

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 029981

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2018.06.29

(21) Номер заявки  
201690306

(22) Дата подачи заявки  
2014.08.26

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 257/04 (2006.01)  
C07D 277/22 (2006.01)  
C07C 13/00 (2006.01)  
A61K 31/416 (2006.01)  
A61P 37/02 (2006.01)  
C07D 309/14 (2006.01)  
C07D 215/06 (2006.01)  
C07D 231/12 (2006.01)  
C07D 333/10 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 409/12 (2006.01)  
C07D 411/12 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)

## (54) ИНГИБИТОРЫ IDO

(31) 61/870,371

(32) 2013.08.27

(33) US

(43) 2016.06.30

(86) PCT/US2014/052600

(87) WO 2015/031295 2015.03.05

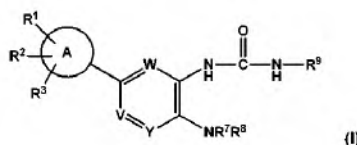
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US)

(56) WO-A1-2008058178  
WO-A2-2007075598  
EDUARD DOLUSIC ET AL.: "Indoleamine  
2,3-dioxygenase inhibitors: a patent review  
(2008-2012)", EXPERT OPINION ON  
THERAPEUTIC PATENTS, vol. 23, no.  
10, 1 October 2013 (2013-10-01), pages  
1367-1381, XP055118624, ISSN: 1354-3776, DOI:  
10.1517/13543776.2013.827662, the whole document

(72) Изобретатель:  
Маркуалдер Джэй А., Сейтц Стивен  
П., Балог Джеймс Аарон, Хуан Аудрис,  
Уилльямс Дэвид К., Чэнь Либин (US),  
Мандал Сунил Кумар, Сривастава  
Шефали (IN)

(74) Представитель:  
Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Дементьев  
В.Н., Глухарёва А.О., Карпенко  
О.Ю., Клокин В.А., Строкова О.В.,  
Христофоров А.А. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям общей формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, которые модулируют или ингибируют ферментативную активность индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), фармацевтическим композициям на их основе и к применению указанных соединений для лечения пролиферативных расстройств, таких как рак, вирусные инфекции и/или аутоиммунные заболевания.



B1

029981

029981 B1

### Перекры́стная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США No. 61/870,371, поданной 27 августа 2013 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### Область техники

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

### Уровень техники

Триптофан представляет собой аминокислоту, которая имеет существенное значение для клеточной пролиферации и выживания. Он необходим для биосинтеза нейромедиатора серотонина, синтеза кофактора никотинамидадениндинуклеотида (NAD) и является важным компонентом в ответе иммунной системы ("ускорение от иммунного ответа"), на опухоли. Истощение уровней триптофана ассоциируется с негативным влиянием на пролиферацию и функцию лимфоцитов и снижением реакции иммунной системы. Фермент индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO) сверхэкспрессируется во многих опухолях человека. IDO катализирует начальную, скорость-лимитирующую стадию в превращении триптофана в N-формилкинуренин. Кроме того, IDO вовлечен в неврологические и психиатрические расстройства, включая аффективные расстройства, а также другие хронические заболевания, характеризующиеся активацией IDO и деградацией триптофана, такие как вирусные инфекции, например, СПИД, болезнь Альцгеймера, рак, включая Т-клеточный лейкоз и рак толстой кишки, аутоиммунные заболевания, заболевания глаз, такие как катаракта, бактериальные инфекции, такие как болезнь Лайма, и стрептококковые инфекции.

В соответствии с этим, средство, которое является безопасным и эффективным для ингибирования функции IDO, может быть важным дополнением при лечении пациентов с заболеваниями или патологическими состояниями, вызываемыми активностью этого фермента.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям и/или их фармацевтически приемлемым солям, их стереоизомерам или таутомерам, к способам модулирования или ингибирования ферментативной активности IDO и к способам лечения различных заболеваний с использованием указанных соединений.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным продуктам для получения соединений по настоящему изобретению, и/или их фармацевтически приемлемых солей, или их стереоизомеров, или их таутомеров.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и одно или более из соединений по настоящему изобретению, и/или их фармацевтически приемлемые соли, или их стереоизомеры, или их таутомеры.

Соединения по изобретению, и/или их фармацевтически приемлемые соли, или их стереоизомеры, или их таутомеры могут быть использованы для лечения и/или профилактики множества заболеваний или расстройств, ассоциированных с ингибированием ферментативной активности IDO, таких как рак, вирусные инфекции, аутоиммунные заболевания и другие болезни.

Соединения по настоящему изобретению, и/или их фармацевтически приемлемые соли, или их стереоизомеры, или их таутомеры могут быть использованы в терапии.

Соединения по изобретению, и/или их фармацевтически приемлемые соли, или их стереоизомеры, или их таутомеры могут быть использованы для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики множества заболеваний или расстройств, ассоциированных с ферментативной активностью IDO.

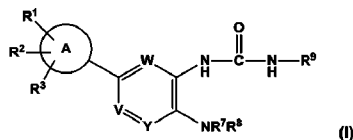
Соединения по настоящему изобретению, и/или их фармацевтически приемлемые соли, или их стереоизомеры, или их таутомеры могут быть использованы отдельно, в комбинации с другими соединениями по изобретению, и/или их фармацевтически приемлемыми солями, или их стереоизомерами, или их таутомерами, или в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами.

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

### Подробное описание изобретения

#### I. Соединения по изобретению

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



где

W представляет собой  $CR^4$  или N,

V представляет собой  $CR^5$  или N и

Y представляет собой  $CR^6$  или N;

Ⓐ представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный от 5- до 7-членный моноциклический гетероарил;

$R^1$  представляет собой  $COOH$ , необязательно замещенный гетероцикл,  $-NHSO_2R^{20}$ ,  $\begin{array}{c} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{SO}_2\text{C}_1\text{---C}_{10}\text{алкил} \\ \parallel \\ \text{CN} \end{array}$ ,  $-CONHSO_2R^{21}$ ,  $-CONHCOOR^{22}$  или  $-SO_2NHCOR^{23}$ ;

$R^2$  и  $R^3$  независимо представляют собой H, галоген, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкокси или необязательно замещенный  $N(C_1\text{---}C_6\text{алкил})_2$ ;

$R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляют собой H, галоген, CN, OH, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил или необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкокси;

$R^7$  и  $R^8$  независимо представляют собой H, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, необязательно замещенный  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил, необязательно замещенный дидейтеро- $C_1$ - $C_{10}$ -алкил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_{10}$ -алкинил, необязательно замещенный от 5- до 7-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный от 8- до 10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный арил  $C_1$ - $C_6$ -алкил, арилсульфонил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_6$ -алкенил или необязательно замещенный  $C_5$ - $C_8$ -циклоалкенил, при условии, что только один из  $R^7$  и  $R^8$  представляет собой H, или  $R^7$  и  $R^8$  взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного от 5- до 10-членного моноциклического или бициклического гетероциклического кольца, или необязательно замещенного от 5- до 7-членного моноциклического гетероарильного кольца;

$R^9$  представляет собой необязательно замещенный арил; необязательно замещенный  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил, необязательно замещенный от 5- до 7-членный моноциклический гетероцикло, необязательно замещенный от 7- до 10-членный бициклический гетероцикло, необязательно замещенный от 5- до 7-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный от 8- до 10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алканоиокси от 5- до 7-членный моноциклический гетероарил,  $R^{24} CO-$ , необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_6$ -алкенил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_6$ -алкинил или необязательно замещенный  $C_5$ - $C_8$ -циклоалкенил;

$R^{20}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_3$  или  $CF_2CF_3$ ;

$R^{21}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$  алкил или необязательно замещенный  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил;

$R^{22}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил, необязательно замещенный  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_6$ -алкенил или необязательно замещенный  $C_2$ - $C_6$ -алкинил;

$R^{23}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил, необязательно замещенный  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_6$ -алкенил или необязательно замещенный  $C_2$ - $C_6$ -алкинил;

$R^{24}$  представляет собой необязательно замещенный арил- $C_1$ - $C_6$ -алкил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкиларил, арил- $C_1$ - $C_6$ -алкил(гидрокси) или необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил; и/или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии со вторым аспектом изобретение относится к соединению Формулы (I) в пределах объема первого аспекта, где

W представляет собой  $CR^4$ ;

V представляет собой  $CR^5$ ;

Y представляет собой  $CR^6$  или N;

$R^4$  представляет собой H или галоген;

$R^5$  представляет собой H или галоген и

$R^6$  представляет собой H или галоген;

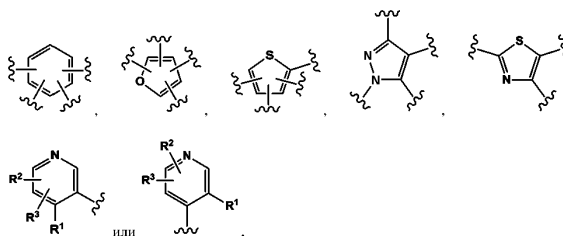
и/или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с третьим аспектом изобретение относится к соединению Формулы (I) в пределах объема первого или второго аспектов, где

Ⓐ представляет собой фенил или от 5- до 6-членный моноциклический гетероарил, и/или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с четвертым аспектом изобретение относится к соединению Формулы (I) в пределах объема первого, второго или третьего аспектов, где

Ⓐ представляет собой



и/или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с пятым аспектом изобретение относится к соединению Формулы (I) в пределах объема первого, второго, третьего или четвертого аспектов, где

$R^1$  представляет собой  $\text{COOH}$ , необязательно замещенный гетероцикл,  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{20}$ ,  $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--CH--CN--SO}_2\text{C}_1\text{--C}_6\text{алкил}$ ,  $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{21}$  или  $-\text{CONHCOOR}^{22}$ ,

$R^2$  представляет собой H, галоген, необязательно замещенный  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкил}$  или необязательно замещенный  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкокси}$ ; и

$R^3$  представляет собой H или  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкил}$ ;

и/или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с шестым аспектом изобретение относится к соединению Формулы (I) в пределах объема любого из с первого по пятый аспектов, изложенных выше, где

$R^1$  представляет собой  $\text{COOH}$ , необязательно замещенный гетероцикл,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--CH--CN--SO}_2\text{CH}_3$  или  $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{21}$ ;

где  $R^{21}$  представляет собой  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкил}$ ,  $\text{C}_3\text{--C}_8\text{--циклоалкил}$  или  $\text{CF}_3$ ;

$R^2$  представляет собой H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{CF}_3\text{O}$ , F или Cl и

$R^3$  представляет собой H,  $\text{CH}_3$  или  $\text{C}_2\text{H}_5$ ;

и/или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с другим аспектом изобретение относится к соединению Формулы (I) в пределах объема любого из с первого по шестой аспектов, изложенных выше, где  $R^7$  и  $R^8$  независимо представляют собой необязательно замещенный  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкил}$ , необязательно замещенный арил, необязательно замещенный  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкокси}$ , необязательно замещенный  $\text{C}_3\text{--C}_8\text{--циклоалкил}$ , необязательно замещенный ди-дейтеро- $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкил}$ , необязательно замещенный  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкилфенил--C}_1\text{--C}_6\text{--алкил}$ , необязательно замещенный  $\text{C}_2\text{--C}_6\text{--алкинил}$ , необязательно замещенный  $\text{C}_3\text{--C}_8\text{--циклоалкил--C}_1\text{--C}_6\text{--алкил}$ , необязательно замещенный  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкокси--C}_1\text{--C}_6\text{--алкил}$ , необязательно замещенный от 5- до 6-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный от 7- до 10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный арил  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкил}$ , фенилсульфонил, необязательно замещенный  $\text{C}_2\text{--C}_6\text{--алкенил}$ , или от 5- до 6-членный моноциклический гетероарил- $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкил}$ ,

или  $R^7$  и  $R^8$  взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием

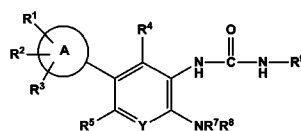
(а) от 7- до 10-членного бициклического гетероциклического кольца, которое является необязательно замещенным фенил- $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкильной}$  группой, или

(б) от 5- до 7-членного моноциклического гетероциклического кольца, которое является необязательно замещенным 1 или 2  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкильными}$  группами, фенилом,  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкил--замещенным}$  от 5- до 7-членным моноциклическим гетероарилом, и/или 1 или 2 галогруппами; или

(с) от 5- до 7-членного моноциклического гетероарила, который является необязательно замещенным  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкилом}$ .

