходное соединение: VIa-1 выход: 22% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,58 (1H, т, J=56,5 Гц), 7,21 (1H, дд, J= 5,0, 7,3 Гц), 7,37 (1H, дд, J=2,7, 7,3 Гц), 7,53-7,58 (2H, м), 7,62 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,69 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,77 (1H, дд, J=2,8, 5,8 Гц), 8,21 (1H, дд, J= 1,8, 5,0 Гц), 8,51 (1H, д, J=2,6 Гц). | ESI-MS m/z: 367 [M+H]+. |

[1010]

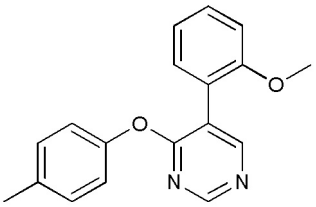
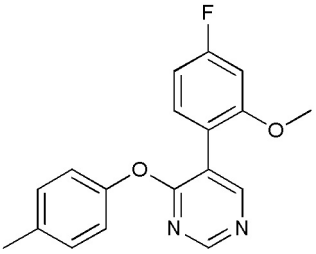
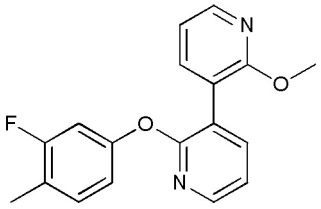
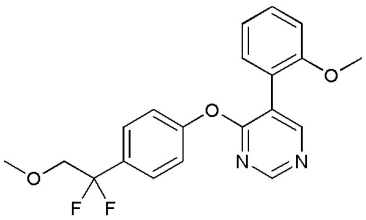
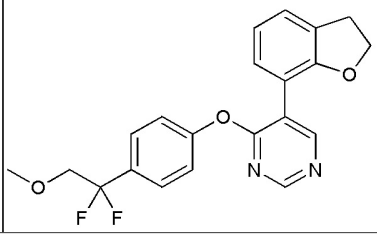
[Таблица 63]

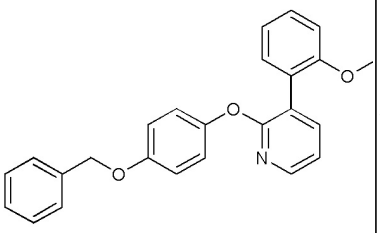
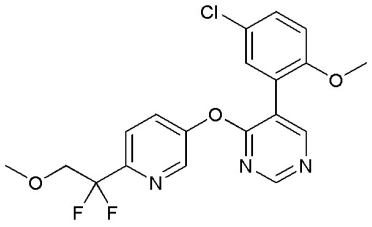
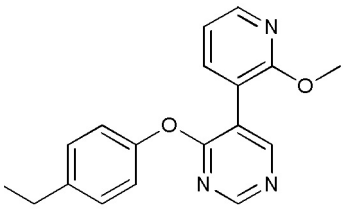
| соединение | исходное соединение выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|
| I-512 | исходное соединение: VIa-10 выход: 24% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,45 (3H, с),3,80 (2H, т, J=13,0 Гц), 4,04 (3H, д, J=4,5 Гц), 7,13-7,16 (3H, м), 7,53 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,69 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,28 (1H, с),8,43 (1H, д, J=4,9 Гц). | ESI-MS m/z: 391 [M+H]+. |
| I-513 | исходное соединение: VIa-2 выход: 11% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,02 (3H, т, J=18,3 Гц), 3,91 (3H, с),7,19 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,29 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,60 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,13 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,21 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,48 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 378, 380 [M+H]+. |
| I-514 | исходное соединение: VIa-8 выход: 40% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,25-7,27 (2H, м), 7,65-7,67 (2H, м), 7,92 (1H, с),7,93 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,25 (1H, м), 8,76 (1H, с),8,83 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,86 (1H, с),8,90 (1H, д, J=1,8 Гц). | ESI-MS m/z: 369 [M+H]+. |
| I-515 | исходное соединение: VIa-5 выход: 71% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,24 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,65 (2H, кв, J=7,6 Гц), 3,95 (3H, с),7,01-7,05 (2H, м), 7,11 (1H, дд, J=5,0, 7,4 Гц), 7,18-7,22 (2H, м), 7,85 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,13 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,24 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,25 (1H, д, J=2,8 Гц). | ESI-MS m/z: 308 [M+H]+. |
| I-516 | исходное соединение: III-1 Стадия 1: 42% Стадия 2: 70% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,23 (3H, с),3,24 (3H, с),3,94 (3H, с),6,84 (1H, дд, J=2,3, 7,8 Гц), 6,89 (1H, с),6,98 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,05 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,12 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,67-7,72 (2H, м), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 4,5 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 307 [M+H]+. |
| I-517 | исходное соединение: III-1 Стадия 1: 90% Стадия 2: 98% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,34 (3H, с),3,93 (3H, с),6,88 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 6,93-6,99 (2H, м), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 8,3 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,64 (1H, дд, J=1,8, 8,7 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 8,3 Гц), 8,16-8,20 (2H, м). | ESI-MS m/z: 327, 329 [M+H]+. |
| I-518 | исходное соединение: III-2 Стадия 1: 58% Стадия 2: 30% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,74 (3H, с),6,98 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,04-7,09 (1H, м), 7,15 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,35-7,42 (2H, м), 7,46 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,20 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 357, 359 [M+H]+. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-519 | исходное соединение: III-10<br>Стадия 1: 31%<br>Стадия 2: 77% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,82 (3H, с),7,00-7,04 (3H, м), 7,08 (1H, дт, J=1,0, 7,5 Гц), 7,36 (1H, дд, J=1,7, 7,5 Гц), 7,41-7,46 (1H, м), 7,50-7,54 (2H, м), 8,58 (1H, д, J=0,4 Гц), 8,72 (1H, д, J=0,2 Гц). | ESI-MS m/z: 357, 359 [M+H]+. |

[1011]

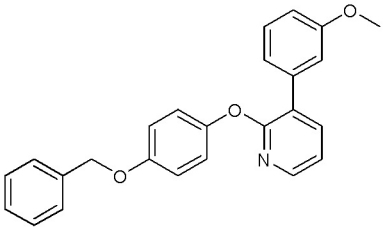
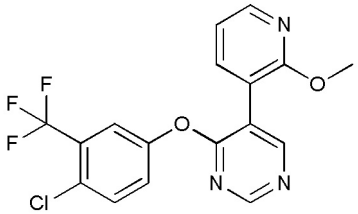
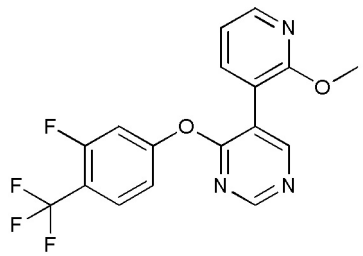
[Таблица 64]

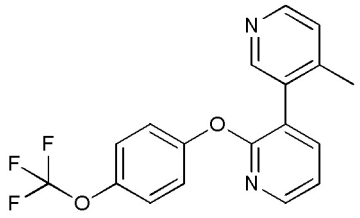
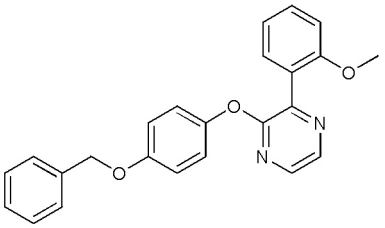
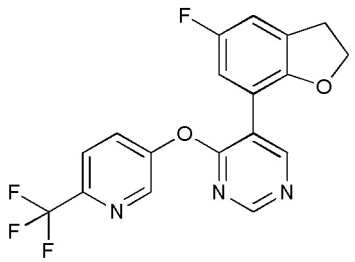
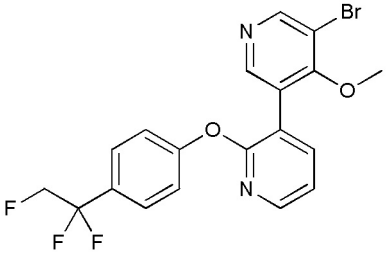
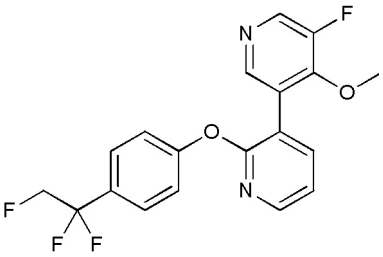
| соединение | исходное соединение выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|
| I-520 | исходное соединение: III-10<br>Стадия 1: 31%<br>Стадия 2: 55% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,36 (3H, с),3,83 (3H, с),6,98-7,02 (3H, м), 7,07 (1H, дд, J=1,0, 7,5 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,37 (1H, дд, J=1,7, 7,5 Гц), 7,41 (1H, ддд, J=1,8, 7,5, 8,2 Гц), 8,55 (1H, с),8,72 (1H, с). | ESI-MS m/z: 293 [M+H]+. |
| I-521 | исходное соединение: III-10<br>Стадия 1: 31%<br>Стадия 2: 70% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,36 (3H, с),3,82 (3H, с),6,73 (1H, дд, J=2,3, 10,8 Гц), 6,75 (1H, дт, J=2,4, 8,2 Гц), 6,98 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,32 (1H, дд, J=6,6. 8,4 Гц), 8,51 (1H, с),8,71 (1H, с). | ESI-MS m/z: 311 [M+H]+. |
| I-522 | исходное соединение: III-1<br>Стадия 1: 79%<br>Стадия 2: 89% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,24 (3H, д, J=1,8 Гц), 3,92 (3H, с),6,78-6,79 (1H, м), 6,80-6,81 (1H, м), 6,99 (1H, дд, J= 5,0, 7,3 Гц), 7,10 (1H, дд, J=4,9, 7,4 Гц), 7,12-7,17 (1H, м), 7,65 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,18 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,20 (1H, дд, J= 1,9, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 311 [M+H]+. |
| I-523 | исходное соединение: III-11<br>Стадия 1: 58%<br>Стадия 2: 80% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,45 (3H, с),3,81 (3H, с),3,81 (2H, т, J=13,2 Гц), 7,02 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,07 (1H, дт, J= 1,0, 7,3 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,35 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,42 (1H, ддд, J= 1,8, 7,3, 8,3 Гц), 7,56 (2H, д, J=8,7 Гц), 8,59 (1H, с),8,73 (1H, с). | ESI-MS m/z: 373 [M+H]+. |
| I-524 | исходное соединение: III-11<br>Стадия 1: 58%<br>Стадия 2: 85% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,29 (2H, т, J=8,5 Гц), 3,45 (3H, с),3,82 (2H, т, J= 13,3 Гц), 4,60 (2H, т, J=8,5 Гц), 6,96 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,19-7,28 (3H, м), 7,32 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,58 (2H, д, J=8,7 Гц), 8,70 (1H, с),8,75 (1H, с). | ESI-MS m/z: 385 [M+H]+. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-525 | исходное соединение: III-1<br>Стадия 1: 79%<br>Стадия 2: 81% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,79 (3H, с),5,04 (2H, с),6,90-7,10 (7H, м), 7,28-7,48 (7H, м), 7,66 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,14 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 384 [M+H]+. |
| I-526 | исходное соединение: III-10<br>Стадия 1: 17%<br>Стадия 2: 64% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,45 (3H, с),3,80 (3H, с),4,09 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,94 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,34 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,40 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,62 (1H, дд, J=2,8, 8,7 Гц), 7,76 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,50 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,61 (1H, с),8,74 (1H, с). | ESI-MS m/z: 408, 410 [M+H]+. |
| I-527 | исходное соединение: III-10<br>Стадия 1: 65%<br>Стадия 2: 94% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,26 (3H, т, J=7,7 Гц), 2,68 (2H, кв, J=7,7 Гц), 3,98 (3H, с),7,00-7,06 (3H, м), 7,23-7,27 (2H, м), 7,72 (1H, дд, J=2,0, 7,2 Гц), 8,25 (1H, дд, J=2,0, 5,1 Гц), 8,59 (1H, с),8,74 (1H, с). | ESI-MS m/z: 308 [M+H]+. |

[1012]

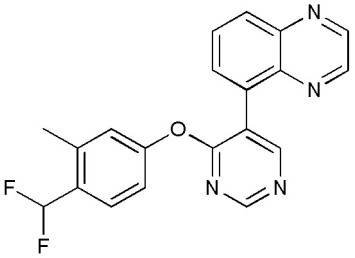
[Таблица 65]

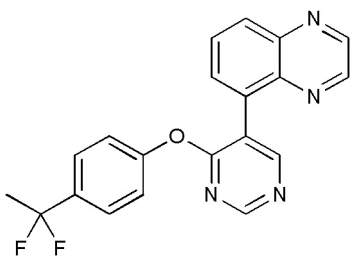
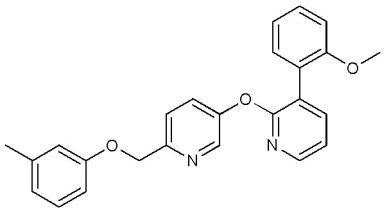
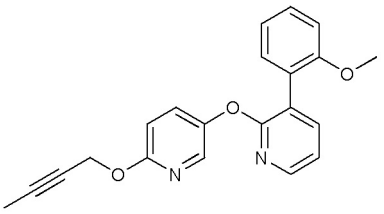
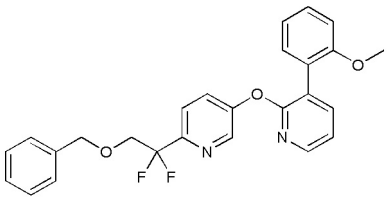
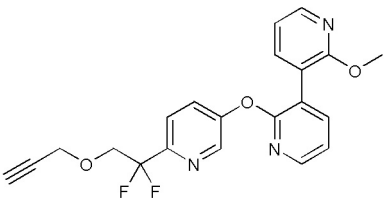
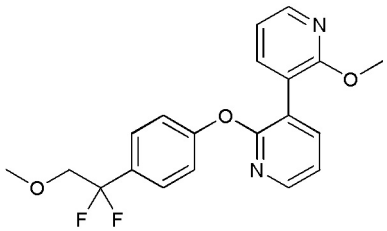
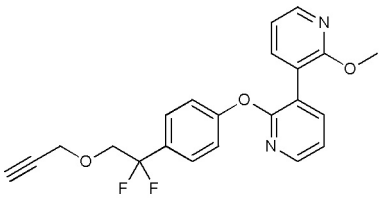
| соединение | исходное соединение выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|
| I-528 | исходное соединение: III-1<br>Стадия 1: 71%<br>Стадия 2: 28% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,84 (3H, с),5,05 (2H, с),6,92 (1H, дд, J=2,7, 8,2 Гц), 6,97-7,00 (2H, м), 7,04-7,10 (3H, м), 7,22-7,25 (2H, м), 7,30-7,44 (6H, м), 7,74 (1H, дд, J=1,4, 7,3 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,4, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 384 [M+H]+. |
| I-529 | исходное соединение: III-11<br>Стадия 1: 39%<br>Стадия 2: 17% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,96 (3H, с),7,05 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,29 (1H, дд, J=2,8, 8,7 Гц), 7,48 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,55 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,69 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,28 (1H, дд, J= 1,9, 5,0 Гц), 8,64 (1H, с),8,75 (1H, с). | ESI-MS m/z: 382, 384 [M+H]+. |
| I-530 | исходное соединение: III-11<br>Стадия 1: 39%<br>Стадия 2: 26% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,95 (3H, с),7,03-7,06 (3H, м), 7,64-7,69 (2H, м), 8,29 (1H, м), 8,67 (1H, м), 8,78 (1H, с). | ESI-MS m/z: 366 [M+H]+. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-531 | исходное соединение: III-8<br>Стадия 1: 59%<br>Стадия 2: 82% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,31 (3H, с),7,08-7,12 (2H, м), 7,16 (1H, дд, J=4,9, 7,3 Гц), 7,20-7,23 (3H, м), 7,64 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 8,22 (1H, дд, J= 1,9, 4,9 Гц), 8,46 (1H, с),8,50 (1H, д, J=5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |
| I-532 | исходное соединение: III-9<br>Стадия 1: 71%<br>Стадия 2: 86% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,82 (3H, с),5,05 (2H, с),6,95-7,08 (5H, м), 7,11 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,29-7,47 (6H, м), 7,50 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,32 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 385 [M+H]+. |
| I-533 | исходное соединение: IV-95<br>Стадия 1: 67%<br>Стадия 2: 9% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,31 (2H, т, J=8,5 Гц), 4,62 (2H, т, J=8,7 Гц), 7,01-7,06 (2H, м), 7,73 (1H, дд, J=2,3, 8,6 Гц), 7,78 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,62 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,72 (1H, с),8,80 (1H, с) | ESI-MS m/z: 378 [M+H]+. |
| I-534 | исходное соединение: IV-93<br>Стадия 1: 92%<br>Стадия 2: 23% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,74 (3H, с),4,63 (2H, тд, J=12,2, 46,5 Гц), 7,16-7,21 (3H, м), 7,53-7,56 (2H, м), 7,77 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 8,25 (1H, дд, J=2,0, 4,9 Гц), 8,47 (1H, с),8,70 (1H, с). | ESI-MS m/z: 439, 441 [M+H]+. |
| I-535 | исходное соединение: IV-93<br>Стадия 1: 92%<br>Стадия 2: 23% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 4,04 (3H, д, J=4,6 Гц), 4,63 (2H, тд, J=12,2, 46,5 Гц), 7,15-7,20 (3H, м), 7,53-7,56 (2H, м), 7,70 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,23 (1H, дд, J=2,0, 5,0 Гц), 8,28 (1H, с),8,45 (1H, д, J=6,3 Гц). | ESI-MS m/z: 379 [M+H]+. |

[1013]

[Таблица 66]

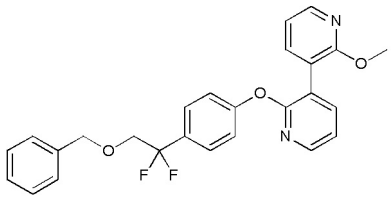
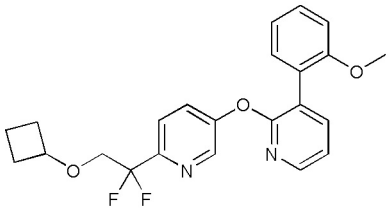
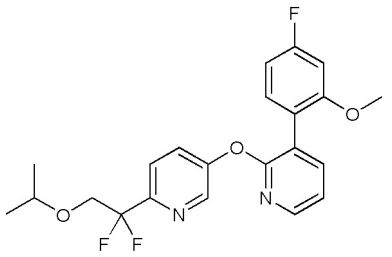
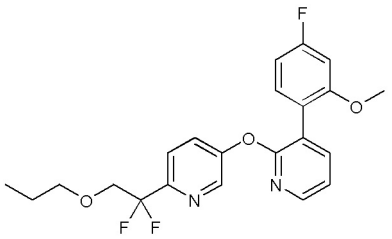
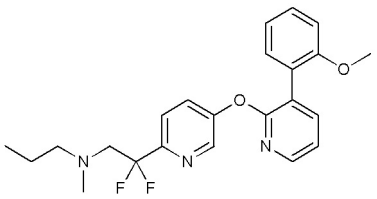
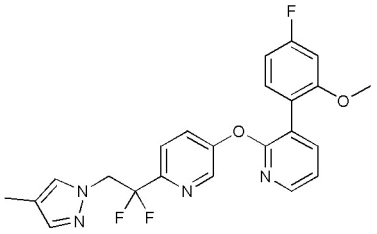
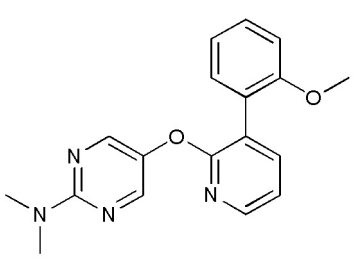
| соединение | исходное соединение<br>выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|
| I-536 | исходное соединение: IV-110<br>Стадия 1: 61%<br>Стадия 2: 35% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,42 (3H, с),6,73 (1H, т, J=55,4 Гц), 7,00-7,07 (2H, м), 7,53 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,91 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,93 (1H, с),8,24 (1H, м), 8,73 (1H, с),8,84 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,85 (1H, с),8,90 (1H, д, J=1,8 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |

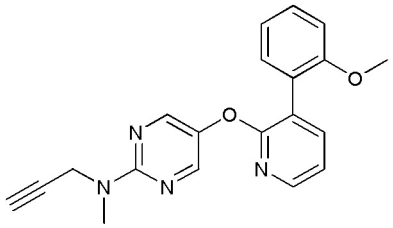
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-537 | исходное соединение: IV-119 Стадия 1→2: 11% (2 стадии) |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ:1,92 (3H, т, J=18,1 Гц), 7,17-7,20 (2H, м), 7,52-7,55 (2H, м), 7,92 (1H, дд, J=7,1, 9,8 Гц), 7,93 (1H, с),8,22-8,26 (1H, м), 8,76 (1H, с),8,84 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,85 (1H, с),8,90 (1H, д, J=1,8 Гц). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |
| I-538 | исходное соединение: I-70 Стадия 1→2: 48% (2 стадии) |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,33 (3H, с),3,76 (3H, с),5,18 (2H, с),6,78-6,82 (3H, м), 6,98 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,07 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,13 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,17 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,34 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,39 (1H, ддд, J=1,8, 7,3, 8,2 Гц), 7,48 (1H, дд, J=2,3, 8,2 Гц), 7,52 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,72 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,41 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 399 [M+H]+. |
| I-539 | исходное соединение: I-172 выход: 12% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,88 (3H, т, J=2,3 Гц), 3,80 (3H, с),4,91 (2H, кв, J=2,3 Гц), 6,81 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,99 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,04-7,10 (2H, м), 7,33-7,42 (3H, м), 7,68 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |
| I-540 | исходное соединение: I-79 выход: 50% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,73 (3H, с),4,12 (2H, т, J=13,2 Гц), 4,62 (2H, с), 6,89 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,06 (1H, т, J=4,6, 7,3 Гц), 7,17 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,22-7,36 (6H, м), 7,40 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,55 (1H, т, J=2,7, 8,7 Гц), 7,69 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,73 (1H, т, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 449 [M+H]+. |
| I-541 | исходное соединение: I-347 выход: 50% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,47 (1H, т, J=2,3 Гц), 3,88 (3H, с),4,19-4,28 (4H, м), 7,01 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,18 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,57 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,65 (1H, дд, J=1,9, 7,3 Гц), 7,70 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,18 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,47 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 398 [M+H]+. |
| I-542 | исходное соединение: I-434 выход: 39% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,45 (3H, с),3,79 (2H, т, J=13,3 Гц), 3,88 (3H, с), 6,99 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,10-7,20 (3H, м), 7,51 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,64 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,74 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,18-8,21 (2H, м). | ESI-MS m/z: 373 [M+H]+. |
| I-543 | исходное соединение: I-434 выход: 48% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,47 (1H, т, J=2,3 Гц), 3,87 (3H, с),3,95 (2H, т, J=13,3 Гц), 4,25 (2H, д, J=2,3 Гц), 6,99 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,12-7,19 (3H, м), 7,52 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,65 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,74 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,19-8,21 (2H, м). | ESI-MS m/z: 397 [M+H]+. |

[1014]

[Таблица 67]

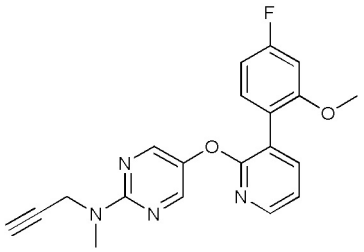
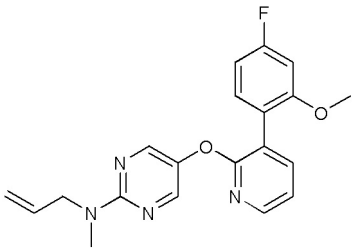
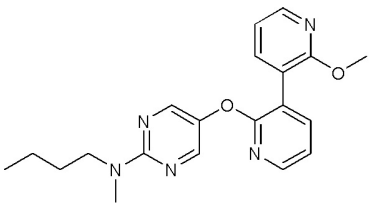
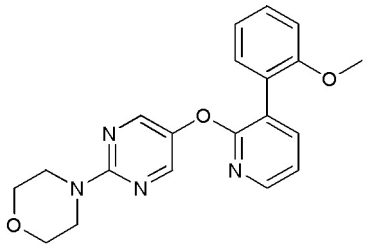
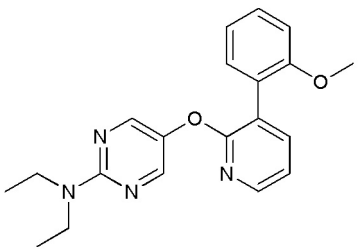
| соединение | исходное соединение выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|

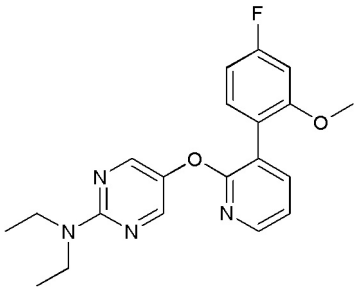
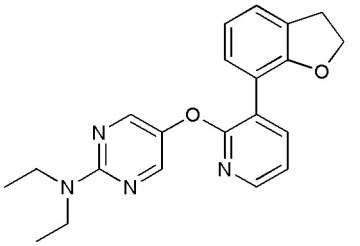
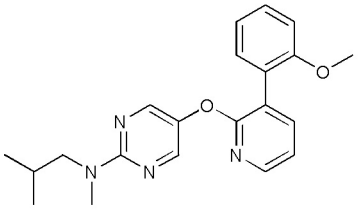
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-544 | исходное соединение: I-434 выход: 39% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,81 (2H, т, J=13,3 Гц), 3,95 (3H, с),4,62 (2H, с),6,96 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,11-7,15 (3H, м), 7,25-7,34 (5H, м), 7,52 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,65 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,74 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,19 (2H, дт, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 449 [M+H]+. |
| I-545 | исходное соединение: I-79 выход: 9% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,42-1,48 (2H, м), 1,85-1,95 (2H, м), 2,13-2,20 (2H, м), 3,71 (3H, с),3,99-4,05 (3H, м), 6,97 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,06 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,17 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 7,32 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 7,37-7,41 (1H, м), 7,55 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,73 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 413 [M+H]+. |
| I-546 | исходное соединение: I-154 выход: 81% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,12 (6H, д, J=6,0 Гц), 3,68 (1H, септ, J=6,0 Гц), 3,71 (3H, с),4,08 (2H, д, J=13,3 Гц), 6,70 (1H, дд, J=2,3, 11,0 Гц), 6,77 (1H, дт, J=2,7, 8,3 Гц), 7,17 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,26 (1H, дд, J=6,9, 8,3 Гц), 7,54 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,67-7,78 (2H, м), 8,16 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 419 [M+H]+. |
| I-547 | исходное соединение: I-154 выход: количественный |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,84 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,50-1,61 (2H, м), 3,50 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,70 (3H, с),4,09 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,69 (1H, дд, J=2,3, 10,6 Гц), 6,76 (1H, дт, J=2,3, 8,3 Гц), 7,16 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,26 (1H, дд, J=5,0, 8,2 Гц), 7,54 (1H, дд, J=2,7, 8,3 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,70 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 419 [M+H]+. |
| I-548 | исходное соединение: I-80 выход: 65% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,76 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,35-1,42 (2H, м), 2,34 (3H, с),2,41 (2H, т, J=8,7 Гц), 3,21 (2H, т, J=14,6 Гц), 3,72 (3H, с),6,97 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,05 (1H, дт, J=0,9, 7,3 Гц), 7,15 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,36-7,41 (1H, м), 7,53 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,65 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,73 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,7 Гц). | ESI-MS m/z: 414 [M+H]+. |
| I-549 | исходное соединение: I-156 выход: 65% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,04 (3H, с),3,69 (3H, с),4,92 (2H, т, J=13,3 Гц), 6,69 (1H, дд, J=2,3, 11,0 Гц), 6,77 (1H, дт, J=2,3, 8,3 Гц), 7,17 (1H, дд, J=4,6, 7,3 Гц), 7,22 (1H, с),7,26 (1H, дд, J=6,4, 8,7 Гц), 7,29 (1H, с),7,51 (1H, дд, J=2,3, 8,3 Гц), 7,58 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,47 (1H, д, J=2,3 Гц). | ESI-MS m/z: 441 [M+H]+. |
| I-550 | исходное соединение: I-338 выход: количественный |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,18 (6H, с),3,83 (3H, с),7,01 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,05-7,09 (2H, м), 7,34 (1H, дд, J=1,7, 7,4 Гц), 7,38-7,42 (1H, м), 7,65 (1H, дд, J=2,0, 7,3 Гц), 8,09 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц), 8,19 (2H, с). | ESI-MS m/z: 323 [M+H]+. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-551 | исходное соединение: I-338 выход: 22% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,18 (1H, т, J=2,3 Гц), 3,22 (3H, с),3,82 (3H, с),4,48 (2H, д, J=2,3 Гц), 7,01 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,05-7,09 (2H, м), 7,34 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 7,40 (1H, дт, J=1,8, 9,6 Гц), 7,66 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,24 (2H, с). | ESI-MS m/z: 347 [M+H]+. |