$R^9$  представляет собой необязательно замещенный арил; необязательно замещенный  $\text{C}_3\text{--C}_8\text{--циклоалкил}$ , необязательно замещенный  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкил}$ , необязательно замещенный  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкокси}$ , необязательно замещенный  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкиларил}$ , необязательно замещенный  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алкоксиарил}$ , необязательно замещенный  $\text{C}_3\text{--C}_8\text{--циклоалкил--C}_1\text{--C}_6\text{--алкил}$ , необязательно замещенный от 5- до 7-членный моноциклический гетероцикло, необязательно замещенный от 7- до 10-членный бициклический гетероцикло, необязательно замещенный от 5- до 6-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный от 8- до 10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алканойлокси}$ , от 5- до 7-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный  $\text{C}_2\text{--C}_6\text{--алкенил}$ , необязательно замещенный  $\text{C}_2\text{--C}_6\text{--алкинил}$  или необязательно замещенный  $\text{C}_5\text{--C}_8\text{--циклоалкенил}$ ,  $\text{C}_2\text{--C}_6\text{--алкиниларил}$ ,  $\text{C}_2\text{--C}_6\text{--алкинилоксиарил}$ , от 5- до 6-членный гетероариларил, 5- или 6-членный гетероциклоарил,  $\text{C}_3\text{--C}_8\text{--циклоалкиларил}$  или  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--алканойл}$  и/или его фармацевтически приемлемой соли, его таутомеру или его стереоизомеру.

В соответствии с другим аспектом изобретение относится к соединению Формулы (II)



(II)

где

Y представляет собой CR<sup>6</sup> или N;

Ⓐ представляет собой фенил, замещенный R<sup>1</sup> и необязательно замещенный R<sup>2</sup> и/или R<sup>3</sup>, или

Ⓐ представляет собой от 5- до 7-членный моноциклический гетероарил, замещенный R<sup>1</sup> и необязательно замещенный R<sup>2</sup> и/или R<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> представляет собой COOH, необязательно замещенный тетразол-5-ил, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>,  
 $\begin{array}{c} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{SO}_2 \text{C}_1\text{---C}_6\text{алкил} \\ \parallel \quad \mid \\ \text{O} \quad \text{CN} \end{array}$  или -CONHSO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>;

R<sup>20</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или CF<sub>3</sub>;

R<sup>21</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил или CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, галоген, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси или N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)<sub>2</sub>,

R<sup>3</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси или галоген;

R<sup>4</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>5</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>6</sup> представляет собой H или галоген;

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо представляют собой H, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, фенилсульфонил, дидейтеро-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, необязательно замещенный от 5- до 7-членный моноциклический гетероцикло, необязательно замещенный от 7- до 10-членный бициклический гетероцикло, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, от 5-до 7-членный моноциклический гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил или C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкенил,

при условии, что только один из R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> представляет собой H,

и где необязательные заместители на R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup>, где это возможно, представляют собой 1 или 2 группы, независимо выбранные из гидроксид, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, галогена, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, от 5- до 7-членного моноциклического гетероарила или от 5- до 7-членного моноциклического гетероциклического кольца; или R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного от 5- до 7-членного моноциклического гетероциклического кольца, необязательно замещенного от 7- до 10-членного бициклического гетероциклического кольца, необязательно замещенного от 5- до 7-членного моноциклического гетероарильного кольца, необязательно замещенного от 5- до 7-членного моноциклического гетероарил-замещенного от 5- до 7-членного моноциклического гетероциклического кольца, или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-замещенного от 7- до 10-членного бициклического гетероциклического кольца;

R<sup>9</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкил, арил, необязательно замещенный фенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилфенил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксифенил, ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилфенил, дигало(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)фенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинилфенил, необязательно замещенный от 5- до 7-членный моноциклический гетероарил, от 7- до 10-членный бициклический гетероарил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинилоксифенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксифенил, от 5- до 7-членный моноциклический гетероарилфенил, ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламинофенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфониламинофенил, от 5- до 7-членный моноциклический гетероциклофенил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный фенил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонил, фенил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонил; и/или его фармацевтически приемлемой соли, его таутомеру или его стереоизомеру.

Согласно дополнительному аспекту изобретение относится к соединению Формулы (II) в пределах объема восьмого аспекта, где

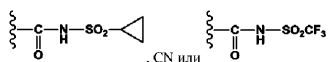
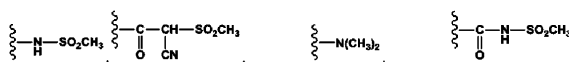
Y представляет собой CR<sup>6</sup>;

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляют собой H или F;

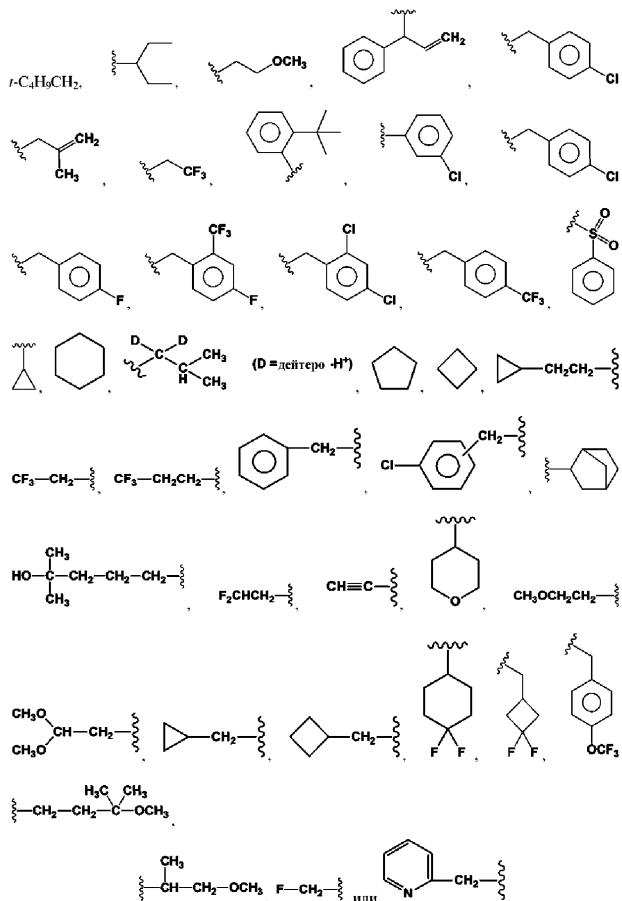
R<sup>6</sup> представляет собой H, F, или Cl;

Ⓐ представляет собой фенил;

R<sup>1</sup> представляет собой COOH,

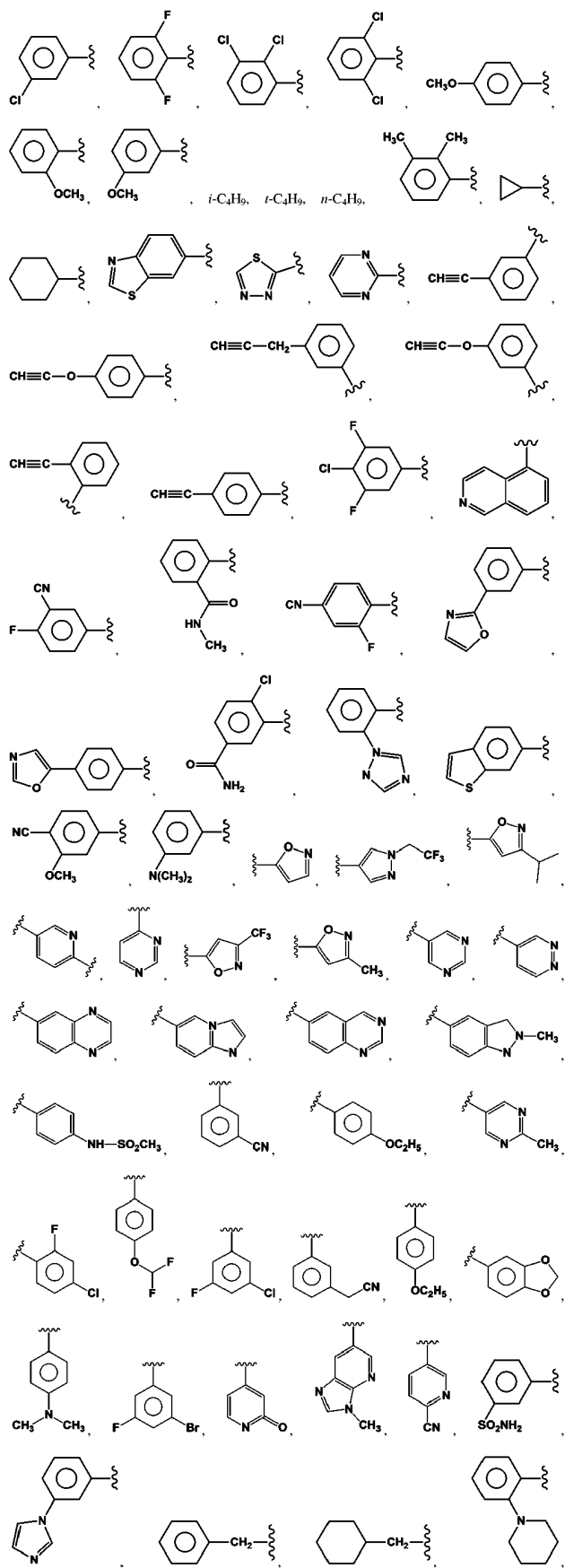


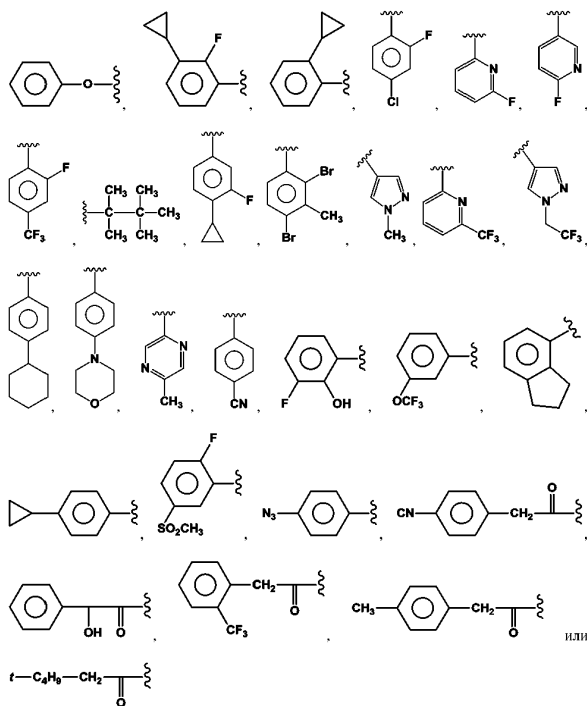
$R^7$  и  $R^8$  независимо представляют собой  $H$ ,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $C_3H_7$ ,  $n-C_4H_9$ ,  $i-C_3H_7$ ,  $i-C_4H_9$ ,  $t-C_4H_9$ ,



Chemical structures of various macrocyclic ligands, including 15-membered, 18-membered, and 21-membered rings, with various substituents like methyl, phenyl, and cyclopropyl groups.