[1015]

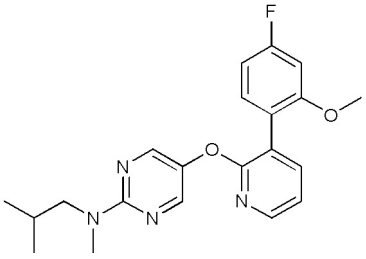
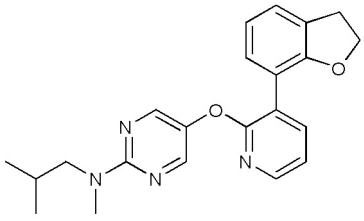
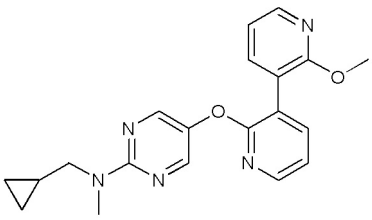
[Таблица 68]

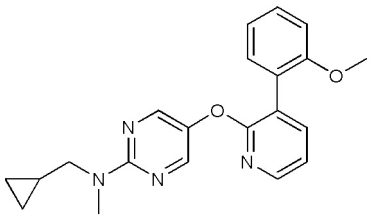
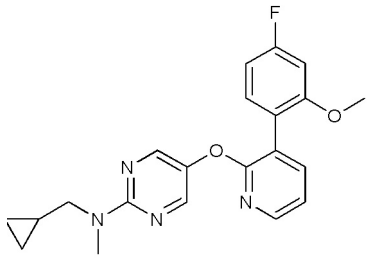
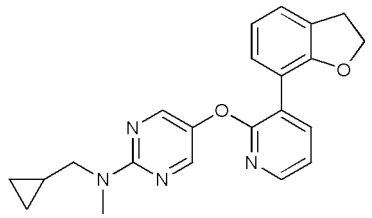
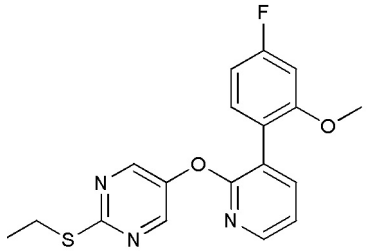
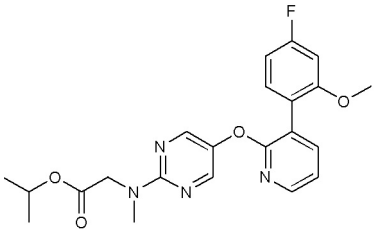
| соединение | исходное соединение выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|
| I-552 | исходное соединение: I-191 выход: 16% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,18 (1H, т, J=2,3 Гц), 3,23 (3H, с),3,81 (3H, с),4,48 (2H, д, J=2,3 Гц), 6,71-6,79 (2H, м), 7,07 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,28 (1H, дд, J=6,4, 8,3 Гц), 7,63 (1H, дд, J= 1,8, 7,3 Гц), 8,09 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,22 (2H, с). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |
| I-553 | исходное соединение: I-191 выход: 93% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,12 (3H, с),3,81 (3H, с),4,26 (2H, тд, J=1,4, 5,5 Гц), 5,14-5,19 (2H, м), 5,83-5,92 (1H, м), 6,71-6,79 (2H, м), 7,05-7,08 (1H, м), 7,28-7,30 (1H, м), 7,62 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,18 (2H, с). | ESI-MS m/z: 367 [M+H]+. |
| I-554 | исходное соединение: I-353 выход: 86% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,95 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,30-1,40 (2H, м), 1,56-1,64 (2H, м), 3,14 (3H, с),3,61 (2H, J= 7,3 Гц), 3,97 (3H, с),7,01 (1H, дд, J= 5,0, 7,3 Гц), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,65-7,70 (2H, м), 8,13 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,18 (2H, с),8,23 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 366 [M+H]+. |
| I-555 | исходное соединение: IV-29 Стадия 1: 63% Стадия 2: 95% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,77 (8H, с),3,82 (3H, с),7,01 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,06-7,10 (2H, м), 7,34 (1H, дд, J= 1,4, 7,4 Гц), 7,40 (1H, дт, J=1,8, 8,3 Гц), 7,67 (1H, дд, J=1,8, 6,8 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,21 (2H, с). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |
| I-556 | исходное соединение: IV-29 Стадия 1: 78% Стадия 2: 81% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,19 (6H, т, J=6,8 Гц), 3,60 (4H, кв, J=6,9 Гц), 3,83 (3H, с),7,00 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,05-7,09 (2H, м), 7,34 (1H, дд, J=1,8, 7,8 Гц), 7,38-7,42 (1H, м), 7,66 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,11 (1H, дд, J=1,8, 4,7 Гц), 8,17 (2H, с). | ESI-MS m/z: 351 [M+H]+. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-557 | исходное соединение: IV-29 Стадия 1: 78% Стадия 2: 87% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,19 (6H, т, J=7,3 Гц), 3,61 (4H, кв, J=7,3 Гц), 3,81 (3H, с),6,71-6,79 (2H, м), 7,04-7,08 (1H, м), 7,26-7,30 (1H, м), 7,60 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,11 (1H, дд, J= 1,8, 4,6 Гц), 8,16 (2H, с). | ESI-MS m/z: 369 [M+H]+. |
| I-558 | исходное соединение: IV-29 Стадия 1: 78% Стадия 2: 80% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,20 (6H, т, J=6,9 Гц), 3,29 (2H, т, J=8,7 Гц), 3,61 (4H, кв, J=7,3 Гц), 4,60 (2H, т, J= 8,7 Гц), 6,95 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,06 (1H, м), 7,23-7,31 (2H, м), 7,79 (1H, дд, J= 2,3, 7,3 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,22 (2H, с). | ESI-MS m/z: 363 [M+H]+. |
| I-559 | исходное соединение: IV-29 Стадия 1: 83% Стадия 2: 89% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,91 (6H, д, J=6,9 Гц), 2,06-2,13 (1H, м), 3,14 (3H, с),3,43 (2H, д, J=7,8 Гц), 3,83 (3H, с),7,00 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,05-7,08 (2H, м), 7,34 (1H, дд, J=1,4, 7,3 Гц), 7,40 (1H, дт, J=1,8, 8,3), 7,66 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,11 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,17 (2H, с). | ESI-MS m/z: 365 [M+H]+. |

[1016]

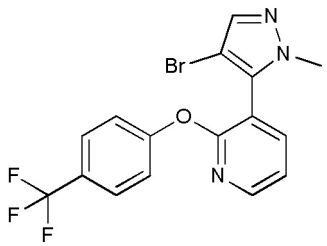
[Таблица 69]

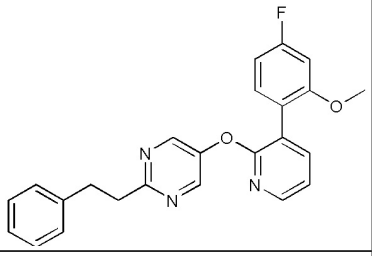
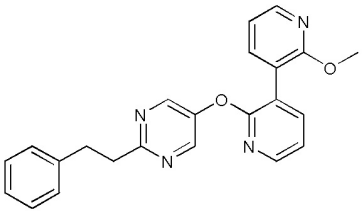
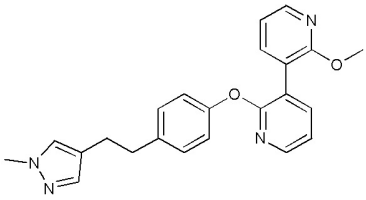
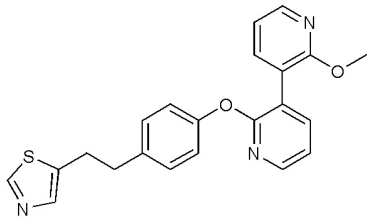
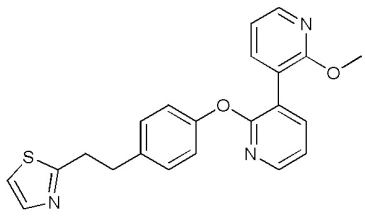
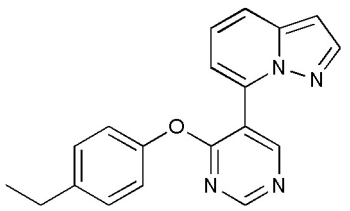
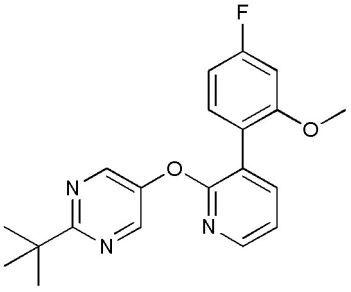
| соединение | исходное соединение выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|
| I-560 | исходное соединение: IV-29 Стадия 1: 83% Стадия 2: 94% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,92 (6H, д, J=6,9 Гц), 2,06-2,13 (1H, м), 3,14 (3H, с),3,43 (2H, д, J=7,3 Гц), 3,81 (3H, с),6,71-6,79 (2H, м), 7,04-7,07 (1H, м), 7,26-7,30 (1H, м), 7,62 (1H, дд, J=1,8, 6,9 Гц), 8,11 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,16 (2H, с). | ESI-MS m/z: 383 [M+H]+. |
| I-561 | исходное соединение: IV-29 Стадия 1: 83% Стадия 2: 98% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,92 (6H, д, J=6,9 Гц), 2,07-2,14 (1H, м), 3,15 (3H, с),3,29 (2H, т, J=8,7 Гц), 3,43 (2H, д, J=7,8 Гц), 4,60 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,95 (1H, т, J= 7,8 Гц), 7,04-7,08 (1H, м), 7,23-7,31 (2H, м), 7,79 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,09 (1H, дд, J=1,8, 5,1 Гц), 8,22 (2H, с). | ESI-MS m/z: 377 [M+H]+. |
| I-562 | исходное соединение: IV-29 Стадия 1: 93% Стадия 2: 94% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,28 (2H, кв, J=4,6 Гц), 0,48-0,53 (2H, м), 1,06-1,13 (1H, м), 3,21 (3H, с),3,52 (2H, д, J=6,9 Гц), 3,97 (3H, с),7,00-7,03 (1H, м), 7,07-7,10 (1H, м), 7,66-7,70 (2H, м), 8,12 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,19 (2H, с),8,23 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 364 [M+H]+. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-563 | исходное соединение: IV-29 Стадия 1: 93% Стадия 2: 94% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,27 (2H, кв, J=4,6 Гц), 0,48-0,52 (2H, м), 1,08-1,13 (1H, м), 3,21 (3H, с),3,52 (2H, д, J=6,9 Гц), 3,83 (3H, с),7,00 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,05-7,09 (2H, м), 7,34 (1H, дд, J=1,9, 7,8 Гц), 7,40 (1H, дт, J=1,4, 8,3 Гц), 7,66 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,18 (2H, с). | ESI-MS m/z: 363 [M+H]+. |
| I-564 | исходное соединение: IV-29 Стадия 1: 93% Стадия 2: 92% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,27 (2H, кв, J=4,6 Гц), 0,48-0,52 (2H, м), 1,06-1,13 (1H, м), 3,21 (3H, с),3,52 (2H, д, J=6,4 Гц), 3,81 (3H, с),6,71-6,80 (2H, м), 7,05-7,08 (1H, м), 7,28-7,30 (1H, м), 7,62 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,17 (2H, с). | ESI-MS m/z: 381 [M+H]+. |
| I-565 | исходное соединение: IV-29 Стадия 1: 93% Стадия 2: 95% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 0,28 (2H, кв, J=5,0 Гц), 0,48-0,51 (2H, м), 1,07-1,12 (1H, м), 3,21 (3H, с),3,30 (2H, т, J=8,7 Гц), 3,53 (2H, д, J=6,9 Гц), 4,60 (2H, т, J=8,7 Гц), 6,95 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,05-7,08 (1H, м), 7,24-7,31 (2H, м), 7,80 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,09 (1H, дд, J=2,3, 5,1 Гц), 8,23 (2H, с). | ESI-MS m/z: 375 [M+H]+. |
| I-566 | исходное соединение: IV-29 Стадия 1: 72% Стадия 2: 63% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,41 (3H, т, J=7,3 Гц), 3,16 (2H, кв, J=7,3 Гц), 3,77 (3H, с),6,72 (1H, дд, J=2,3, 11,0 Гц), 6,78 (1H, дт, J=2,7, 8,2 Гц), 7,13-7,16 (1H, м), 7,25-7,30 (1H, м), 7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,12 (1H, дд, J=1,8, 4,5 Гц), 8,40 (2H, с). | ESI-MS m/z: 358 [M+H]+. |
| I-567 | исходное соединение: I-385 выход: 49% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,23 (6H, д, J=6,4 Гц), 3,24 (3H, с),3,80 (3H, с),4,32 (2H, с),4,60 (1H, септ, J=6,4 Гц), 6,71-6,79 (2H, м), 7,06 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,27 (1H, дд, J=6,8, 8,3 Гц), 7,62 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,08 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,18 (2H, с). | ESI-MS m/z: 427 [M+H]+. |

[1017]