[illegible]





и/или его фармацевтически приемлемой соли, его таутомеру или его стереоизомеру.

В другом аспекте изобретение относится к соединению, выбранному из приведенных в качестве примеров примеров в пределах объема предыдущих аспектов, его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру или стереоизомеру.

В другом аспекте изобретение относится к соединению, выбранному из любого перечня подгрупп соединений в пределах объема любого из указанных выше аспектов.

В соответствии с другим вариантом осуществления соединения по изобретению обеспечивают величины  $IC_{50}$  человеческой IDO  $\leq 1500$  нМ.

В соответствии с другим вариантом осуществления соединения по изобретению обеспечивают величины  $IC_{50}$  человеческой IDO  $\leq 250$  нМ.

В соответствии с другим вариантом осуществления соединения по изобретению обеспечивают величины  $IC_{50}$  человеческой IDO  $\leq 50$  нМ.

В соответствии с другим вариантом осуществления соединения по изобретению обеспечивают величины  $IC_{50}$  человеческой IDO  $\leq 20$  нМ.

В соответствии с другим вариантом осуществления соединения по изобретению обеспечивают величины  $IC_{50}$  человеческой IDO  $\leq 10$  нМ.

## II. Другие варианты осуществления изобретения

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей одно или более соединения по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер или сольват.

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

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера или сольвата.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к получению соединения по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера или сольвата.

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

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики различных видов рака, вирусных инфекций и/или аутоиммунных заболеваний, включающий введение пациенту, который нуждается в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества одного или более соединений по изобретению и/или его фармацевтически



приемлемых соли, стереоизомера или таутомера, в отдельности или, необязательно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством, таким как химиотерапевтическое средство или ингибитор сигнальной трансдукции.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру для применения в терапии.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному лекарственному препарату, содержащему соединение по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер и дополнительное(-ые) терапевтическое(-ие) средство(-а) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному лекарственному препарату, содержащему соединение по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер и дополнительное(-ые) терапевтическое(-ие) средство(-а) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии и/или в профилактике многих болезней или расстройств, ассоциируемых с ферментативной активностью IDO.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего от или подверженного медицинскому состоянию, которое чувствительно к ферментативной активности IDO. Можно подвергать лечению целый ряд медицинских состояний. Способ заключается во введении пациенту терапевтического количества композиции, содержащей соединение, описанное в данной заявке, и/или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер. Например, соединения, описанные в данной заявке, могут быть использованы для лечения или профилактики вирусных инфекций, пролиферативных заболеваний (например, рака) и аутоиммунных болезней.

#### **Применение в терапевтических целях**

Соединения и фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут использоваться для лечения или профилактики любого заболевания или патологических состояний, которые связаны с ферментативной активностью IDO. Они включают вирусные и другие инфекции (например, кожные инфекции, инфекции желудочно-кишечного тракта, инфекции мочевыводящих путей, мочеполовые инфекции, системные инфекции), пролиферативные заболевания (например, рак) и аутоиммунные заболевания (например, ревматоидный артрит, волчанка). Соединения и фармацевтические композиции могут быть введены животным, предпочтительно, млекопитающим (например, домашним животным, кошкам, собакам, мышам, крысам) и более предпочтительно людям. Для доставки соединения или фармацевтической композиции пациенту может быть использован любой способ введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или фармацевтическая композиция вводится перорально. В других вариантах осуществления соединения или фармацевтическая композиция вводятся парентерально.

Соединения по настоящему изобретению могут модулировать активность фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). Под термином "модулировать" подразумевается способность увеличивать или уменьшать активность фермента или рецептора. Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в способах модулирования IDO посредством контактирования фермента с любым одним или несколькими из соединений или композиций, описанных здесь. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению могут действовать как ингибиторы IDO. В других вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для модулирования активности IDO в клетке или у индивидуума, нуждающегося в модулировании активности фермента, путем введения модулирующего (например, ингибирующего) количества соединения по изобретению.

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

Настоящее изобретение, кроме того, относится к способам ингибирования деградации триптофана в системе, содержащей клетки, экспрессирующие IDO, такие как ткани, живой организм или клеточная культура. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам изменения (например, увеличения) внеклеточных уровней триптофана у млекопитающего путем введения эффективного количества соединения, предложенной здесь композиции. Методы измерения уровней триптофана и деградации триптофана являются обычными в данной области. Настоящее изобретение, кроме того, относится к способам ингибирования иммуносупрессии у пациента, такой как IDO-опосредованная иммуносупрессия, путем введения пациенту эффективного количества соединения или композиции, описанных здесь. IDO-опосредованная иммуносупрессия ассоциируется, например, с раком, ростом опухоли, метастазами, с вирусной инфекцией и вирусной репликацией. Настоящее изобретение, кроме того, относится к способам лечения заболеваний, ассоциированных с активностью или экспрессией, включая аномальную активность и/или сверхэкспрессию IDO у индивидуума (например, пациента), путем введения индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции. Примеры заболеваний

могут включать любое заболевание, расстройство или патологическое состояние, которое прямо или косвенно связаны с экспрессией или активностью фермента IDO, такой как повышенная экспрессия или аномальная активность. IDO-ассоциированное заболевание может также включать любое заболевание, расстройство или патологическое состояние, которое может быть предотвращено, облегчено или излечено путем модулирования активности фермента. Примеры IDO-ассоциированных заболеваний включают рак, вирусную инфекцию, такую как ВИЧ-инфекция, гепатит С, депрессию, нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Хантингтона, травмы, возрастные катаракты, последствия трансплантации органов (например, отторжение трансплантата) и аутоиммунные заболевания, включая астму, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, аллергическое воспаление, воспалительное заболевание кишечника, псориаз и системную красную волчанку.

Используемый здесь термин "клетка" относится к клетке *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетка *ex vivo* может быть частью образца ткани, удаленной из организма, такого как организм млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетка *in vitro* может быть клеткой в клеточной культуре. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетка *in vivo* представляет собой клетку, живущую в организме, таком как организм млекопитающего. Используемый здесь термин "контактирование" относится к сведению вместе указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, "контактирование" фермента IDO с соединением по изобретению включает введение соединения по настоящему изобретению индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему IDO, а также, например, введение соединения по изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий фермент IDO.

Термин "ингибитор IDO" относится к соединению, способному ингибировать активность индолмин-2,3-диоксигеназы (IDO) и таким образом реверсировать IDO-опосредованную иммуносупрессию. Ингибитор IDO может ингибировать IDO1 и/или IDO2 (INDOL1). Ингибитор IDO может быть обратимым или необратимым ингибитором IDO. "Обратимый ингибитор IDO" представляет собой соединение, которое обратимо ингибирует активность фермента IDO либо на каталитическом сайте, либо вне каталитического сайта, и "необратимый ингибитор IDO" представляет собой соединение, которое необратимо разрушает активность фермента IDO посредством образования ковалентной связи с ферментом.

Виды рака, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, рак головного мозга, рак кожи, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак молочной железы, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак крови, рак легких и рак костей. Примеры таких видов рака включают нейробластому, карциному кишечника, такую как карциному прямой кишки, карциному толстой кишки, синдром семейного аденоматозного полипоза и наследственный непוליпозный колоректальный рак, карциному пищевода, лабиальную карциному, карциному гортани, карциному гортаноглотки, карциному языка, карциному слюнной железы, карциному желудка, аденокарциному, медуллярную карциному щитовидной железы, папиллярную карциному щитовидной железы, карциному почки, почечную паренхиматозную карциному, карциному яичников, карциному шейки матки, карциному тела матки, карциному эндометрия, карциному хориона, карциному поджелудочной железы, карциному предстательной железы, карциному яичек, карциному молочной железы, карциному мочевыводящих путей, меланому, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, астроциты, менингиома, медуллобластома, и периферические нейроэктодермальные опухоли, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому Беркитта, острый лимфолейкоз (ALL), хронический лимфолейкоз (CLL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML), Т-клеточный лейкоз взрослых, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), гепатоцеллюлярную карциному, карциному желчного пузыря, бронхиальную карциному, мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточную карциному легкого, множественную миелому, базалиому, тератому, ретинобластому, хорондальную меланому, семиному, рабдомиосаркому, краниофарингиому, остеосаркому, хондросаркому, леймиосаркому, липосаркому, фибросаркому, саркому Юинга и плазмоцитому.

Таким образом, согласно другому варианту осуществления изобретение относится к способу лечения аутоиммунного заболевания, предоставляя пациенту, нуждающемуся в этом, соединение или композицию по настоящему изобретению. Примеры таких аутоиммунных заболеваний включают, но не ограничиваются ими, диффузную болезнь соединительной ткани, такую как ревматоидный артрит, системную красную волчанку, Синдром Шарпа, CREST-синдром (кальциноз, синдром Рейно, пищеводную дискинезию, телеангиэктазию), дерматомиозит, васкулит (Болезнь Вегенера) и синдром Шегрена, почечные заболевания, такие как синдром Гудпасчера, быстро-прогрессирующий гломерулонефрит и мембрано-пролиферативный гломерулонефрит II типа, эндокринные заболевания, такие как диабет типа-I, аутоиммунная полиэндокринопатия-кандидоз-эктодермальная дистрофия (APECED), аутоиммунный паратиреоз, злокачественная анемия, недостаточность гонады, идиопатическая болезнь Аддисона, гипертиреоз, тиреоидит Хашимото и первичная микседема, кожные заболевания, такие как пузырчатка обыкновенная, буллезный пемфигоид, герпес беременных, врожденный буллезный эпидермолиз и мультиформная эритема, заболевания печени, такие как первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунный холангит, аутоиммунный гепатит типа 1, аутоиммунный гепатит типа 2, первичный склерозирующий холангит, ней-

рональные заболевания, такие как рассеянный склероз, злокачественная миастения, миастенический синдром Ламберта-Итона, приобретенная нейромия, синдром Гийена-Барре (синдром Мюллер-Фишера), синдром мышечной скованности, мозжечковая дегенерация, атаксия, опсо-миоклональный синдром, сенсорная нейропатия и ахалазия, болезни крови, такие как аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа), инфекционные заболевания с ассоциированными аутоиммунными реакциями, такие как СПИД, малярия и болезнь Шагаса. Одно или несколько дополнительных фармацевтических средств или способов лечения, таких как, например, противовирусные средства, химиотерапевтические или другие противораковые средства, иммунные усилители, иммунодепрессанты, облучение, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокинотерапия (например, IL2 и GM-CSF), и/или ингибиторы тирозинкиназы, необязательно, могут быть использованы в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения IDO-ассоциированных заболеваний, расстройств или патологических состояний. Эти средства могут быть объединены с соединениями по настоящему изобретению в одноразовой лекарственной форме, или эти средства могут быть введены одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства включают, например, алкилирующие средства (включая, без ограничения, мустаргены, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урамустин, хлорметин, циклофосфамид (CYTOXAN®), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилендиофосфорамин, бусульфид, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

В случае лечения меланомы, подходящие средства для использования в комбинации с соединениями по настоящему изобретению включают дакарбазин (DTIC), необязательно, вместе с другими химиотерапевтическими лекарственными средствами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; "Дартмутский режим", который состоит из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинацию цисплатина, винбластин, DTIC, темозоломида или YERVOY™. Соединения по изобретению также могут быть использованы в комбинации с препаратами, используемыми при иммунотерапии, в том числе с цитокинами, такими как интерферон альфа, интерлейкин-2 и фактор некроза опухоли (TNF), при лечении меланомы.

Соединения по настоящему изобретению могут также быть использованы в комбинации с вакцинотерапией при лечении меланомы. Противомеланомные вакцины в некоторых отношениях похожи на противовирусные вакцины, которые используются для профилактики заболеваний, вызванных вирусами, таких как полиомиелит, корь и эпидемический паротит. Ослабленные клетки меланомы или части клеток меланомы, называемые антигенами, могут быть введены пациенту, чтобы стимулировать иммунную систему организма для уничтожения клеток меланомы.

Меланомы, которые поражают только руки или ноги, также можно лечить с помощью комбинации лекарственных средств, включающей одно или более соединений по настоящему изобретению, с использованием техники гипертермической изолированной перфузии конечности. Этот протокол лечения временно отделяет кровообращение в конечности, вовлеченной в патологический процесс, от остального тела. При этом в артерии, питающие конечность, вводят высокие дозы химиотерапии, обеспечивая тем самым высокие дозы в области опухоли и не подвергая внутренние органы таким дозам, которые в противном случае могли бы вызвать серьезные побочные эффекты. Обычно текучая среда нагревается до температуры 102 до 104°F. Препарат, который наиболее часто используется в этой химиотерапевтической процедуре, представляет собой мелфалан. Эта процедура может быть выполнена с другим препаратом, который называется фактор некроза опухоли (TNF).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства включают, например, антиметаболиты (включая, без ограничения, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозин-деаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флоксурин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства, кроме того, включают, например, некоторые природные продукты и их производные (например, алкалоиды барвинка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, Ара-с, паклитаксел (Taxol), митрамицин, деоксико-формицин, митомицин-с, L-аспарагиназа, интерфероны (особенно IFN-α), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические средства включают навельбин, CPT-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоскафин и дролоксафин.

Подходящими также являются цитотоксические средства, такие как эпидофиллотоксин; противоопухолевый фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цисплатин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; противогормональные терапевтические средства; лейковорин; тегафур и гемопозитические факторы роста.

Другие противораковые средства включают препараты моноклональных антител, такие как трасту-

зумаб (HERCEPTIN®), антител к ко-стимулирующим молекулам, таким как CTLA-4, 4-1BB и PD-1, или антител к цитокинам (IL-10 или TGF- $\beta$ ).

Другие противораковые средства включают также препараты, которые блокируют миграцию иммунных клеток, такие как антагонисты хемокиновых рецепторов, включая CCR2 и CCR4.

Другие противораковые средства включают также препараты, которые усиливают иммунную систему, такие как адъюванты или восприимчивые к переносу Т-клеток.

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

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может необязательно включать по меньшей мере один ингибитор трансдукции сигнала (STI). "Ингибитор сигнальной трансдукции" является средством, которое избирательно ингибирует одну или несколько жизненно важных стадий сигнальных путей в нормальной функции раковых клеток, приводя тем самым к апоптозу. Подходящие STIs включают, но не ограничиваются ими, следующие: (i) ингибиторы киназы bcr/abl (кластерный регион точечного разрыва Абельсона), такие как, например, STI 571 (GLEEVEC®); (ii) ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (EGF), такие как, например, ингибиторы киназы (IRESSA®, SSI-774) и антитела (Imclone: C225 [Goldstein et al., Clin. Cancer Res., 1:1311-1318 (1995)], и Abgenix: ABX-EGF); (iii) ингибиторы рецепторов her-2/neu, такие как ингибиторы фARNЕзилтрансферазы (FTI), такие как, например, L-744,832 (Kohl et al., Nat. Med., 1(8):792-797 (1995)); (iv) ингибиторы киназ семейства Akt или пути Akt, такие как, например, рапамицин (см., например, Sekulic et al., Cancer Res., 60:3504-3513 (2000)); (v) ингибиторы клеточного цикла киназы, такие как, например, флавопиридол и UCN-01 (см., например, Sausville, Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents, 3:47-56 (2003)); и (vi) ингибиторы фосфатидил инозитол киназы, такие как, например, LY294002 (см., например, Vlahos et al., J. Biol. Chem., 269:5241-5248 (1994)). В качестве альтернативы, по меньшей мере, один STI и по меньшей мере один ингибитор IDO могут быть представлены в отдельных фармацевтических композициях. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один ингибитор IDO и по меньшей мере один STI могут быть введены пациенту одновременно или последовательно. Другими словами, по меньшей мере один ингибитор IDO может быть введен первым, по меньшей мере один STI может быть введен первым, или по меньшей мере один ингибитор IDO и по меньшей мере один STI могут быть введены в одно и то же время. Кроме того, когда используются более чем один ингибитор IDO и/или STI, соединения могут быть введены в любом порядке.

Настоящее изобретение дополнительно включает фармацевтическую композицию для лечения хронической вирусной инфекции у пациента, содержащую по меньшей мере один ингибитор IDO, необязательно по меньшей мере одно химиотерапевтическое средство и, необязательно, по меньшей мере одно противовирусное средство в фармацевтически приемлемом носителе. Фармацевтические композиции могут включать по меньшей мере один ингибитор IDO по настоящему изобретению в дополнение по меньшей мере к одному рекомендованному (известному) IDO ингибитору. В конкретном варианте осуществления, по меньшей мере, один из ингибиторов IDO в фармацевтической композиции выбирается из группы, состоящей из соединений Формул (I) и (II).

Также настоящее изобретение относится к способу лечения хронической вирусной инфекции у пациента путем введения эффективного количества указанной выше фармацевтической композиции.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один ингибитор IDO и по меньшей мере одно химиотерапевтическое средство могут быть введены пациенту одновременно или последовательно. Другими словами, по меньшей мере один ингибитор IDO может быть введен первым, по меньшей мере одно химиотерапевтическое средство может быть введено первым или по меньшей мере один ингибитор IDO и по меньшей мере один STI могут быть введены в одно и то же время. Кроме того, когда используется более чем один ингибитор IDO и/или химиотерапевтическое средство, соединения могут вводиться в любом порядке. Подобным образом, любое противовирусное средство или STI также могут вводиться в любой момент относительно с введением ингибитора IDO.

Хронические вирусные инфекции, которые можно лечить с помощью настоящей комбинаторной схемы лечения, включают, но не ограничиваются ими, заболевания, вызванные: вирусом гепатита С (ВГС), вирусом папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ), вирусом ветряной оспы, вирусом Коксаки, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Примечательно, что паразитарные инфекции (например, малярию) также можно лечить с помощью указанных выше способов, при этом общепризнанные соединения для лечения паразитарных заболеваний, необязательно, добавляются вместо противовирусных препаратов.

Еще в одном варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один ингибитор IDO по настоящему изобретению, могут вводиться пациенту для предупреждения артериального рестеноза, например, после баллонной эндоскопии или установки стента. В конкретном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один таксан (например, паклитаксел (Taxol); см., например, Scheller et al., Circulation, 110:810-814 (2004)).

Подходящие противовирусные средства, которые предполагается использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, могут содержать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTIs), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTIs), ингибиторы протеазы и другие противовирусные препараты.

Примеры подходящих NRTIs включают зидовудин (AZT); диданозин (ddI); зальцитабин (ddC); ставудин (d4t); ламивудин (ЗТС); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(РОМ)-РМЕА]; лобукавир (ВМС-180194); ВСН-10652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также обозначаемый бета-L-D4C и имеющий наименование бета-L-2',3'-дигидрокси-5-фторцитидин); DAPD, (-)-бета-D-2,6-диаминпурин дигидрохлорид; и лоденозин (FddA). Типичные подходящие NNRTIs включают невирапин (BI-RG-587); делавирадин (ВНАР, U-90152); эфавиренц (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; МКС-442 (1-(этокси-метил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1H,3H)-пиримидиндион); и (+)-каланолит А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие ингибиторы протеазы включают саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (МК-639); нелфавир (AG-1343); ампренавир (141W94); лозинавир (ВМС-234475); DMP-450; ВМС-2322623; ABT-378; и AG-1549. Другие противовирусные средства включают гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафизид и Yisum Project No.11607.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим наборам, подходящим например, для лечения или профилактики ИДО-ассоциированных заболеваний или расстройств, ожирения, диабета и других заболеваний, упомянутых в данном документе, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению. Такие наборы при необходимости могут дополнительно включать один или более различных общепринятых компонентов фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры, что будет вполне очевидно для специалиста в данной области техники. Инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде этикеток, указывающие, какие количества компонентов следует вводить, рекомендации по введению и/или рекомендации по смешиванию компонентов также могут быть включены в набор.

Комбинированная терапия предназначена для того, чтобы охватить введение этих терапевтических препаратов в последовательном порядке, то есть, когда каждое терапевтическое средство вводится в разное время, также как и введение этих терапевтических препаратов, или, по меньшей мере, двух из этих терапевтических препаратов по существу одновременное. По существу, одновременное введение можно осуществить, например, путем введения субъекту единичной дозированной лекарственной формы, имеющей фиксированное соотношение каждого терапевтического средства, или в виде кратных единичных дозированных лекарственных форм для каждого из терапевтических средств. Последовательное или, по существу, одновременное введение каждого терапевтического средства может быть осуществлено с помощью любого подходящего способа, включая, но, не ограничиваясь ими, оральный, внутривенный, внутримышечный способы, и посредством прямой абсорбции через слизистую оболочку тканей. Терапевтические средства могут быть введены одним и тем же путем или разными путями. Например, первое терапевтическое средство выбранной комбинации может быть введено посредством внутривенных инъекций, в то время как другие терапевтические средства этой комбинации могут быть введены перорально. В качестве альтернативы, например, все терапевтические средства могут вводиться перорально, или все терапевтические средства могут вводиться посредством внутривенной инъекции. Комбинированная терапия также может охватывать введение терапевтических средств, как описано выше, в виде дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и немедикаментозные способы лечения (например, хирургическую операцию или лучевую терапию). В случае, если комбинированная терапия дополнительно содержит немедикаментозное лечение, это немедикаментозное лечение может быть проведено в любое подходящее время до тех пор, пока достигается положительный эффект от совместного действия комбинации терапевтических средств и немедикаментозных методов терапии. Например, если в соответствующих случаях положительный эффект все же достигнут, тогда немедикаментозная терапия временно отодвигается от введения терапевтических средств, возможно на дни или даже недели.