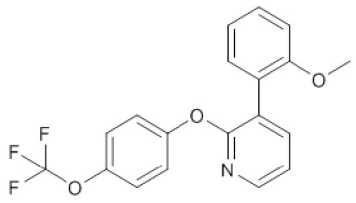
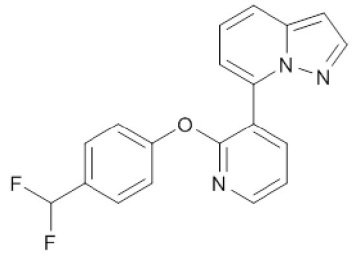
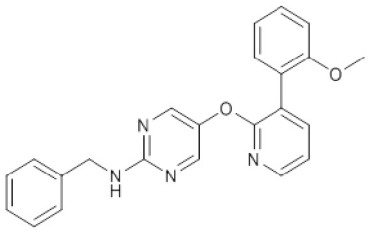
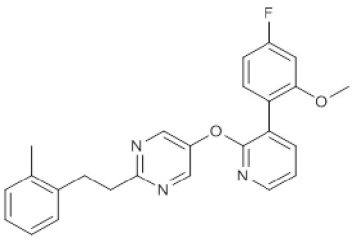
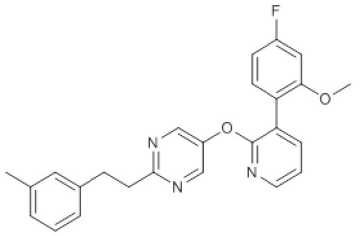
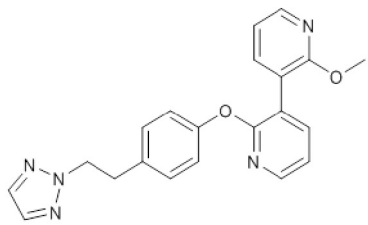
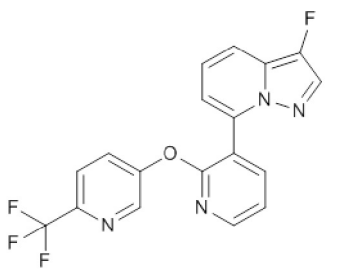
[Таблица 70]

| соединение | исходное соединение выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|
| I-568 | исходное соединение: I-221 выход: 90% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,86 (3H, с),7,21-7,24 (3H, м), 7,57 (1H, с),7,65 (2H, м), 7,78 (1H, дд, J=1,9, 7,4 Гц), 8,30 (1H, дд, J=1,9, 4,9 Гц). | ESI-MS m/z: 398, 400 [M+H]+. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I-569 | исходное соединение: I-191<br>Стадия 1: 79%<br>Стадия 2: 76% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,14-3,19 (2H, м), 3,26-3,31 (2H, м), 3,75 (3H, с),6,72 (1H, дд, J=2,3, 11,0 Гц), 6,78 (1H, ддд, J=2,3, 8,3, 8,3 Гц), 7,16 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,18-7,22 (1H, м), 7,25-7,32 (5H, м), 7,69 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,13 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,52 (2H, с). | ESI-MS m/z: 402 [M+H]+. |
| I-570 | исходное соединение: I-353<br>Стадия 1: 45%<br>Стадия 2: 78% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,14-3,19 (2H, м), 3,27-3,32 (2H, м), 3,91 (3H, с),7,02 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,16-7,22 (2H, м), 7,26-7,32 (4H, м), 7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,75 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,24 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,46 (2H, с). | ESI-MS m/z: 385 [M+H]+. |
| I-571 | исходное соединение: I-390<br>Стадия 1: 42%<br>Стадия 2: 20% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,72-2,79 (2H, м), 2,82-2,88 (2H, м), 3,84 (3H, с),3,93 (3H, с),6,97-7,03 (3H, м), 7,05-7,09 (2H, м), 7,15-7,20 (2H, м), 7,30 (1H, с),7,66-7,72 (2H, м), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 387 [M+H]+. |
| I-572 | исходное соединение: I-390<br>Стадия 1: 72%<br>Стадия 2: 86%<br>(Pd(OH)2/C used instead of Pd/C) |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,94-2,99 (2H, м), 3,15-3,19 (2H, м), 3,92 (3H, с),6,99 (1H, дд, J=5,0. 7,3 Гц), 7,02-7,05 (2H, м), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,16-7,19 (2H, м), 7,59 (1H, с),7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,65 (1H, с). | ESI-MS m/z: 390 [M+H]+. |
| I-573 | исходное соединение: I-390<br>Стадия 1: 74%<br>Стадия 2: 43%<br>(Pd(OH)2/C used instead of Pd/C) |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,09-3,15 (2H, м), 3,32-3,36 (2H, м), 3,92 (3H, с),6,98 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,01-7,05 (2H, м), 7,07 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,18-7,24 (3H, м), 7,68 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,69-7,72 (2H, с),8,17 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,19 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 390 [M+H]+. |
| I-574 | исходное соединение: III-10<br>Стадия 1: 65%<br>Стадия 2: 90%<br>Стадия 3: 15% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,23 (3H, т, J=7,7 Гц), 2,65 (2H, кв, J=7,7 Гц), 6,64 (1H, д, J=2,2 Гц), 6,96 (1H, дд, J=1,2, 7,0 Гц), 7,05-7,10 (2H, м), 7,19-7,25 (3H, м), 7,66 (1H, дд, J=1,9, 9,0 Гц), 7,98 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,84-8,88 (2H, м). | ESI-MS m/z: 317 [M+H]+. |
| I-575 | исходное соединение: 5-Br-2-tBu-пиримидин<br>Стадия 1: 98%<br>Стадия 2: количественный<br>Стадия 3: 7%<br>Стадия 4: 64% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,42 (9H, с),3,77 (3H, с),6,71 (1H, д, J=10,5 Гц), 6,77 (1H, ддд, J=1,8, 8,2, 10,5 Гц), 7,15 (1H, ддд, J=1,8, 5,0, 8,2 Гц), 7,28 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,68 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,13 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,52 (2H, с). | ESI-MS m/z: 354 [M+H]+. |

[1018]

[Таблица 71]

| соединение | Исходное соединение выход | структурная формула | ЯМР | MS |
|---|---|---|---|---|
| I-576 | исходное соединение: IV-42 выход: 70% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,74 (3H, с),6,96-6,98 (1H, м), 7,03-7,07 (1H, м), 7,09-7,13 (3H, м), 7,20 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,32 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,36-7,40 (1H, м), 7,71 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 7,5 Гц). | ESI-MS m/z: 360 [M+H]+. |
| I-577 | исходное соединение: IV-79 выход: 41% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,60-6,61 (1H, м), 6,61 (1H, т, J=56,6 Гц), 6,91 (1H, дд, J=1,4, 6,9 Гц), 7,19-7,23 (4H, м), 7,47-7,50 (2H, м), 7,62 (1H, дд, J=1,4, 8,7 Гц), 7,94 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,02 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,30 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 338 [M+H]+. |
| I-578 | исходное соединение: I-338 выход: 22% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,82 (3H, с),4,63 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,39 (1H, т, J=5,5 Гц), 7,00 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,05-7,10 (2H, м), 7,29-7,43 (7H, м), 7,67 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,11 (1H, дд, J=1,9, 4,6 Гц), 8,19 (2H, с). | ESI-MS m/z: 385 [M+H]+. |
| I-579 | исходное соединение: I-191 Стадия 1: 60% Стадия 2: 67% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,39 (3H, с),3,12-3,18 (2H, м), 3,21-3,26 (2H, м), 3,78 (3H, с),6,72 (1H, дд, J= 2,3, 11,0 Гц), 6,76-6,81 (1H, м), 7,11-7,23 (5H, м), 7,26-7,31 (1H, м), 7,69 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,13 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,54 (2H, с). | ESI-MS m/z: 416 [M+H]+. |
| I-580 | исходное соединение: I-191 Стадия 1: 71% Стадия 2: 77% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 2,33 (3H, с),3,10-3,15 (2H, м), 3,25-3,29 (2H, м), 3,75 (3H, с),6,72 (1H, дд, J= 2,3, 11,0 Гц), 6,76-6,81 (1H, м), 7,00-7,20 (5H, м), 7,26-7,30 (1H, м), 7,69 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,13 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,52 (2H, с). | ESI-MS m/z: 416 [M+H]+. |
| I-581 | исходное соединение: I-399 выход: 38% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 3,26 (2H, т, J=7,8 Гц), 3,91 (3H, с),4,67 (2H, т, J=7,8 Гц), 6,98 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,01-7,04 (2H, м), 7,08 (1H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 7,16-7,19 (2H, м), 7,59 (2H, с),7,66 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J=2,3, 7,3 Гц), 8,17 (1H, дд, J=2,3, 5,0 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц). | ESI-MS m/z: 374 [M+H]+. |
| I-582 | исходное соединение: I-44 выход: 35% |  | 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 6,89 (1H, дд, J=1,4, 6,9 Гц), 7,20 (1H, дд, J=6,9, 8,7 Гц), 7,28 (1H, дд, J=5,0, 7,8 Гц), 7,62 (1H, дд, J=1,4, 8,7 Гц), 7,68-7,69 (2H, м), 7,77 (1H, д, J=3,7 Гц), 7,99 (1H, дд, J=1,8, 7,3 Гц), 8,30 (1H, дд, J=1,8, 5,0 Гц), 8,54 (1H, с). | ESI-MS m/z: 375 [M+H]+. |

[1019]

Экспериментальный пример 1: тест на оценку противогрибковой активности

Минимальную ингибирующую концентрацию (MIC) для трихофитона ментагрофитес и трихофитона красного измеряли следующим способом со ссылкой на руководство M38-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Справочный документ для способа измерения: национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам. Справочный способ для теста по определению чувствительности к противогрибковым лекарственным средствам способом разведения в жидкой питательной среде гифомицетов. Второе издание утвержденного стандарта M38-A2. Wayne, PA: национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам, 2008.

[1020]

Раствор испытуемого соединения: испытуемое соединение растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) при концентрации 2,5 мг/мл, получая базовый раствор. Базовый раствор подходящим образом разбавляли DMSO, получая серию 2-кратного разбавления. В качестве контрольных соединений применяли тербинафин и аморолфин.

Испытуемые штаммы: применяли трихофитон ментагрофитес SM-110 и трихофитон красный KD-1130.

Получение грибковой культуры, которую будут инокулировать: приведенный выше испытуемый штамм суспендировали в соляном растворе, содержащем 0,05% Tween 80, и грибок рода трихофитон получали при концентрации грибка 1×106 клетки/мл, применяя гемоцитомер. Затем, применяя RPMI 1640 среду, буферизованную MOPS (pH 7,0) в качестве испытуемой среды, культуру грибка рода трихофитон разбавляли 250-кратно (4×103 клетки/мл), получая культуру грибка для инокулирования.

Измерение МИК рода грибка стригущего лишая: RPMI 1640 среду, буферизованную MOPS (pH 7,0), распределяли по 100 мкл в указанные лунки 96 луночного планшета с U образным дном. Затем, добавляли раствор испытуемого соединения (2 мкл), смесь достаточно перемешивали смесителем для планшетов. Культуру грибка (100 мкл) инокулировали, и смесь культивировали при 35°C в течение 4 дней (конечная концентрация грибка: 2×103 клетки/мл). После культивирования, минимальную концентрацию лекарственного средства лунки, в которой визуально наблюдали ингибирующее рост действие не меньше чем 80% по сравнению с контрольным ростом, брали в качестве минимальной ингибирующей концентрации (MIC: мкг/мл).

Результаты показаны в таблицах 72-79.

Сокращения в таблицах обозначают следующий грибок и соединения.

T. menta.: трихофитон ментагрофитес

T. rubrum: трихофитон красный

TBF: тербинафин

AMF: аморолфин

[1021]

[Таблица 72]

| соединение | MIC (T. menta.) | MIC (T. rubrum) | | соединение | MIC (T. menta.) | MIC (T. rubrum) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I-1 | A | A | | I-42 | B | B |
| I-2 | A | A | | I-43 | B | B |
| I-3 | A | A | | I-44 | A | A |
| I-4 | A | A | | I-45 | C | B |
| I-5 | B | A | | I-47 | C | C |
| I-6 | A | A | | I-48 | C | B |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I-7 | A | A | | I-49 | C | C |
| I-8 | A | A | | I-50 | B | B |
| I-9 | B | A | | I-51 | A | A |
| I-10 | A | A | | I-52 | B | A |
| I-11 | A | A | | I-53 | B | A |
| I-12 | A | A | | I-54 | B | B |
| I-13 | A | A | | I-55 | B | B |
| I-14 | A | A | | I-56 | B | B |
| I-15 | B | B | | I-57 | B | B |
| I-16 | A | A | | I-59 | B | B |
| I-17 | B | B | | I-60 | B | B |
| I-19 | C | C | | I-61 | C | C |
| I-20 | C | B | | I-62 | C | B |
| I-21 | B | B | | I-63 | B | B |
| I-23 | A | A | | I-64 | A | A |
| I-24 | C | C | | I-65 | B | A |
| I-25 | B | B | | I-66 | C | B |
| I-26 | A | A | | I-67 | B | B |
| I-27 | B | B | | I-68 | C | C |
| I-28 | B | B | | I-69 | C | C |
| I-29 | A | A | | I-71 | C | C |
| I-30 | A | A | | I-72 | B | B |
| I-31 | A | A | | I-73 | A | A |
| I-32 | B | A | | I-74 | A | A |
| I-33 | C | C | | I-75 | A | A |
| I-34 | A | A | | I-76 | A | A |
| I-35 | A | A | | I-77 | A | A |
| I-36 | A | B | | I-78 | A | A |
| I-37 | B | B | | I-79 | B | C |
| I-38 | A | A | | I-80 | B | B |
| I-39 | A | B | | I-81 | A | A |
| I-40 | B | B | | I-82 | A | A |
| I-41 | A | A | | I-83 | A | A |
| | | | | I-84 | A | A |

[1022]

[Таблица 73]

| соединение | MIC (T. menta.) | MIC (T. rubrum) | | соединение | MIC (T. menta.) | MIC (T. rubrum) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I-85 | A | A | | I-126 | B | B |
| I-86 | B | B | | I-127 | C | C |
| I-87 | B | B | | I-128 | A | A |
| I-88 | A | A | | I-129 | A | A |
| I-89 | B | B | | I-130 | B | B |
| I-90 | B | B | | I-131 | B | B |
| I-91 | B | B | | I-132 | B | C |
| I-92 | B | B | | I-133 | C | C |
| I-93 | B | B | | I-134 | A | A |
| I-94 | A | A | | I-135 | A | A |
| I-95 | B | B | | I-136 | A | A |
| I-96 | A | A | | I-137 | A | A |
| I-97 | B | B | | I-138 | A | A |
| I-98 | B | B | | I-139 | C | C |
| I-99 | B | B | | I-140 | B | B |
| I-100 | A | A | | I-141 | C | C |
| I-101 | B | B | | I-142 | A | A |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I-102 | B | B | | I-143 | B | B |
| I-104 | B | B | | I-144 | A | A |
| I-105 | C | C | | I-145 | A | A |
| I-106 | C | C | | I-146 | B | C |
| I-107 | C | C | | I-147 | A | B |
| I-108 | A | B | | I-148 | B | B |
| I-109 | A | A | | I-149 | B | B |
| I-110 | A | B | | I-150 | A | A |
| I-111 | B | B | | I-151 | B | B |
| I-112 | B | B | | I-152 | B | B |
| I-113 | A | B | | I-153 | A | A |
| I-114 | B | B | | I-154 | B | B |
| I-115 | A | A | | I-155 | A | A |
| I-116 | A | A | | I-157 | A | A |
| I-117 | A | A | | I-158 | A | B |
| I-118 | A | A | | I-159 | A | B |
| I-119 | A | A | | I-160 | A | A |
| I-120 | A | A | | I-161 | A | A |
| I-121 | A | A | | I-162 | A | A |
| I-122 | A | A | | I-163 | A | A |
| I-123 | A | A | | I-165 | A | A |
| I-124 | B | B | | I-166 | A | A |
| I-125 | A | B | | I-167 | B | B |

[1023]
[Таблица 74]

| соединение | MIC (T. menta.) | MIC (T. rubrum) | | соединение | MIC (T. menta.) | MIC (T. rubrum) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I-168 | B | B | | I-211 | A | A |
| I-169 | B | B | | I-212 | A | A |
| I-170 | B | B | | I-213 | A | A |
| I-171 | A | A | | I-216 | A | A |
| I-173 | A | A | | I-217 | C | C |
| I-174 | A | A | | I-218 | A | A |
| I-175 | B | B | | I-219 | A | A |
| I-176 | A | A | | I-220 | A | A |
| I-177 | A | A | | I-221 | B | B |
| I-178 | A | A | | I-222 | A | A |
| I-179 | A | A | | I-223 | B | B |
| I-180 | A | A | | I-224 | A | A |
| I-181 | B | A | | I-225 | A | A |
| I-182 | A | A | | I-226 | A | A |
| I-183 | A | A | | I-227 | A | A |
| I-184 | A | A | | I-228 | A | A |
| I-185 | A | A | | I-229 | B | C |
| I-186 | A | A | | I-230 | B | B |
| I-187 | C | C | | I-231 | C | C |
| I-188 | A | A | | I-232 | B | B |
| I-189 | B | B | | I-233 | B | B |
| I-191 | B | B | | I-234 | A | A |
| I-192 | A | A | | I-235 | B | B |
| I-193 | A | A | | I-236 | C | C |
| I-194 | A | B | | I-237 | A | A |
| I-195 | B | B | | I-238 | B | B |
| I-196 | B | B | | I-239 | B | B |
| I-198 | B | B | | I-240 | A | A |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I-199 | A | A | | I-241 | A | A |
| I-200 | A | A | | I-242 | B | C |
| I-201 | A | A | | I-243 | B | B |
| I-202 | A | A | | I-244 | C | C |
| I-203 | A | A | | I-245 | A | A |
| I-204 | A | A | | I-246 | C | C |
| I-205 | A | A | | I-248 | C | C |
| I-206 | A | A | | I-249 | B | B |
| I-207 | A | A | | I-251 | C | C |
| I-208 | A | A | | I-252 | B | B |
| I-209 | A | A | | I-253 | A | A |
| I-210 | A | A | | I-254 | A | A |

[1024]

[Таблица 75]

| соединение | MIC (T. menta.) | MIC (T. rubrum) | | соединение | MIC (T. menta.) | MIC (T. rubrum) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I-255 | A | A | | I-296 | A | A |
| I-256 | A | A | | I-297 | A | A |
| I-258 | A | A | | I-298 | A | A |
| I-259 | B | B | | I-299 | A | A |
| I-260 | B | A | | I-300 | A | A |
| I-261 | A | A | | I-301 | A | A |
| I-262 | B | B | | I-302 | A | A |
| I-263 | A | A | | I-303 | A | A |
| I-264 | A | A | | I-304 | A | A |
| I-265 | B | B | | I-305 | A | A |
| I-266 | A | A | | I-306 | A | A |
| I-267 | A | A | | I-307 | A | A |
| I-268 | A | A | | I-308 | A | A |
| I-269 | A | A | | I-309 | B | A |
| I-270 | A | A | | I-310 | A | A |
| I-271 | A | A | | I-311 | B | B |
| I-272 | A | A | | I-312 | A | A |
| I-273 | A | A | | I-313 | A | A |
| I-274 | B | B | | I-314 | B | A |
| I-275 | B | B | | I-315 | A | A |
| I-276 | B | B | | I-316 | A | A |
| I-277 | A | A | | I-317 | A | A |
| I-278 | B | B | | I-318 | A | A |
| I-279 | B | B | | I-319 | A | A |
| I-280 | A | A | | I-320 | A | A |
| I-281 | A | A | | I-321 | A | A |
| I-282 | A | A | | I-322 | A | A |
| I-283 | A | A | | I-323 | A | A |
| I-284 | A | A | | I-324 | A | A |
| I-285 | A | A | | I-325 | A | A |
| I-286 | A | A | | I-326 | A | A |
| I-287 | B | B | | I-327 | A | A |
| I-288 | A | A | | I-328 | A | A |
| I-289 | A | A | | I-329 | A | A |
| I-290 | A | A | | I-330 | A | A |
| I-291 | A | A | | I-331 | A | A |
| I-292 | A | A | | I-332 | A | A |
| I-293 | C | C | | I-333 | A | A |
| I-294 | B | B | | I-334 | A | A |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I-295 | A | A | | I-335 | A | A |

[1025]
[Таблица 76]

| соединение | MIC (T. menta.) | MIC (T. rubrum) | | соединение | MIC (T. menta.) | MIC (T. rubrum) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I-336 | A | A | | I-350 | A | A |
| I-338 | B | B | | I-351 | B | B |
| I-339 | A | A | | I-353 | C | B |
| I-340 | A | A | | I-354 | A | B |
| I-341 | B | A | | I-355 | A | A |
| I-342 | B | B | | I-356 | A | A |
| I-343 | B | B | | I-357 | B | C |
| I-344 | A | A | | I-358 | A | A |
| I-345 | A | A | | I-359 | A | A |
| I-346 | C | C | | I-360 | A | A |
| I-347 | C | C | | TBF | A | A |
| I-348 | B | B | | AMF | A | A |
| I-349 | C | C | | | | |

MIC
A: ≤0,1 мкг/мл
B: 0,2-0,78 мкг/мл
C: 1,56-6,25 мкг/мл
[1026]
[Таблица 77]

| соединение | MIC (T. menta.) | MIC (T. rubrum) | | соединение | MIC (T. menta.) | MIC (T. rubrum) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I-361 | B | B | | I-419 | A | A |
| I-362 | A | A | | I-421 | A | A |
| I-363 | A | A | | I-422 | B | B |
| I-365 | A | B | | I-423 | A | A |
| I-366 | A | A | | I-424 | B | A |
| I-367 | A | A | | I-425 | A | A |
| I-368 | A | A | | I-426 | A | A |
| I-369 | A | A | | I-428 | A | A |
| I-370 | A | A | | I-429 | A | A |
| I-371 | A | A | | I-430 | A | A |
| I-374 | A | A | | I-431 | A | A |
| I-375 | A | A | | I-432 | A | A |
| I-377 | A | A | | I-433 | A | A |
| I-378 | A | A | | I-434 | B | C |
| I-379 | A | A | | I-435 | B | B |
| I-380 | A | A | | I-436 | A | A |
| I-381 | A | A | | I-439 | B | B |
| I-384 | A | A | | I-440 | A | A |
| I-386 | A | A | | I-441 | A | A |
| I-387 | A | A | | I-442 | A | A |
| I-388 | A | A | | I-443 | A | A |
| I-390 | A | A | | I-444 | A | A |
| I-392 | A | A | | I-445 | A | A |
| I-394 | A | A | | I-446 | A | A |
| I-396 | A | A | | I-447 | A | A |
| I-397 | A | A | | I-448 | A | A |
| I-398 | A | A | | I-449 | A | A |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I-400 | A | A | | I-450 | A | A |
| I-401 | A | A | | I-451 | A | A |
| I-404 | A | A | | I-452 | A | A |
| I-407 | A | A | | I-453 | A | A |
| I-408 | A | A | | I-454 | A | A |
| I-409 | A | A | | I-455 | A | A |
| I-411 | A | A | | I-456 | A | A |
| I-412 | A | A | | I-457 | A | A |
| I-413 | A | A | | I-458 | A | A |
| I-414 | A | A | | I-459 | A | A |
| I-415 | A | A | | I-460 | A | A |
| I-416 | A | A | | I-461 | A | A |
| I-418 | A | A | | I-462 | A | A |

[1027]
[Таблица 78]

| соединение | MIC (T. menta.) | MIC (T. rubrum) | | соединение | MIC (T. menta.) | MIC (T. rubrum) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I-463 | A | A | | I-503 | A | A |
| I-464 | A | A | | I-504 | A | A |
| I-465 | A | A | | I-505 | A | A |
| I-466 | B | B | | I-506 | A | A |
| I-467 | B | B | | I-507 | A | A |
| I-468 | A | A | | I-508 | A | A |
| I-469 | A | A | | I-509 | A | A |
| I-470 | A | A | | I-510 | A | A |
| I-471 | A | A | | I-511 | A | A |
| I-472 | A | A | | I-512 | A | A |
| I-473 | A | A | | I-513 | A | A |
| I-474 | A | A | | I-514 | A | A |
| I-475 | A | A | | I-515 | A | A |
| I-476 | A | A | | I-516 | A | A |
| I-477 | A | A | | I-517 | A | A |
| I-478 | A | A | | I-518 | A | A |
| I-479 | A | A | | I-519 | A | A |
| I-480 | A | A | | I-520 | A | A |
| I-481 | A | A | | I-521 | A | A |
| I-482 | A | A | | I-522 | A | A |
| I-483 | A | A | | I-523 | A | A |
| I-484 | A | A | | I-524 | A | A |
| I-485 | A | A | | I-525 | A | A |
| I-486 | A | A | | I-526 | A | A |
| I-487 | A | A | | I-527 | A | A |
| I-488 | A | A | | I-528 | A | A |
| I-489 | A | A | | I-529 | A | A |
| I-490 | A | A | | I-530 | A | A |
| I-491 | A | A | | I-531 | A | A |
| I-492 | A | A | | I-532 | A | A |
| I-493 | A | A | | I-533 | A | A |
| I-494 | A | A | | I-534 | A | A |
| I-495 | A | A | | I-535 | A | A |
| I-496 | A | A | | I-536 | A | A |
| I-497 | A | A | | I-537 | A | A |
| I-498 | A | A | | I-538 | A | A |
| I-499 | A | A | | I-539 | A | A |
| I-500 | A | A | | I-540 | A | A |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I-501 | A | A | | I-541 | A | A |
| I-502 | A | A | | I-542 | A | A |

[1028]

[Таблица 79]

| соединение | MIC (T. menta.) | MIC (T. rubrum) |
|---|---|---|
| I-543 | A | A |
| I-544 | A | A |
| I-545 | A | A |
| I-546 | A | A |
| I-547 | A | A |
| I-548 | A | A |
| I-549 | A | A |
| I-550 | A | A |
| I-551 | A | A |
| I-552 | A | A |
| I-553 | A | A |
| I-554 | A | A |
| I-555 | B | A |
| I-556 | A | A |
| I-557 | A | A |
| I-558 | A | A |
| I-559 | A | A |
| I-560 | A | A |
| I-561 | A | A |
| I-562 | A | A |
| I-563 | A | A |
| I-564 | A | A |
| I-565 | A | A |
| I-566 | A | A |
| I-567 | A | A |
| I-568 | A | A |
| I-569 | A | A |
| I-570 | A | A |
| I-571 | A | B |
| I-572 | A | A |
| I-573 | A | A |
| I-574 | A | A |
| I-575 | A | A |
| I-576 | A | A |
| I-577 | A | A |
| I-578 | A | A |
| I-579 | A | A |
| I-580 | A | A |
| I-581 | A | A |
| I-582 | A | A |

[1029]

Экспериментальный пример 2: испытание на ногтевую проницаемость

Проницаемость через ноготь человека измеряли способом, показанным ниже, применяя диффузионную ячейку Франца.

Испытуемый препарат: испытуемое соединение растворяли в смеси пропиленгликоль: этанол (1:4) при концентрации 5%, получая испытуемый препарат. В качестве контрольных соединений применяли тербинафин и аморолфин.

(1) ноготь человека (толщина 300-500 мкм) фиксировали, применяя зажим для ногтя для диффузионной ячейки Франца, и устанавливали на диффузионную ячейку Франца.

(2) принимающую камеру диффузионной ячейки Франца заполняли фосфатным буфером и помещали в термостатическую камеру при 32°C.

(3) испытуемый препарат наносили на приведенный выше ноготь человека при 61 мкл/мм$^2$, после чего принимающий раствор собирали в течение дней, и концентрацию испытуемого соединения в приемнике измеряли способом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LC/MS/MS). Общую степень проникновения лекарственного средства (мкг/см$^2$) рассчитывали из измеренной концентрации лекарственного средства в приемнике. Общую степень проникновения лекарственного средства относительно времени после начала испытания наносили на график, и угол наклона при конечных 4 точках принимали за плотность потока (мкг/см$^2$/день).

Результаты показаны в таблице 80.

Сокращения в таблице обозначают следующие соединения.