#### **Фармацевтические композиции и дозирование**

Изобретение также относится к фармацевтически приемлемым композициям, которые содержат терапевтически эффективное количество одного или более соединений Формулы I с добавлением одного или более фармацевтически приемлемых носителей (вспомогательных веществ) и/или разбавителей и, необязательно, одного или более дополнительных терапевтических средств, описанных выше.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в любой из областей применения, описанных здесь, любыми подходящими способами, например, вводиться перорально, с помощью таблеток, капсул (каждая из которых включает составы с замедленным высвобождением или с определенным временем высвобождения), пилюль, порошков, гранул, эликсиров, настоек, суспензий (включая наносуспензии, микро-суспензии, высушенные распылением дисперсии), сиропов и эмульсий; сублингвально; ректально; парентерально, например, путем подкожной, внутривенной, внутримышечной или интратеральной инъекции или посредством инфузионной техники (например, в виде стерильных инъекционных

водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая введение к носовым перегородкам, посредством ингаляции в виде спрея; местно, например, в виде крема или мази; или ректально, например, в форме суппозитория. Они могут быть введены отдельно, но обычно вводятся с фармацевтически приемлемым носителем, выбранным на основе определенного способа введения и стандартной фармацевтической практики.

Выражение "фармацевтически приемлемый" применяется здесь для обозначения соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерного с разумным соотношением польза/риск.

Выражение "фармацевтически приемлемый носитель", использованное в настоящем документе, означает фармацевтически приемлемый продукт, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, формообразующее средство, вспомогательное средство (например, скользкое вещество, тальковая магнезия, стеарат кальция или цинка или стерическая кислота), или материал для инкапсулирования растворителя, участвующий в переносе или транспортировке соединения у субъекта от одного его органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и не наносящим вреда пациенту.

Выражение "фармацевтическая композиция" относится к композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению в комбинации, по меньшей мере, с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к среде, обычно принятой в данной области техники для доставки биологически активных веществ животным, в частности млекопитающим, включающей, например, вспомогательное вещество, наполнитель или носитель, такой как разбавители, консерванты, наполнители, средства, регулирующие текучесть жидкости, вещества, улучшающие распадаемость таблеток, смачивающие средства, эмульгаторы, суспендирующие вещества, подсластители, вкусовые добавки, ароматизирующие добавки, антибактериальные средства, противогрибковые средства, смазывающие вещества и дозирующие вещества, в зависимости от характера способа введения и лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые носители разрабатываются с учетом ряда факторов, хорошо известных обычному специалисту в данной области техники. Они включают без ограничений: тип и природу активного средства, входящего в состав композиции; субъекта, которому должна быть введена композиция, содержащая это активное средство; предполагаемый способ введения композиции; и клиническое показание, подлежащее воздействию. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному средству, при этом такие дополнительные ингредиенты, включаются в композицию по разным причинам, например, для стабилизации активного средства, в качестве связующих веществ, и другим причинам, хорошо известным обычному специалисту в данной области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, влияющих на их выбор, находятся в различных легкодоступных источниках, таких как, например, Allen L. V. Jr. et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Press.

Режим дозирования соединений по настоящему изобретению, конечно, варьируется в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного средства и его образ действия и способ введения; вид, возраст, пол, состояние здоровья, медицинские показания и масса пациента; природа и степень симптомов; характер сопутствующего лечения; частота процедур; способ введения, почечная и печеночная функции пациента и желаемый эффект.

В соответствии с общими рекомендациями суточное пероральное дозирование каждого активного ингредиента при использовании для показанного воздействия будет колебаться в диапазоне от около 0.001 до около 5000 мг в сутки, предпочтительно от около 0.01 до около 1000 мг в сутки и наиболее предпочтительно от около 0.1 до около 250 мг в сутки. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне от около 0.01 до около 10 мг/кг/мин при постоянной скорости вливания. Соединения по настоящему изобретению могут вводиться в виде однократной суточной дозы, или общая суточная доза может вводиться в виде отдельных доз два, три или четыре раза в сутки.

Соединения обычно вводятся в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, наполнителями или носителями (все вместе именуемые в настоящем документе как фармацевтически приемлемые носители), соответствующим образом подобранными с учетом предполагаемого способа введения, например в виде пероральных таблеток, капсул, эликсиров и сиропов, и в соответствии с общепринятой фармацевтической практикой.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от около 1 до около 2000 мг активного ингредиента на единицу дозирования. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент обычно присутствует в количестве около 0.1-95 мас.% в расчете на общую массу композиции.

Типичная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Смесь пропускается через сито 60 меш и упаковывается в желатиновую капсулу No. 1. Типичный препарат для инъекции изготавливается путем асептического помещения по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению (250 мг) во флакон с вакциной, асептической лиофилизации и герметизации. На момент применения содержимое флакона смешивается с 2 мл физиологического раствора для получения инъекционной лекарственной формы.

Настоящее изобретение включает в свой объем фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, одного или в комбинации с фармацевтическим носителем. Необязательно, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы отдельно, в комбинации с другими соединениями по изобретению или в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, например, противораковым средством или другим фармацевтически активным материалом.

Независимо от выбранного способа введения соединения по настоящему изобретению, которые могут быть использованы в подходящей гидратной форме, и/или фармацевтические композиции по настоящему изобретению разрабатываются в виде фармацевтически приемлемых готовых лекарственных форм посредством обычных методов, известных специалистам в данной области техники.

Фактические уровни дозирования активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут варьироваться таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композицию и способ введения, без проявления токсичности по отношению к пациенту.

Выборный уровень дозирования зависит от множества факторов, включая активность конкретно используемого соединения по настоящему изобретению или его сложного эфира, соли или амида, способ введения, время введения, интенсивность экскреции или метаболизма конкретно используемого соединения, скорость и степень абсорбции, продолжительность лечения, наличие других лекарственных средств, соединений и/или материалов, используемых в комбинации с конкретно используемым соединением, возраст, пол, массу, заболевание, общее состояние здоровья и предварительную историю болезни пациента, проходящего лечение, и подобные факторы, хорошо известные специалисту в данной области техники.

Врач или ветеринар, обладающий обычными знаниями в данной области, может легко определить и назначить эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать с дозирования соединений по изобретению, используемых в фармацевтической композиции, на уровнях ниже, чем требуются для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозирование до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект. В общем, подходящая суточная доза соединения по изобретению будет таким количеством соединения, которое при самой низкой дозе является эффективным для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше. Как правило, пероральные, внутривенные, интрацеребровентрикулярные и подкожные дозы соединений по настоящему изобретению для пациента будут находиться в диапазоне от около 0.01 до около 50 мг на килограмм массы тела в сутки.

Если желательно, эффективная суточная доза активного соединения может вводиться в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более частей дозы, вводимых отдельно через соответствующие интервалы времени в течение суток, необязательно, в виде единичных дозированных лекарственных форм. В некоторых аспектах изобретения дозирование представляет собой одно введение в сутки.

Несмотря на то, что соединение по настоящему изобретению возможно вводить отдельно, предпочтительным является вводить соединение в виде фармацевтической композиции.

#### Определения

Если иное особо не оговаривается, любые термины в единственном числе могут также включать и множественное число.

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

По всему тексту описания и формулы изобретения указанные химическая формула или название охватывают все стереоизомеры и оптические изомеры и их рацематы, если такие изомеры существуют. Если иное не указано, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем настоящего изобретения. Многие геометрические изомеры в случае наличия двойных связей C=C, двойных связей C=N, кольцевых систем и т.п. также могут быть представлены в соединениях, и все такие стабильные изомеры заявлены в настоящем изобретении. Цис- и транс- (или E- и Z-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению также описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Заявленные соединения могут быть выделены в виде оптически активных или рацемических форм. Оптически активные формы могут быть получены путём разделения рацемических форм или путём синтеза из оптически активных исходных веществ. Все

способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению и их промежуточных соединений, рассматриваются как часть настоящего изобретения. Когда получают энантиомерные или диастереомерные продукты, они могут быть выделены обычными способами, например, при помощи хроматографии или фракционной кристаллизации. В зависимости от условий процесса, конечные продукты по настоящему изобретению получают или в свободной (нейтральной) форме, или в виде солей. И свободная форма, и соли этих конечных продуктов входят в объём настоящего изобретения. Если это желательно, одна форма соединения может быть превращена в другую форму. Свободная форма или кислая форма могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободную форму соединения или в другую соль; смесь изомерных соединений по изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, их свободные формы и соли могут существовать в виде многочисленных таутомерных форм, в которых атомы водорода перенесены в другие фрагменты молекул, и химические связи между атомами в молекуле, соответственно, перегруппированы. Следует иметь в виду, что все таутомерные формы, если они существуют, включены в объём настоящего изобретения.

Когда указано, что заместитель является "необязательно замещённым", заместители выбираются, например, из таких заместителей как алкил, циклоалкил, арил, гетероцикло, галоген, гидроксигруппы, алкокси, оксо, алканойл, арилокси, алканойлокси, амино, алкиламино, ариламино, арилалкиламино, двузамещённые амины, в которых 2 заместителя аминогруппы выбраны из алкила, арила или арилалкила; алканойламино, ароиламино, аралканойламино, замещённый алканойламино, замещённый ариламино, замещённый аралканойламино, тиол, алкилтио, арилтио, арилалкилтио, алкилтионо, арилтионо, арилалкилтионо, алкилсульфонил, арилсульфонил, арилалкилсульфонил, сульфониамидо, например,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , замещённый сульфониамидо, нитро, циано, карбокси, карбамил, например,  $-\text{CONH}_2$ , замещённый карбамил, например,  $-\text{CONH-алкил}$ ,  $-\text{CONH-арил}$ ,  $-\text{CONH-арилалкил}$  или случаи, когда есть два заместителя у азота, выбранные из алкила, арила или арилалкила; алкоксикарбонил, арил, замещённый арил, гуанидино, гетероцикл, например, индолил, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил, пиридил, пиримидил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, гомопиперазинил и тому подобное, и замещённый гетероцикл, если иное не определено. Для ясности и в соответствии со стандартной конвенцией в данной области символ  $\text{---}$  используется в формулах и таблицах, чтобы показать связь, которая представляет собой точку присоединения фрагмента молекулы или заместителя к основе/ядру структуры.

Кроме того, для ясности, когда заместитель имеет тире (-), которое находится не между двумя буквами или символами; это используется, чтобы указать точку присоединения заместителя. Например, группа  $-\text{CONH}_2$  присоединена через атом углерода.

Кроме того, для ясности, когда в конце сплошной линии не показан заместитель, это указывает на то, что существует метильная ( $\text{CH}_3$ ) группа, присоединённая при помощи связи.