TBF: тербинафин

AMF: аморолфин

[1030]

[Таблица 80]

| соединение | ногтевая проницаемость (мкг/см$^2$/день) | | соединение | ногтевая проницаемость (мкг/см$^2$/день) |
|---|---|---|---|---|
| I-1 | B | | I-252 | A |
| I-12 | B | | I-253 | B |
| I-26 | B | | I-261 | B |
| I-28 | A | | I-295 | B |
| I-35 | B | | I-297 | B |
| I-44 | B | | I-310 | B |
| I-68 | B | | I-311 | B |
| I-73 | C | | I-312 | B |
| I-79 | B | | I-324 | B |
| I-81 | B | | I-330 | C |
| I-84 | B | | I-335 | C |
| I-90 | A | | I-336 | C |
| I-96 | B | | I-343 | A |
| I-100 | B | | I-346 | B |
| I-110 | B | | I-348 | B |
| I-115 | B | | I-349 | A |
| I-120 | B | | I-350 | B |
| I-121 | C | | I-351 | B |
| I-145 | B | | I-354 | B |
| I-161 | B | | I-355 | B |
| I-168 | B | | I-356 | B |
| I-179 | B | | I-357 | A |
| I-192 | B | | I-358 | B |
| I-206 | B | | I-359 | B |
| I-210 | B | | I-360 | B |
| I-216 | B | | TBF | D |
| I-219 | B | | AMF | D |
| I-237 | B | | | |

ногтевая проницаемость

A: ≥0,1

B: 0,01-меньше чем 0,1

C: 0,001-меньше чем 0,01

D: <0,001

Промышленная применимость

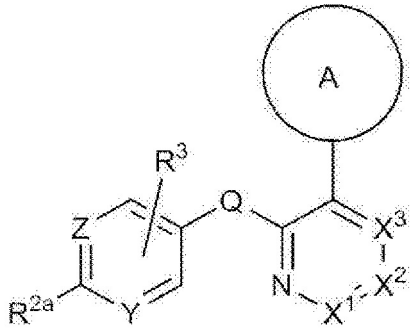
[1031]

Биарильное производное (I) или его соль настоящего изобретения обладают превосходной противогрибковой активностью относительно болезнетворных микроорганизмов поверхностного микоза, и противогрибковое средство, содержащее их в качестве активного ингредиента, является пригодным для лечения или профилактики инфекций, вызванных грибком у млекопитающих, включая человека.

Данная заявка основана на патентной заявке No. 2015-185966, поданной в Японии (дата подачи: 18 сентября 2015), содержание которой включено в настоящее изобретение с помощью ссылки во всей своей полноте.

## (57) Формула изобретения

1. Биарильное производное, представленное формулой (I), или его фармакологически приемлемая соль:




(I),

где Q представляет собой O,

$X^1$ и $X^3$ представляют собой CH,

$X_2$ представляет собой $CR^1$ или N,

Y представляет собой CH или N,

Z представляет собой $CR^{2b}$ или N,

$R^1$ представляет собой атом водорода, атом галогена или $C_1$-$C_6$ алкильную группу,

каждый из $R^{2a}$ и $R^{2b}$ независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, $C_1$-$C_6$ алкильную группу,

$C_1$-$C_6$ алкильную группу, замещенную $OR^g$, где $R^g$ представляет собой $C_1$-$C_6$ алкильную группу, $C_1$-$C_6$ алкилкарбонильную группу или $-CONR^jR^k$, где каждый из $R^j$ и $R^k$ независимо представляет собой -$C_1$-$C_6$ алкильную группу,

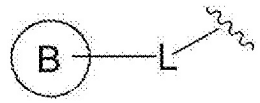
$C_1$-$C_6$ алкильную группу, замещенную $C_1$-$C_6$ алкоксикарбонильной группой, $C_1$-$C_6$ галогеналкильную группу, $C_1$-$C_6$ галогеналкильную группу, замещенную гетероциклоалкильной группой, представляющей собой морфолин, $C_1$-$C_6$ галогеналкильную группу, замещенную $-NR^hR^i$, где $R^h$ представляет собой $C_1$-$C_6$ алкильную группу и $R^i$ представляет собой атом водорода, $C_1$-$C_6$ алкильную группу, $C_1$-$C_6$алкоксигруппу, $C_1$-$C_6$ алкилкарбонильную группу или $C_1$-$C_6$ алкоксикарбонильную

группу,

$C_1$-$C_6$ алкоксигруппу, $C_1$-$C_6$ алкоксигруппу, замещенную $C_1$-$C_6$алкоксикарбонильной группой, $C_1$-$C_6$ галогеналкоксигруппу, $C_1$-$C_4$ алкокси-$C_1$-$C_4$ алкильную группу, $C_1$-$C_4$ алкокси-$C_1$-$C_4$ галогеналкильную группу, $C_1$-$C_4$ алкокси-$C_1$-$C_4$галогеналкильную группу, замещенную $C_1$-$C_4$ алкоксигруппой, $C_1$-$C_6$алкилкарбонильную группу, $C_1$-$C_6$ алкоксикарбонильную группу, $C_3$-$C_7$ циклоалкильную группу, $C_3$-$C_7$ циклоалкильную группу, замещенную $C_1$-$C_6$ алкильной группой, $C_3$-$C_7$ циклоалкильную группу, замещенную $C_1$-$C_4$алкокси-$C_1$-$C_4$ алкильной группой, гетероциклоалкильную группу, представляющую собой морфолин, $C_2$-$C_6$ алкенильную группу, $C_2$-$C_6$ алкенил-$C_1$-$C_6$ алкильную группу, $C_2$-$C_6$ алкинильную группу, $C_2$-$C_6$ алкинилоксигруппу, $C_2$-$C_6$ алкинилокси-$C_1$-$C_4$-галогеналкильную группу, $C_1$-$C_6$ алкилтиогруппу, $C_2$-$C_6$ галогеналкилтиогруппу, пентафторсульфанильную группу,

-$NR^aR^b$, где каждый $R^a$ и $R^b$ независимо представляет собой $C_1$-$C_6$ алкильную группу, $C_1$-$C_6$ алкильную группу, замещенную цианогруппой, $C_1$-$C_6$ алкильную группу, замещенную $C_1$-$C_4$ алкоксигруппой, $C_1$-$C_6$ алкильную группу, замещенную $C_1$-$C_6$ алкоксикарбонильной группой, $C_1$-$C_6$ алкильную группу, замещенную $C_3$-$C_7$ циклоалкильной группой, $C_1$-$C_6$ алкильную группу, замещенную $C_2$-$C_6$ алкенильной группой или $C_1$-$C_6$ алкильную группу, замещенную $C_2$-$C_6$ алкинильной группой,

группу, представленную формулой (I-A)




(I-A) ,

где L представляет собой одинарную связь, -$(CH_2)_p$-, -O$(CH_2)_p$-, -$(CH_2)_p$O-, -$(CH_2)_p$O$(CH_2)_q$-, -$NR^c(CH_2)_p$- или -$(CH_2)_pNR^c$, где каждый из двух атомов водорода $(CH_2)_p$ и $(CH_2)_q$ необязательно замещен атомом галогена,

p равен 1 или 2,

q равен 1 или 2,

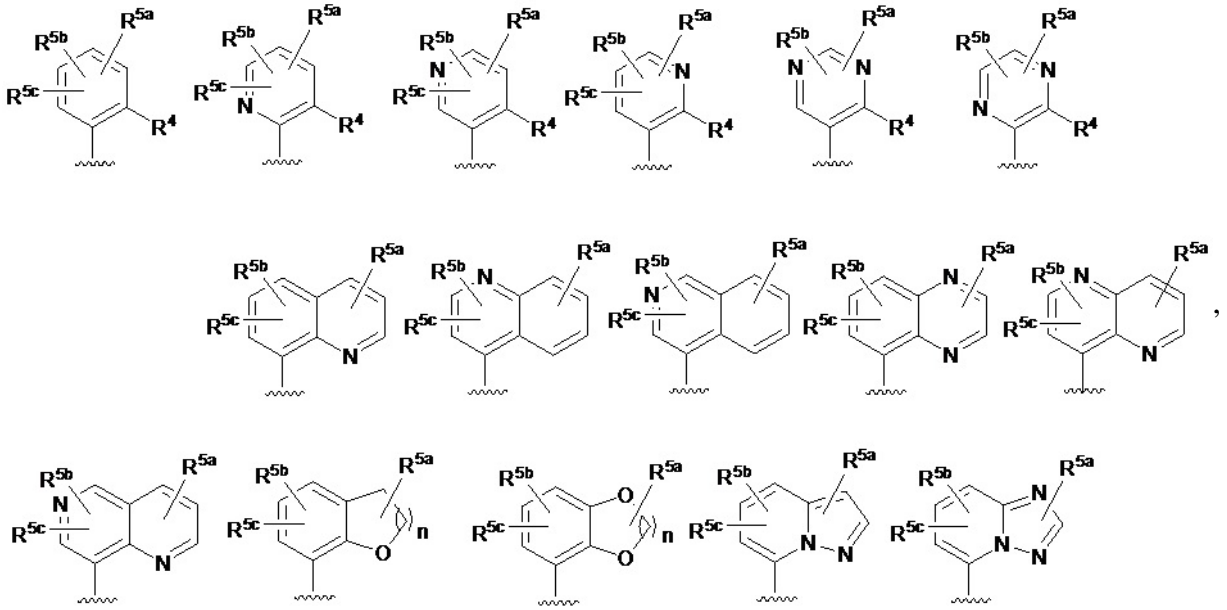
$R^c$ представляет собой атом водорода или метильную группу, и

кольцо B представляет собой фенил, имидазолил, триазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, оксадиазолил, пиридил или пиримидинил, соответственно, необязательно замещенный $C_1$-$C_4$ алкильной группой, при условии, что $R^{2a}$ и $R^{2b}$ одновременно не являются атомами водорода, или,

когда Z представляет собой $CR^{2b}$, $R^{2a}$ и $R^{2b}$ могут образовывать –$(CH_2)_r$-, где r равен 3, 4 или 5, необязательно замещенный атомом галогена, гидроксильной группой или оксогруппой, и

$R^3$ представляет собой атом водорода, атом галогена, $C_1$-$C_6$ алкильную группу или $C_1$-$C_6$ галогеналкильную группу,

кольцо A выбирают из группы, состоящей из следующих формул:

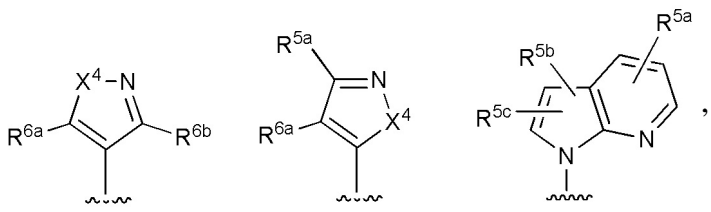


где n равен 1 или 2,

$R^4$ представляет собой атом галогена, цианогруппу, гидроксильную группу, $C_1$-$C_6$ алкильную группу, $C_1$-$C_6$ галогеналкильную группу, $C_3$-$C_7$ циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, представляющую собой пирролидинил, гетероциклоалкилоксигруппу, представляющую собой тетрагидропиранилокси, 5-членную кольцевую гетероарильную группу, представляющую собой имидазол или пиразол, $C_1$-$C_6$ алкоксигруппу, $C_1$-$C_6$ галогеналкоксигруппу, $C_2$-$C_6$ алкинильную группу, $C_2$-$C_6$ алкинил-$C_1$-$C_6$ алкоксигруппу, $C_1$-$C_6$ алкилтиогруппу, нитрогруппу, формильную группу, $C_1$-$C_6$ алкилкарбонильную группу, $C_1$-$C_6$алкоксикарбонильную группу или $-NR^dR^e$, где каждый из $R^d$ и $R^e$ независимо представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_6$ алкильную группу, и

каждый из $R^{5a}$, $R^{5b}$ и $R^{5c}$ независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, $C_1$-$C_6$ алкильную группу, $C_1$-$C_6$ алкоксигруппу, $C_1$-$C_6$ галогеналкильную группу, $C_1$-$C_6$ алкилкарбонильную группу или $C_1$-$C_6$ алкоксикарбонильную группу, или

кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

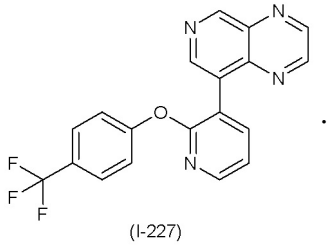


где $X^4$ представляет собой $NR^f$, где $R^f$ представляет собой $C_1$-$C_6$ алкильную группу, O или S,

каждый из $R^{5a}$, $R^{5b}$ и $R^{5c}$ независимо представляет собой атом водорода и

каждый из $R^{6a}$ и $R^{6b}$ независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, $C_1$-$C_6$ алкильную группу или $C_1$-$C_6$ алкоксигруппу,

или соединение (I-227), представленное следующей формулой, или его фармакологически приемлемая соль:

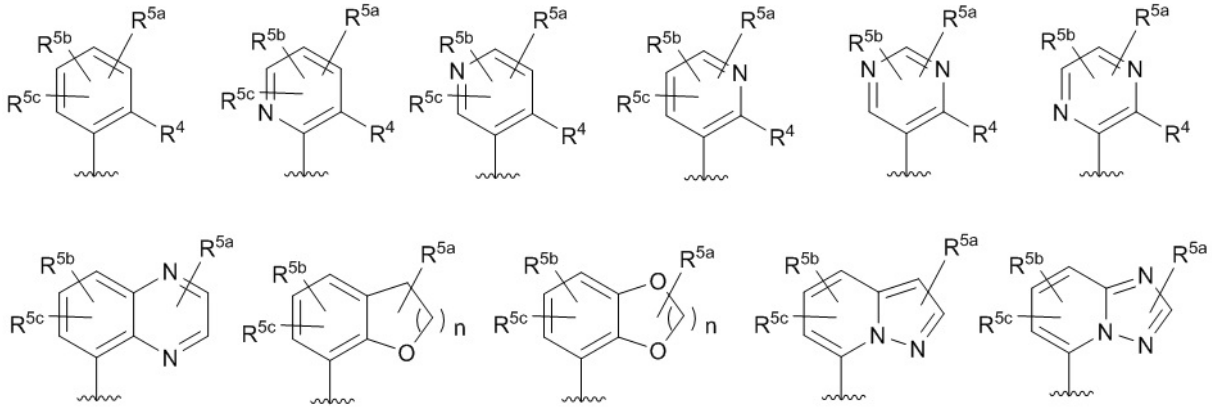


(I-227)

2. Биарильное производное по п.1 или его фармакологически приемлемая соль, где в приведенной выше формуле (I) $R^1$ представляет собой атом водорода или атом галогена.