Используемый в данной заявке термин "алкил" или "алкилен" предназначен для включения как разветвлённых, так и линейных насыщенных алифатических углеводородных групп, содержащих определённое количество атомов углерода.

Например, " $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил" обозначает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода.

Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил).

Термин "алкенил" обозначает линейный или разветвлённый углеводородный радикал, содержащий одну или более двойных связи и обычно от 2 до 20 атомов углерода в цепи.

Например, " $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ -алкенил" содержит от двух до восьми атомов углерода. Алкенильные группы включают, например, но не ограничиваются ими, этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, гептенил, октенил и т.п.

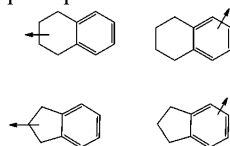
Термин "алкинил" обозначает линейный или разветвлённый углеводородный радикал, содержащий одну или более тройных связей и обычно от 2 до 20 атомов углерода. Например, термин " $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ -алкинил" содержит от двух до восьми атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, 1-пропинил, 1-бутинил, гептинил, октинил и т.п.

Термин "алкокси" или "алкилокси" относится к -О-алкильной группе. " $\text{C}_{1-6}$ -алкокси" (или алкилокси) включает группы  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_6$  алкокси. Примеры алкоксильных групп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Точно так же термин "алкилтио" или "тиоалкокси" относится к алкильной группе, определение которой дано выше, с указанным числом атомов углерода, присоединённых через серный мостик; например, к метил-S- и этил-S-.

Термин "арил", сам по себе или в составе более крупного фрагмента, такой как "аралкил", "аралкокси" или "арилоксиалкил", относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, содержащим всего от 5 до 15 кольцевых членов, при этом по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и каждое кольцо в этой системе содержит от трёх до семи членов. Согласно некоторым вариантам настоящего изобретения термин "арил" относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но не ограничивается ими, фенил, дифенил, инданил, 1-нафтил, 2-нафтил и



тетрагидронафтил. Термин "аралкил" или "арилалкил" относится к алкильному остатку, присоединённому к арильному кольцу. Неограничивающие примеры включают бензил, фенетил и т.п. Конденсированные арилы могут быть соединены с другой группой или в соответствующем положении в циклоалкильном кольце, или в ароматическом кольце, например:



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

Термин "циклоалкил" относится к циклическим алкильным группам.  $C_{3-6}$  циклоалкил включает  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  и  $C_6$  циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, также включены в определение термина "циклоалкил". Термин "циклоалкенил" относится к циклическим алкенильным группам.  $C_{4-6}$  циклоалкенил охватывает  $C_4$ ,  $C_5$  и  $C_6$  циклоалкенильные группы. Примеры циклоалкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклобутенил, циклопентенил и циклогексенил.

Термин "циклоалкилалкил" относится к циклоалкилу или замещённому циклоалкилу, соединённому с алкильной группой, присоединённой к карбазольному ядру соединения. Термин "галогенид" или "галоген" включает фтор, хлор, бром и йод. Термин "галогенидалкил" включает как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное количество атомов углерода, замещённые одним или более атомами галогена. Примеры галогенидалкилов включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогенидалкилов включают также "фторалкил", который охватывает как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное количество атомов углерода, замещённые одним или более атомами фтора.

Термин "галогеналкокси" или "галогеналкилокси" обозначает галогеналкильную группу, определение которой дано выше, с указанным количеством атомов углерода, присоединённую через кислородный мостик. Например, " $C_{1-6}$  галогеналкокси" включает  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  и  $C_6$  галогеналкоксильные группы. Примеры галогеналкоксильных групп включают, но не ограничиваются ими, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокс и пентафторэтокс. Подобным образом "галогеналкилтио" или "тиогалогеналкокси" относится к галогеналкильной группе, определение которой дано выше, с указанным количеством атомов углерода, присоединённых через серный мостик; например, трифторметил-S- и пентафторэтил-S-.

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

Используемый в данной заявке термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклическая группа" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое может быть насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным, и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S; и включает любую полициклическую группу, в которой любое из перечисленных выше гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом. Атомы азота и серы могут быть необязательно окислены (то есть,  $N \rightarrow O$  и  $S(O)_p$ , где  $p$  равен 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещённым или незамещённым (то есть, N или NR, где R обозначает H или другой заместитель, если он есть). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено через группу у любого гетероатома или через атом углерода, что приводит к стабильной структуре. Гетероциклические кольца, описанные в данной заявке, могут быть замещёнными у атома углерода или у атома азота, если полученное соединение будет стабильным. Атом азота в гетероцикле может быть кватернизованным. Предпочтительно, если общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти атомы не являются соседними. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1. Когда используют термин "гетероцикл", подразумевают включение гетероарила.

Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, акридинил, азетидинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофурано[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, имидазолотиазинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатинил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолотиазинил, изоксазолил, изоксазолотиазинил, метиленидиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил,

1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолпиридирил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолил, пиразолопиридирил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2Н-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазолопиридирил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидозолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Также включены соединения, содержащие конденсированные кольца и спиросоединения, например, вышеуказанные гетероциклы.

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

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена через боковую группу у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к получению стабильной структуры. Бициклическая гетероциклическая группа, описанная в данной заявке, может быть замещённой у атома углерода или атома азота, если полученное соединение будет стабильным. Предпочтительно, чтобы, когда общее количество S и O атомов в гетероцикле превышает 1, то эти гетероатомы не являлись смежными друг с другом. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1. Примеры бициклических гетероциклических групп представляют собой, но не ограничиваются ими, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиназолинил, индолил, изоиндолил, индолинил, 1Н-индазолил, бензимидазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил. Используемый в данной заявке термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" означает стабильные моноциклические и полициклические ароматические углеводородные группы, которые включают по меньшей мере один гетероатом в кольце, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирролил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксалил и бензодиоксанил. Гетероарильные группы могут быть замещёнными и незамещёнными. Атом азота является замещённым или незамещённым (то есть, N или NR, где R обозначает H или другой заместитель, если он есть). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окисленными (то есть, N→O и S(O)<sub>p</sub>, где p равен 0, 1 или 2).

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

Термин "гетероциклилалкил" относится к гетероциклилу или замещённому гетероциклилу, соединённому с алкильной группой, связанной с карбазольным ядром соединения.

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

Термин "электроноакцепторная группа" (EWG) относится к заместителю, который поляризует связь, смещая плотность электронов на себя и от других присоединённых атомов. Примеры EWG включают, но не ограничиваются ими, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, галоген, галогеналкил, NO<sub>2</sub>, сульфоновую группу, сульфоксидную группу, сложноэфирную группу, сульфонамидную группу, карбоксамидную группу, алкоксильную группу, алкоксиэфирную группу, алкенил, алкинил, OH, C(O)алкил, CO<sub>2</sub>H, фенил, гетероарил, -O-фенил и -O-гетероарил. Предпочтительные примеры EWG включают, но не ограничиваются ими, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, галоген, SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> алкил), CONH(C<sub>1-4</sub> алкил), CON(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub> и гетероарил. Более

предпочтительные примеры EWG включают, но не ограничиваются ими,  $\text{CF}_3$  и  $\text{CN}$ .

Используемый в данной заявке термин "аминозащитная группа" означает любую группу, известную в области органического синтеза для защиты аминогрупп, которая является стабильной по отношению к агенту, восстанавливающему сложноэфирную группу, дизамещённому гидразину, R4-M и R7-M, нуклеофилу, гидразину, активатору, сильному основанию, затруднённому амину и циклизующему агенту. Такие аминозащитные группы, соответствующие этим критериям, включают те, которые перечислены в Wuts, P. G. M. and Greene, T.W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007) и *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, New York (1981), содержание которых включено в данную заявку посредством ссылки. Примеры аминозащитных групп включают, но не ограничиваются ими, следующие группы: (1) ацильные группы, такие как формил, трифторацетил, фталил и п-толуолсульфонил; (2) ароматические карбаматные группы, такие как бензилоксикарбонил (Cbz) и замещённые бензилоксикарбонилы, 1-(п-бифенил)-1-метилэтоксикарбонил и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc); (3) алифатические карбаматные группы, такие как трет-бутилоксикарбонил (Boc), этоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил и аллилоксикарбонил; (4) циклические алкилкарбаматные группы, такие как циклопентилоксикарбонил и адамантилоксикарбонил; (5) алкильные группы, такие как трифенилметил и бензил; (6) триалкилсилановые группы, такие как триметилсилановая; (7) тиол-содержащие группы, такие как фенилтиокарбонильная и галогенид; и (8) алкильные группы, такие как трифенилметил, метил и бензил; и замещённые алкильные группы, такие как 2,2,2-трихлорэтил, 2-фенилэтил и трет-бутил; и триалкилсилановые группы, такие как триметилсилановая группа.

Используемый в данной заявке термин "замещённый" означает, что по меньшей мере один атом водорода замещен группой, не являющейся водородом, при условии, что сохраняются нормальные валентности, и что замещение приводит к стабильному соединению. Кольцевые двойные связи, как используются здесь, являются двойными связями, которые образуются между двумя соседними атомами в кольце (например,  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$  или  $\text{N}=\text{N}$ ).

В тех случаях, в которых имеются атомы азота (например, амины) в соединениях по настоящему изобретению, они могут быть преобразованы в N-оксиды путем обработки окислителем (например, mCPBA и/или пероксидом водорода) с образованием других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, показанные и заявленные в формуле изобретения атомы азота считаются охватывающими как представленный азот, так и его N-оксидное ( $\text{N} \rightarrow \text{O}$ ) производное.

Когда какая-либо переменная встречается более одного раза в любом компоненте или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Так, например, если группа, как показывают, замещена 0-3 R, указанная группа может быть необязательно замещена вплоть до трех групп R, и при каждом появлении R независимо выбран из определения группы R. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми, только если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

Когда связь с заместителем показана путем пересечения связи, соединяющей два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель перечислен без указания атома, с которым указанный заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется здесь для обозначения соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые, в пределах погрешности медицинской оценки, пригодны для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением польза/риск. Как используется здесь, "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицируют путем образования его солей кислот или оснований. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, с нетоксичными неорганическими или органическими кислотами. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изотионовая, и тому подобные.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием свободных кислотных или основных форм указанных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания

или кислоты в воде или в органическом растворителе или в смеси двух; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22<sup>nd</sup> Edition, Allen, L. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, London, UK (2012), содержание которой включено в данное описание путем ссылки. Кроме того, соединения Формулы I могут иметь формы пролекарств. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* для обеспечения биологически активного агента (например, соединение Формулы I) является пролекарством в пределах объема и сущности изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области техники. Примеры таких пролекарственных производных см.:

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

Соединения, содержащие карбоксильную группу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, будучи гидролизованными в организме с образованием соединений Формулы I как таковых. Такие пролекарства предпочтительно вводить перорально, так как гидролиз, во многих случаях, имеет место преимущественно под действием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, когда сложный эфир сам по себе активен, или в тех случаях, когда происходит гидролиз в крови. Примеры физиологически гидролизующих сложных эфиров соединений Формулы I включают C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C<sub>1-6</sub> алканойлокси-C<sub>1-6</sub> алкил (например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонилокси-C<sub>1-6</sub> алкил (например, метоксикарбонил-оксиметил или этоксикарбонил-оксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил), и другие хорошо известные физиологически гидролизующие сложные эфиры, используемые, например, в пенициллин- и цефалоспориновой области техники. Такие сложные эфиры могут быть получены с помощью обычных методик, известных в данной области техники.

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

Настоящее изобретение включает все изотопы атомов, присутствующих в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают <sup>13</sup>C и <sup>14</sup>C. Изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, в общем случае, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в данном документе, с помощью соответствующего изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае.

Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения по настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя, будь органическим или неорганическим. Эта физическая ассоциация включает образование водородных связей. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда молекулы одного или более растворителей включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут присутствовать в упорядоченном расположении и/или неупорядоченном расположении. Сольват может содержать либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество молекул растворителя. "Сольват" охватывает как фазу раствора, так и выделяемые сольваты. Примеры сольватов включают, но не ограничиваются ими, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации, как правило, известны в данной области. Используемый в данной заявке термин "пациент" относится к организмам, которые подвергаются лечению способами по настоящему изобретению. Такие организмы предпочтительно включают, но не ограничиваются ими, млекопитающих (например, мышевидные, обезьяны, лошади, крупнорогатый скот, свиньи, псовые, кошачьи и т.п.) и наиболее предпочтительно относятся к человеку.

Используемый в данной заявке термин "эффективное количество" означает такое количество лекарственного средства или фармацевтического агента, то есть, соединения по настоящему изобретению,

которое будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы, животного или человека, который испрашивается, например, исследователем или врачом. Кроме того, термин "терапевтически эффективное количество" означает любое количество, которое, по сравнению с соответствующим субъектом, который не получал такого количества, приводит к улучшенному лечению, заживлению, профилактике или облегчению заболевания, расстройства или побочного эффекта, или снижению скорости прогрессирования болезни или расстройства. Эффективное количество может быть введено в один или несколько приемов, применений или доз и не предназначено быть ограниченным конкретной композицией или способом введения. Этот термин также включает в свой объем количества, эффективные для повышения нормальной физиологической функции.

Как используется здесь, термин "лечение" включает любое воздействие, например уменьшение, снижение, модулирование, облегчение или устранение, которое приводит к улучшению состояния, заболевания, расстройства и т.п., или ослаблению их симптомов. Как используется здесь, термин "фармацевтическая композиция" относится к комбинации активного вещества с носителем, инертным или активным, что делает композицию особенно подходящей для диагностического или терапевтического использования *in vivo* или *ex vivo*.

Примеры оснований включают, но не ограничиваются ими, гидроксиды щелочных металлов (например, натрия), гидроксиды щелочноземельных металлов (например, магния), аммиак и соединения формулы  $NW_4^+$ , где W представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил, и тому подобное.

Для терапевтического применения соли соединений по настоящему изобретению рассматриваются как фармацевтически приемлемые. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения.

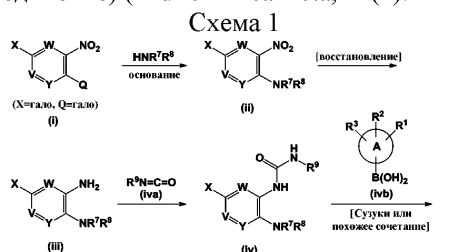
### Способы получения

Соединения по изобретению могут быть, например, получены способами, проиллюстрированными на следующих схемах, с использованием химических превращений, хорошо известных специалистам в данной области. Растворители, величины температур, давления и другие условия реакции легко могут быть выбраны средним специалистом в данной области. Исходные материалы являются коммерчески доступными или могут быть легко получены средним специалистом в данной области. Приведённые далее схемы являются иллюстративными и не ограничивают возможные способы, которые может выбрать специалист для получения описанных в данной заявке соединений. Различные способы являются очевидными для специалистов в данной области. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности или порядке для того, чтобы получить желаемое соединение(я). Кроме того, представление реакций на этих схемах в виде отдельных стадий не исключает их совместного выполнения, или проведения многих стадий в одном и том же реакционном сосуде, или проведения многих стадий без очистки или характеристики промежуточного соединения(ий). Кроме того, многие из соединений, полученных с помощью нижеописанных способов, могут быть дополнительно модифицированы с использованием обычной химии, хорошо известной специалистам в данной области. Все документы, процитированные здесь, включены сюда посредством ссылки в полном объеме.

Описание многих из таких химических превращений, применяемых согласно данному изобретению, можно найти в Smith, M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure*, Fifth Edition, Wiley-Interscience, New York (2001) или в других стандартных публикациях в области синтетической органической химии. Некоторые превращения могут потребовать защиты реакционноспособных функциональных групп с помощью защитной группы (групп). Описание условий для введения, удаления и соответствия условиям реакции этих групп можно найти в Greene, T.W. et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley-Interscience, New York (1999).

Ссылаясь на Схему 1, представленную ниже, обработкой соединений (i), где X представляет собой галоген, такой как Cl, Br или I, и Q представляет собой галоген аминами  $HNR^7R^8$  и подходящим основанием в растворителе, таком как THF, DMF, NMP, диоксан или тому подобное, получали промежуточные соединения (ii). Обычно требуется нагревание. Подходящие основания включают, но не ограничиваются ими, алифатические третичные амины, карбонат натрия или калия, или избыток реакционного первичного или вторичного амина  $HNR^7R^8$ . Восстановление нитрогруппы в соединениях (ii) с получением анилинов (iii) может быть осуществлено с помощью различных средств, включая каталитическое гидрирование и восстановление растворенными металлами в их различных формах. См. House, H.O., *Modern Synthetic Reactions*, Second Edition, W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California, publ. (1972). Предпочтительный способ осуществления этого восстановления без удаления галогенового заместителя X включает перемешивание раствора соединения (ii) во влажном спиртовом растворителе в присутствии кислоты, такой как хлорид аммония в присутствии мелкоизмельченного цинка. Обработка анилинов (iii) изоцианатом  $R^8N=C=O$  (iva) приводит к получению соединений мочевины (iv). Обычно эту реакцию проводят в растворителе, таком как THF, при температуре между комнатной и температурой кипения растворителя. Связывание соединения (iv) с арилбороновыми кислотами (ivb) предпочтительно в условиях реакции Сузуки (см. Kotha, S. et al., *Tetrahedron*, 58:9633-9695 (2002)) позволяет получить соединения Формулы I по изобретению. Обычно эту реакцию проводят путём нагревания галогенидсодержащего соединения и

бороновой кислоты или её эфира при температуре от около 90 до около 98°C в присутствии основания, такого как водный раствор трёхосновного фосфата натрия или калия или карбоната калия в среде растворителя, такого как диоксан, DMF, THF или NMP, с применением катализатора, такого как тетра-кис(трифенилфосфин)палладий или  $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})$ . Специалистам в области органической/медицинской химии известны многие варианты осуществления этой реакции, включая применение различных температур, растворителей, оснований, безводных условий, катализаторов, производных боронатов и заместителей галогенидов таких как трифлаты. Недавно сообщалось о сочетании чувствительных производных бороновой кислоты в мягких условиях. См. Kinzel T. et al., J. Am. Chem. Soc, 132(40):14073-14075 (2010). Похожие реакции сочетания при превращении соединений (iv) и других промежуточных арилгалогенидов в соединения по изобретению, показанные на Схемах ниже, включают реакцию Хека (олефин) (J. Am. Chem. Soc, 96(4): 1133-1136 (1974)), реакцию Стилла (органостаннаны) (Synthesis, 803-815 (1992)), реакцию Соногаширы (ацетилен) (Sonogashira K. et al., Tetrahedron Lett., 16(50):4467-4470 (1975)) и реакцию Негиши (цинкорганическое соединение) (Aldrichimica Acta, 38(3):71-78 (2005)).



На Схеме 2 показано получение соединений по изобретению Формулы I, сходное со Схемой 1, но с превращениями, осуществлёнными в другом порядке. На этой схеме показано сочетание по Сузуки или похожее сочетание промежуточного соединения (iii) с получением анилина (v), который затем дериватизирован по реакции с изоцианатом (iva) с получением соединений по изобретению Формулы I.

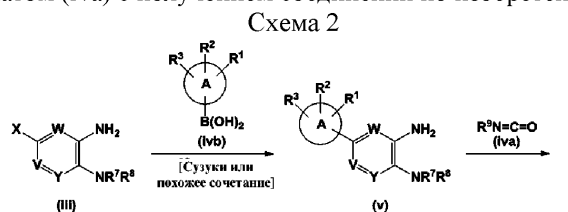


Схема 3 иллюстрирует получение соединений Формулы I, когда сочетание по Сузуки или родственное сочетание применяется для Промежуточных соединений (ii) с образованием Промежуточных соединений (vi). Восстановление в условиях, описанных выше, обеспечивает получение анилинов (v), которые взаимодействуют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

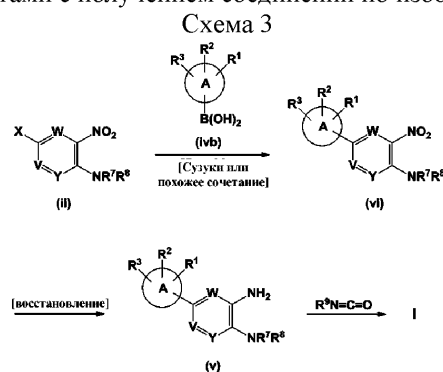
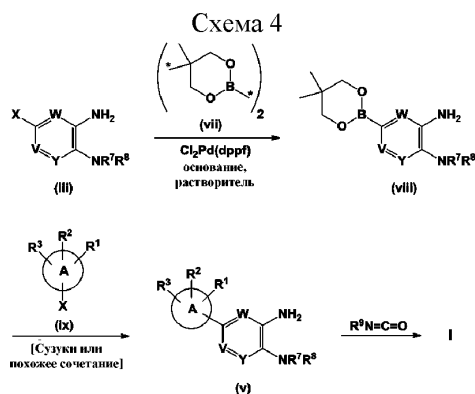


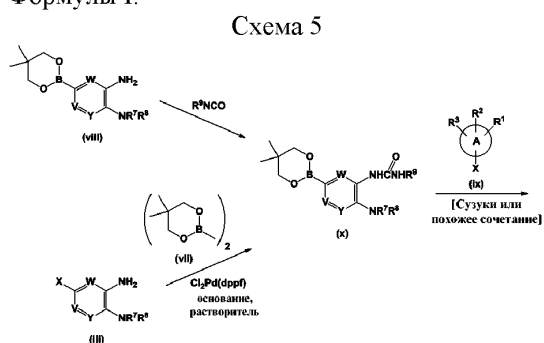
Схема 4 иллюстрирует способ получения соединений по изобретению Формулы I, когда бороновая кислота/её эфир или производные группы



нелегко подвергаются реакциям сочетания или не доступны коммерчески, или неприемлемы. Производные (iii) могут сочетаться с димерами боронатных эфиров, такими как бис(неопентилгликолят)диборон (vii) при нагревании в среде растворителя, такого как DMSO, диоксан, толуол или DMF, в присутствии такого основания, как ацетат калия, и катализатора, такого как  $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})$ , с получением арилборонатных эфиров (viii). Эти эфиры можно подвергать сочетанию по Сузуки или похожим сочетаниям, как описано выше, с получением Промежуточных соединений (v). Функционализацией (v), как описано выше, путём обработки  $\text{R}^9\text{N}=\text{C}=\text{O}$  (iva) получают соединения по изобретению Формулы I.