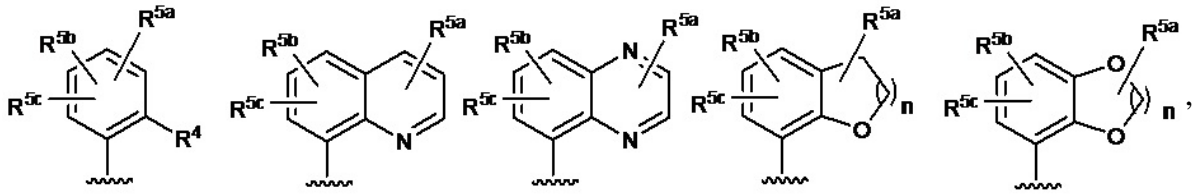
3. Биарильное производное по любому из пп.1, 2 или его фармакологически приемлемая соль, где в приведенной выше формуле (I) $X^2$ представляет собой CH или N.

4. Биарильное производное по любому из пп.1-3 или его фармакологически приемлемая соль, где в приведенной выше формуле (I) кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:



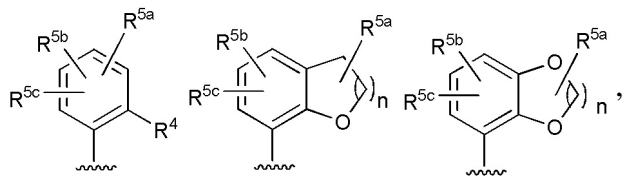
где n, $R^4$, $R^{5a}$, $R^{5b}$ и $R^{5c}$ имеют значения, определенные в п.1.

5. Биарильное производное по любому из пп.1-3 или его фармакологически приемлемая соль, где в приведенной выше формуле (I) кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:



где $R^4$, $R^{5a}$, $R^{5b}$, $R^{5c}$ и n имеют значения, определенные в п.1.

6. Биарильное производное по любому из пп.1-3 или его фармакологически приемлемая соль, где в приведенной выше формуле (I) кольцо A представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:



где $R^4$, $R^{5a}$, $R^{5b}$, $R^{5c}$ и n имеют значения, определенные в п.1.

7. Биарильное производное по любому из пп.1-6 или его фармакологически приемлемая соль, где $R^4$ представляет собой атом галогена, цианогруппу, $C_1$-$C_6$ алкильную группу, $C_1$-$C_6$ галогеналкильную группу, $C_3$-$C_7$ циклоалкильную группу, $C_1$-$C_6$ алкоксигруппу, $C_1$-$C_6$ галогеналкоксигруппу, этинильную группу или $C_1$-$C_6$ алкилтиогруппу.

8. Биарильное производное по любому из пп.1-7 или его фармакологически приемлемая соль, где $R^4$ представляет собой атом галогена, $C_1$-$C_4$ алкильную группу, $C_1$-$C_4$ галогеналкильную группу, циклопропильную группу, $C_1$-$C_4$ алкоксигруппу или $C_1$-$C_4$ галогеналкоксигруппу.

9. Биарильное производное по любому из пп.1-8 или его фармакологически приемлемая соль, где в приведенной выше формуле (I):

$R^{2a}$ представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, $C_1$-$C_6$ алкильную группу,

$C_1$-$C_6$ алкильную группу, замещенную -$OR^g$, где $R^g$ представляет собой $C_1$-$C_6$ алкильную группу, $C_1$-$C_6$ алкилкарбонильную группу или -$CONR^jR^k$, где каждый из $R^j$ и $R^k$ независимо представляет собой $C_1$-$C_6$ алкильную группу,

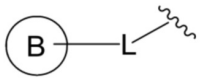
$C_1$-$C_6$ алкильную группу, замещенную $C_1$-$C_6$ алкоксикарбонильной группой, $C_1$-$C_6$ галогеналкильную группу, $C_1$-$C_6$ галогеналкильную группу, замещенную гетероциклоалкильной группой, представляющей собой морфолин,

$C_1$-$C_6$ галогеналкильную группу, замещенную -$NR^hR^i$, где $R^h$ представляет собой $C_1$-$C_6$ алкильную группу и $R^i$ представляет собой атом водорода, $C_1$-$C_6$ алкильную группу или $C_1$-$C_6$ алкилкарбонильную группу,

$C_1$-$C_6$ алкоксигруппу, $C_1$-$C_6$ алкоксигруппу, замещенную $C_1$-$C_6$ алкоксикарбонильной группой, $C_1$-$C_6$ галогеналкоксигруппу, $C_1$-$C_4$ алкокси-$C_1$-$C_4$ алкильную группу, $C_1$-$C_4$ алкокси-$C_1$-$C_4$ галогеналкильную группу, $C_1$-$C_4$ алкокси-$C_1$-$C_4$ галогеналкильную группу, замещенную $C_1$-$C_4$ алкоксигруппой, $C_1$-$C_6$ алкилкарбонильную группу, $C_1$-$C_6$ алкоксикарбонильную группу, $C_3$-$C_7$ циклоалкильную группу, $C_3$-$C_7$ циклоалкильную группу, замещенную $C_1$-$C_6$-алкильной группой, $C_3$-$C_7$-циклоалкильную группу, замещенную $C_1$-$C_4$-алкокси-$C_1$-$C_4$-алкильной группой, гетероциклоалкильную группу, представляющую собой морфолин, $C_2$-$C_6$-алкенильную группу, $C_2$-$C_6$-алкинильную группу, $C_2$-$C_6$ алкинилоксигруппу, $C_1$-$C_6$ алкилтиогруппу, $C_1$-$C_6$ галогеналкилтиогруппу, пентафторсульфанильную группу,

-$NR^aR^b$, где каждый из $R^a$ и $R^b$ независимо представляет собой $C_1$-$C_6$ алкильную группу, $C_1$-$C_6$ алкильную группу, замещенную цианогруппой, $C_1$-$C_6$ алкильную группу, замещенную $C_1$-$C_4$ алкоксигруппой, $C_1$-$C_6$ алкильную группу, замещенную $C_1$-$C_6$ алкоксикарбонильной группой или $C_1$-$C_6$ алкильную группу, замещенную $C_2$-$C_6$ алкенильной группой, или

группу, представленную формулой (I-A)



(I-A),

где L представляет собой одинарную связь, $-(CH_2)_p-$, $-O(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pO-$, $-NR^c(CH_2)_p-$ или $-(CH_2)_pNR^c-$, где два атома водорода $(CH_2)_p$ необязательно замещены атомом галогена,

p равен 1 или 2,

$R^c$ представляет собой атом водорода или метильную группу, и

кольцо B представляет собой фенил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, тиазолил или оксадиазолил, и

$R^{2b}$ представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, $C_1$-$C_6$ алкильную группу, $C_1$-$C_6$ алкоксигруппу или $C_1$-$C_6$ галогеналкоксигруппу, при условии, что $R^{2a}$ и $R^{2b}$ одновременно не являются атомами водорода, или,

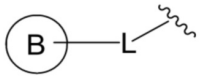
когда Z представляет собой $CR^{2b}$, $R^{2a}$ и $R^{2b}$ могут образовывать $-(CH_2)_r-$, где r равен 3, 4 или 5), необязательно замещенный атомом галогена, гидроксильной группой или оксогруппой.

10. Биарильное производное по любому из пп.1-9 или его фармакологически приемлемая соль, где в приведенной выше формуле (I):

$R^{2a}$ представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, $C_1$-$C_6$ алкильную группу, $C_1$-$C_6$ галогеналкильную группу, $C_1$-$C_6$ алкоксигруппу, $C_1$-$C_6$ галогеналкоксигруппу, $C_1$-$C_4$ алкокси-$C_1$-$C_4$-алкильную группу, $C_1$-$C_4$-алкокси-$C_1$-$C_4$ -галогеналкильную группу, $C_1$-$C_6$-алкилкарбонильную группу, $C_1$-$C_6$ -алкоксикарбонильную группу, $C_3$-$C_7$-циклоалкильную группу,

$-NR^aR^b$, где каждый из $R^a$ и $R^b$ независимо представляет собой $C_1$-$C_6$ алкильную группу, $C_1$-$C_6$ алкильную группу, замещенную $C_1$-$C_4$ алкоксигруппой или $C_1$-$C_6$ алкильную группу, замещенную $C_1$-$C_6$ алкоксикарбонильной группой, или

группу, представленную формулой (IA)



(I-A),

где L представляет собой одинарную связь, $-(CH_2)_p-$, $-O(CH_2)_p-$ или $-(CH_2)_pO-$, где два атома водорода $(CH_2)_p$ необязательно замещены атомом галогена,

p равен 1 или 2, и

кольцо B представляет собой фенил или пиразолил, и

$R^{2b}$ представляет собой атом водорода, атом галогена или метильную группу, при условии, что $R^{2a}$ и $R^{2b}$ одновременно не являются атомами водорода, или,

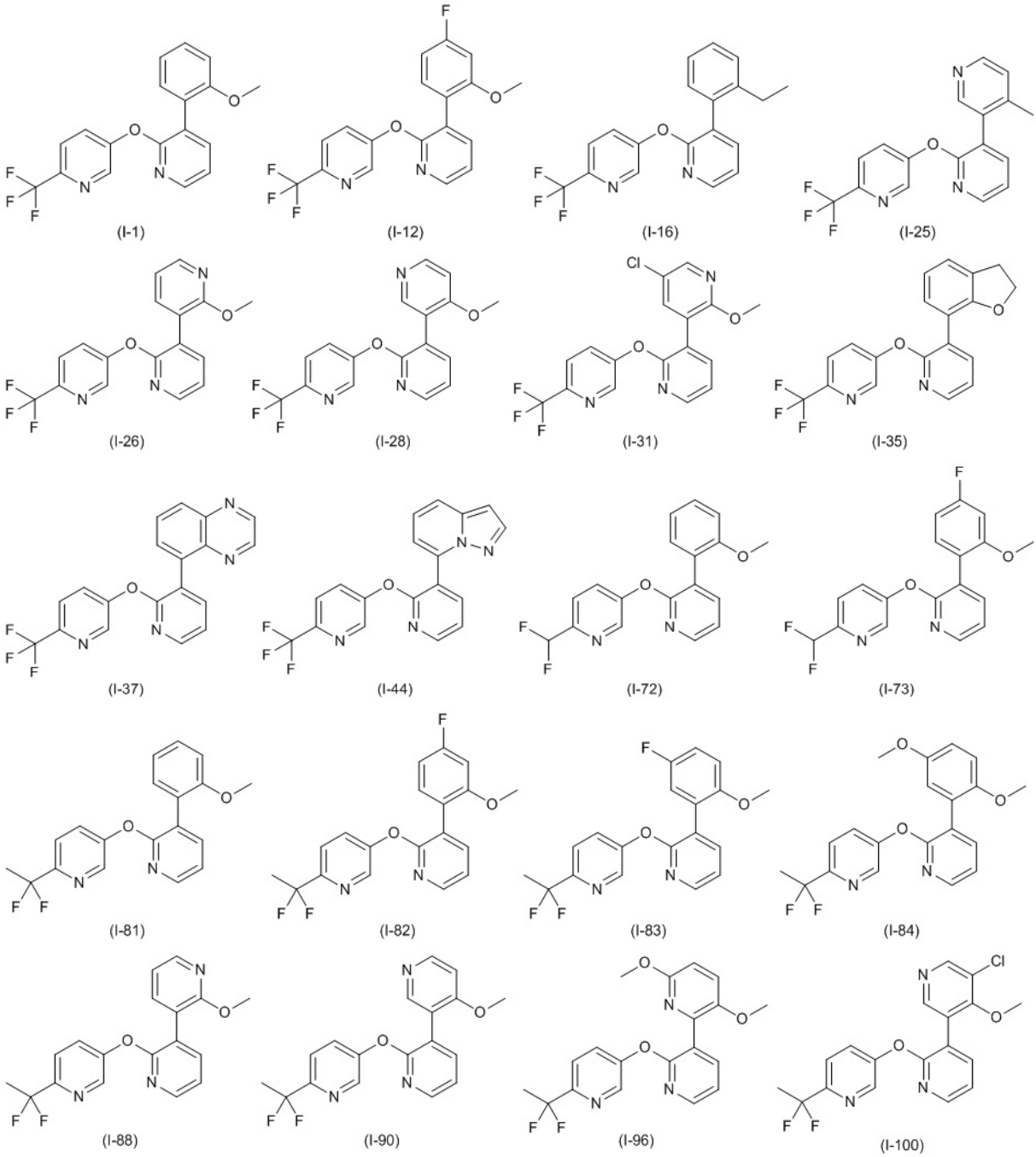
когда Z представляет собой $CR^{2b}$, $R^{2a}$ и $R^{2b}$ образуют - $(CH_2)_r-$, где r равен 3 или 4.

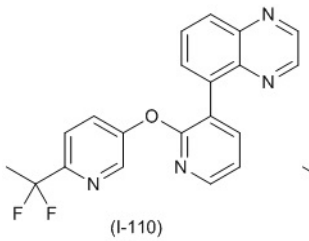
11. Биарильное производное по любому из пп.1-8 или его фармакологически приемлемая соль, где в приведенной выше формуле (I), когда Z представляет собой $CR^{2b}$, каждый $R^{2a}$ и $R^{2b}$ независимо представляет собой атом водорода, $C_1$-$C_4$ алкильную группу, $C_1$-$C_4$ галогеналкильную группу, $C_1$-$C_4$ алкоксигруппу, $C_1$-$C_4$

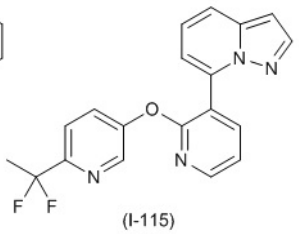
галогеналкоксигруппу, $C_1$-$C_4$ алкокси-$C_1$-$C_4$ алкильную группу, $C_1$-$C_4$ алкокси-$C_1$-$C_4$ галогеналкильную группу или $C_3$-$C_7$ циклоалкильную группу, при условии, что $R^{2a}$ и $R^{2b}$ одновременно не являются атомами водорода.

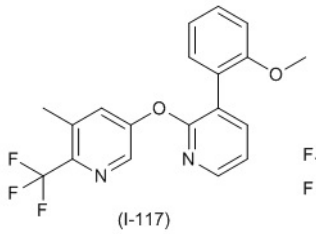
12. Биарильное производное по любому из пп. 9 и 11 или его фармакологически приемлемая соль, где в приведенной выше формуле (I), когда Z представляет собой $CR^{2b}$, $R^{2b}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$ алкильную группу, при условии, что $R^{2a}$ и $R^{2b}$ одновременно не являются атомами водорода.

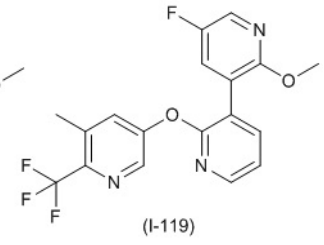
13. Биарильное производное по п.1 или его фармакологически приемлемая соль, где соединение, представленное приведенной выше формулой (I), представляет собой любое из:

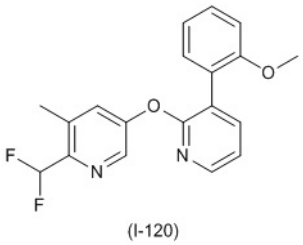


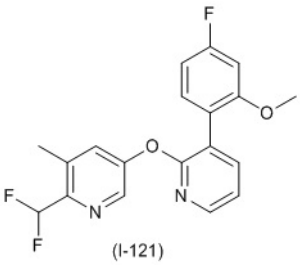

(I-110)

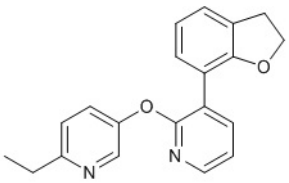

(I-115)

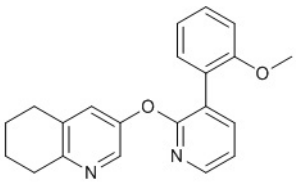

(I-117)

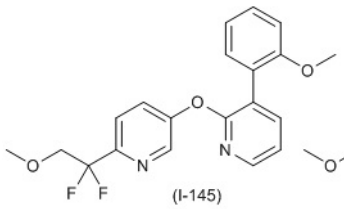

(I-119)

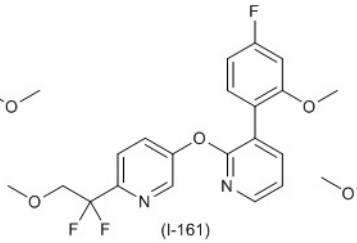

(I-120)

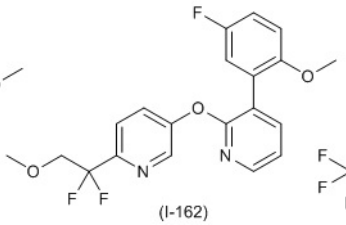

(I-121)

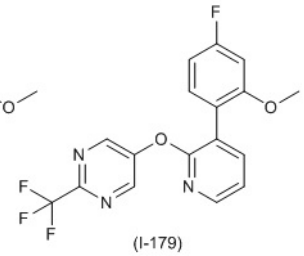

(I-125)

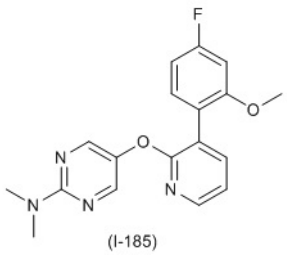

(I-134)

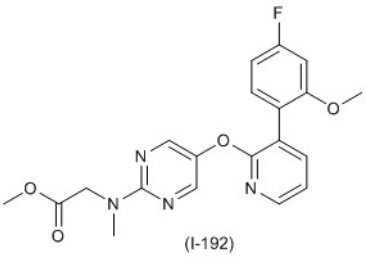

(I-145)

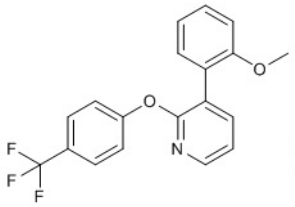

(I-161)

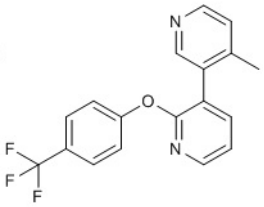

(I-162)

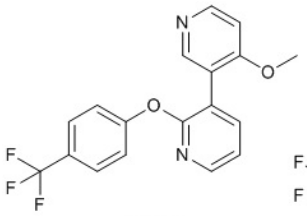

(I-179)

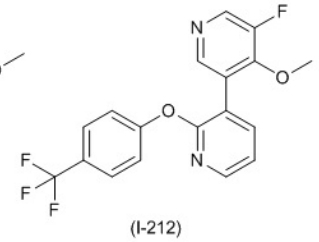

(I-185)

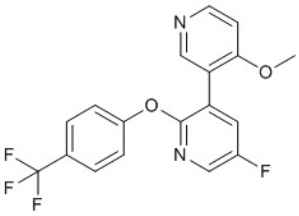

(I-192)

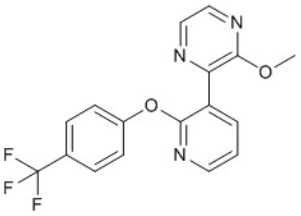

(I-201)

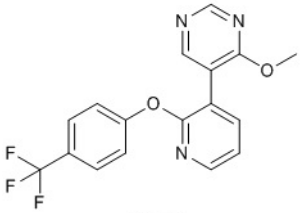

(I-206)

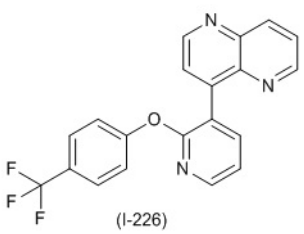

(I-210)

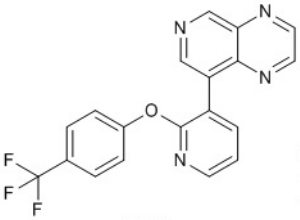

(I-212)

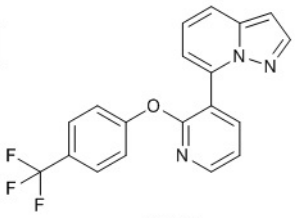

(I-216)

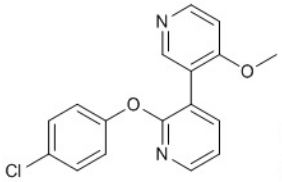

(I-218)

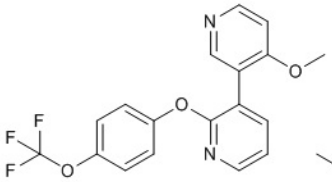

(I-219)

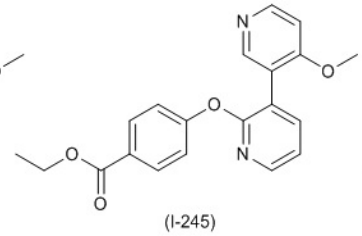

(I-226)

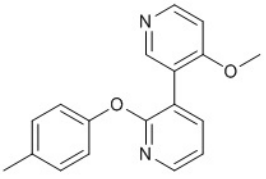

(I-227)

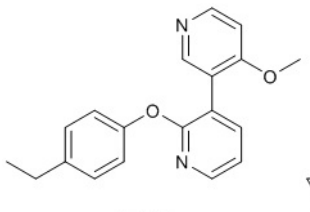

(I-228)

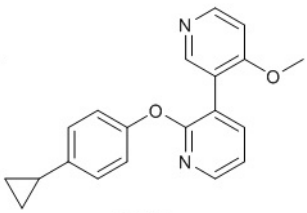

(I-235)

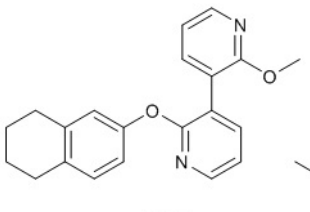

(I-237)

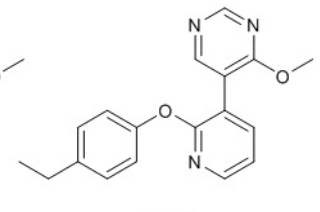

(I-245)

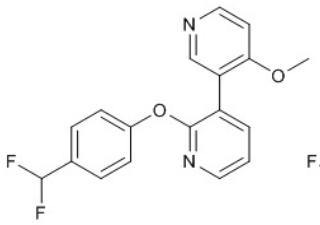

(I-252)

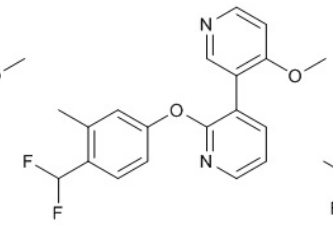

(I-253)

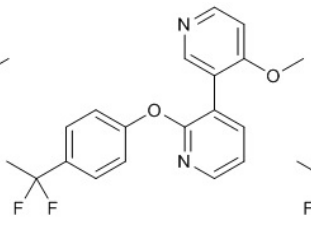

(I-261)

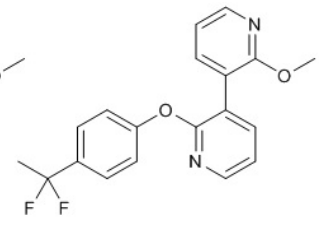

(I-269)

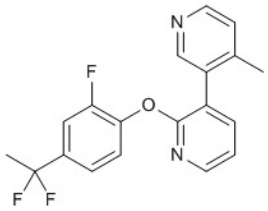

(I-282)

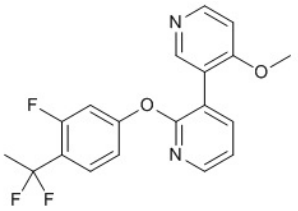

(I-294)

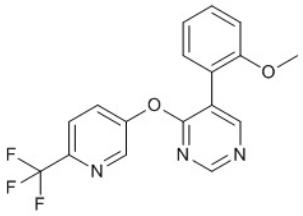

(I-295)

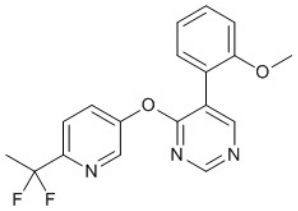

(I-297)

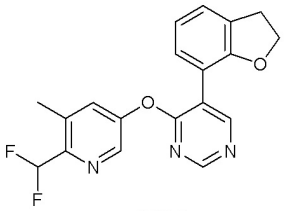

(I-298)

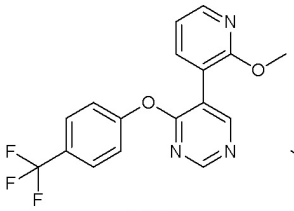

(I-303)

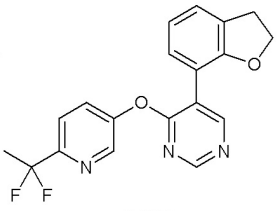

(I-304)

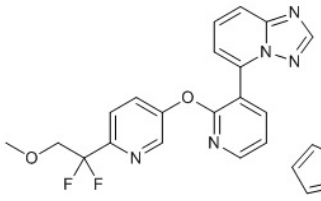

(I-310)

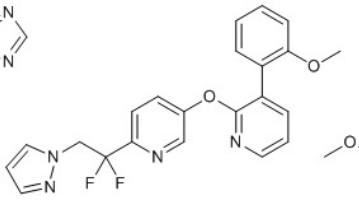

(I-312)

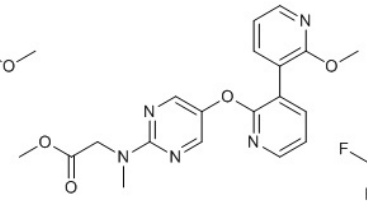

(I-324)

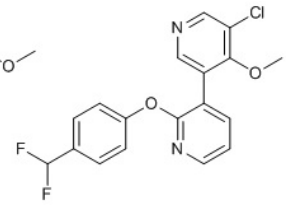

(I-330)

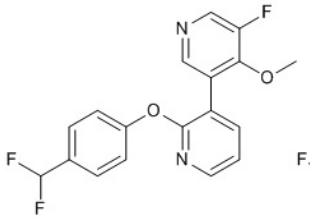

(I-335)

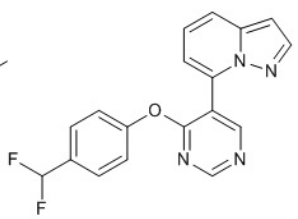

(I-343)

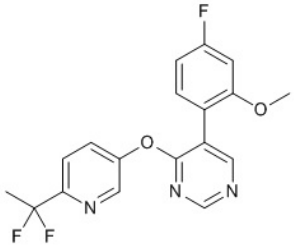

(I-350)

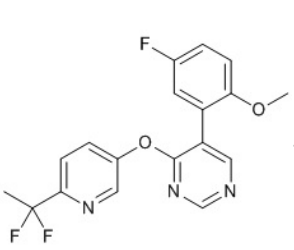

(I-354)


(I-355)


(I-356)


(I-358)


(I-359)


(I-360)

14. Лекарственное средство, обладающее противогрибковой активностью, содержащее эффективное количество биарильного производного по любому из пп.1-13 или его фармакологически приемлемой соли.

15. Противогрибковое средство, содержащее эффективное количество биарильного производного по любому из пп.1-13 или его фармакологически приемлемой соли в качестве активного ингредиента и фармакологически приемлемый жидкий или твердый носитель.

16. Терапевтический агент для лечения поверхностного микоза, содержащий эффективное количество биарильного производного по любому из пп.1-13 или его

фармакологически приемлемой соли в качестве активного ингредиента и фармакологически приемлемый жидкий или твердый носитель.

17. Терапевтический агент для лечения дерматофитного онихомикоза, содержащий эффективное количество биарильного производного по любому из пп.1-13 или его фармакологически приемлемой соли в качестве активного ингредиента и фармакологически приемлемый жидкий или твердый носитель.

18. Применение биарильного производного по любому из пп.1-13 или его фармакологически приемлемой соли в получении противогрибкового средства, терапевтического агента для лечения поверхностного микоза или терапевтического агента для лечения дерматофитного онихомикоза.

19. Биарильное производное по любому из пп.1-13 или его фармакологически приемлемая соль для применения в профилактике или лечении грибковых инфекций, поверхностного микоза или дерматофитного онихомикоза.

20. Способ предотвращения или лечения грибковых инфекций, поверхностного микоза или дерматофитного онихомикоза у млекопитающего, включающий введение эффективного количества биарильного производного по любому из пп.1-13 или его фармакологически приемлемой соли млекопитающему.