На Схеме 5 порядок стадий синтеза отличается от показанного на Схеме 4. Соответственно, арил-боронатные эфиры (viii) функционализируют путем сочетания с  $\text{R}^9\text{N}=\text{C}=\text{O}$  с получением амидов или мочежин-мочевин (x). В качестве альтернативы, (x) могут быть получены в условиях, показанных на Схеме 4 для (iii). Такие производные подвергаются сочетанию по Сузуки или похожему сочетанию с получением соединений по изобретению Формулы I.



На Схеме 6 показан дополнительный способ получения соединений по изобретению Формулы I. Обработка кислотой или сложным эфиром (xi) с первичными или вторичными аминами  $\text{HNR}^7\text{R}^8$  либо в избытке, либо в присутствии подходящего основания, такого как алифатический третичный амин, необязательно в присутствии растворителя, такого как DMF или NMP, при повышенной температуре позволяет получить аддукты (xii). Сложные эфиры (xii) могут быть омылены до соответствующих карбоновых кислот (xiii) при различных условиях, известных специалистам в данной области техники. Обычно это осуществляется с помощью гидроксида щелочного металла (MOH) в водном растворе, предпочтительно, с органическим сорастворителем, таким как метанол или THF. Карбоновые кислоты (xiii) могут быть превращены (путём обработки DPPA и третичным амином в качестве основания) в ацилазиды, которые перегруппируются (перегруппировка Кёртиса) при нагревании с образованием изоцианатов, которые могут быть захвачены спиртами  $\text{R}'\text{OH}$  с образованием карбаматов (xiv). Специалисты в области органической/медицинской химии знакомы со множеством вариантов перегруппировки Кёртиса, которые используются для преобразования карбоновых кислот, таких как кислоты (xiii), в карбаматы (xiv) или соответствующие амины (iii). Превращение карбаматов (xiv) в соответствующие анилины (ii) осуществляется таким образом, который зависит от природы группы  $\text{R}'$ . Как правило, кислые условия (~4 M HCl в диксане или ~1:1 TFA- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) используются для кислотно-лабильных карбаматов ( $\text{R}'=\text{t-Bu}$ ). Бензильные карбаматы, как правило, расщепляются до соответствующих анилинов путем воздействия газообразного водорода в присутствии катализатора благородного металла, такого как Pd или Pt, или за счет гидрогенолиза с переносом фазы (Synthesis, 685 (1976) Способы превращения анилинов (ii) в соединения по изобретению Формулы I показаны на других схемах.

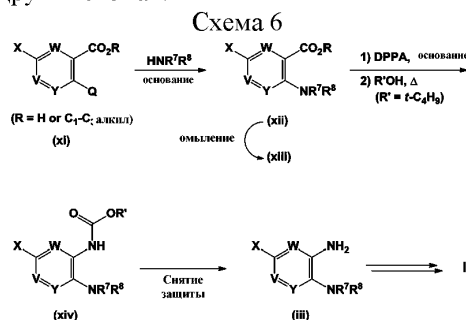


Схема 7 иллюстрирует получение соединений по изобретению Формулы I способом, аналогичным показанному на Схеме 6, при этом промежуточный изоцианат, образованный путем перегруппировки

Кертиса, перехватывается амином  $R^9NH_2$  с получением промежуточного производного мочевины (iv). Промежуточное соединение (xv) затем превращается в соединения по изобретению Формулы I с использованием сочетания по Сузуки или похожего сочетания.

Как показано на Схеме 8, предшествующее промежуточное соединение анилина (iii) преобразуют в соответствующее производное мочевины (iv). Сузуки или похожая реакция сочетания применяется для превращения этого промежуточного соединения в соединение по изобретению Формулы I.

Схема 8

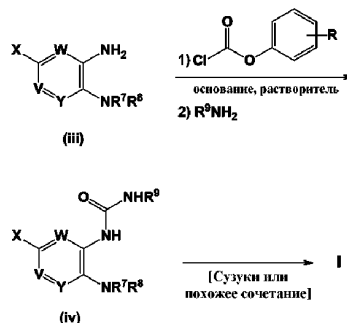
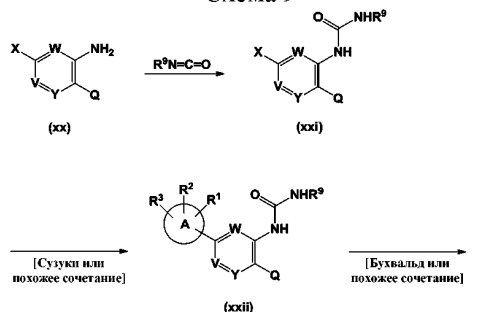


Схема 9 описывает получение соединений по изобретению, начиная с диброманилина или родственных дигалогенидгетероциклов (xx), где каждый X и Q представляют собой галоген. Введение группы  $NHCONHR^9$  осуществляется, как на приведённых выше Схемах, с получением диброммочевины (xxi). Это промежуточное соединение может подвергаться сочетанию по Сузуки или похожему сочетанию с менее затруднённым бромидом с получением промежуточного соединения (xxii). В заключение, обработкой аминами  $HNR^7R^8$  и соответствующим катализатором, предпочтительно, в условиях по Бухвальду получают соединения по изобретению Формулы I.

Схема 9



Интермедиаты, полученные на Схемах, приведённых выше, могут подвергаться дальнейшей обработке для получения соединений по изобретению. Такие примеры показаны на следующих Схемах.

Схема 10 иллюстрирует превращение нитрилов (xxiii) в промежуточные соединения тетразолов (xxiv), которые могут быть преобразованы в соединения по изобретению, как здесь описано. Обычно нитрил (xxiii) получают способом, описанным выше (часто реакцией Сузуки с промежуточным соединением, таким как (iii), и нагреванием с азидом, таким как трибутилоловоазид, в среде растворителя, такого как толуол, при температуре кипения или вблизи неё). Соединения (xxiv) могут быть преобразованы в соединения по изобретению Формулы I или могут быть промежуточными соединениями, которые преобразуют в соединения по изобретению Формулы I с помощью способов, показанных на предыдущих Схемах. Этот способ может быть использован для получения гетероароматических производных тетразола в дополнение к показанным фенильным производным.

Схема 10

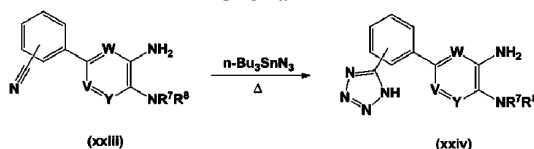
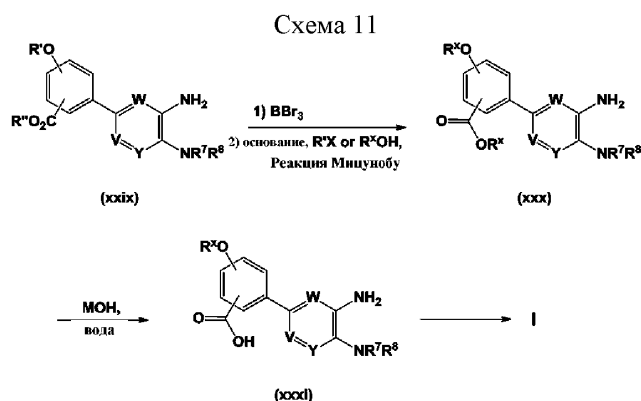


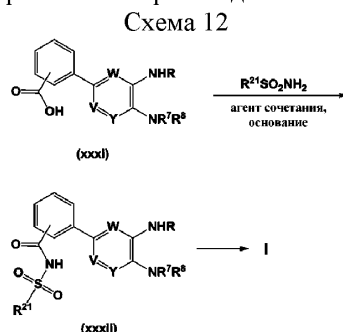
Схема 11 иллюстрирует превращение промежуточных соединений или соединений по изобретению в дополнительные промежуточные соединения или соединения по изобретению путем взаимопревращений функциональных групп. Соответственно, алкиловые эфиры (xxix) могут быть преобразованы в фенолы путём обработки кислотами Льюиса, такими как  $BBr_3$ , предпочтительно в среде растворителя, такого как  $CH_2Cl_2$  или  $CH_2ClCH_2Cl$ . Переалкилирование приводит к получению новых эфирных производных (xxx), в которых карбоксильная группа также была алкилирована. Альтернативно, фенолы могут быть алкилированы при помощи реакции Мицунобу (См. в: Kumara Swamy K.C. et al., "Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications", Chem. Rev., 109:2551-2651 (2009)). Дальнейшее превращение приводит к получению производных карбоновых кислот (xxxi) или защищенных промежуточных соедине-



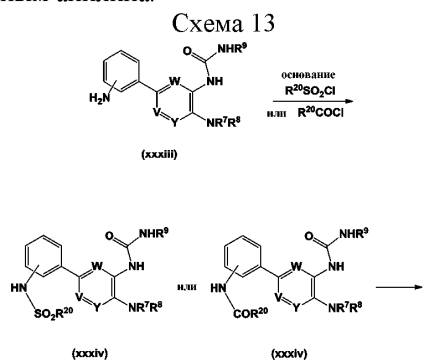
ний, которые затем могут быть преобразованы в соединения по изобретению Формулы I. Реакцию омыления обычно осуществляют путем использования гидроксида щелочного металла в водных или смешанных водных/органических растворителях. Эта методика может быть использована для получения гетероароматических производных карбоновых кислот в дополнение к показанным фенильным производным.



Эти карбоновые кислоты, полученные на Схеме 11, могут быть дериватизированы (см. Схему 12) с получением ацилсульфонамидов (xxxii), которые могут быть превращены в соединения по изобретению Формулы I с помощью химических превращений, описанных в приведенных выше Схемах. Как правило, преобразование карбоновых кислот в ацилсульфонамиды осуществляется с использованием конденсирующего реагента, такого как CDI, и основания, такого как DBU, в растворителе, таком как DMF или THF. Этот способ может быть использован для получения производных гетероароматических ацилсульфонамидов в дополнение к показанным фенильным производным.



Способы, описанные в приведенных выше схемах, могут быть использованы для получения производных амина (xxxiii), которые могут быть затем обработаны основанием и электрофильным соединением, таким как ацил- или сульфонилхлорид, или ангидрид карбоновой или сульфоновой кислоты, или активированными сложными эфирами и т.п., чтобы получить карбоксамид или его сульфонамидные соединения по изобретению Формулы I (Схема 13). Альтернативно, это получение производных может быть выполнено на более раннем промежуточном продукте, который может быть преобразован в соединения по настоящему изобретению Формулы I с использованием реакций, описанных в приведенных выше Схемах. Эта методика может быть использована для получения гетероароматических аминов в дополнение к показанным производным анилина.



#### Общая экспериментальная часть

Чувствительные к присутствию воздуха или влаги реакции обычно проводят в атмосфере азота или аргона в безводных растворителях (EMD) DRISOLV®. Цинк (-325 меш) для восстановления нитрогруппы был получен от Alfa Aesar. Концентрации для реакций, указанные в таблицах и методиках, приведены в молярных единицах и являются приблизительными. Температуры даны в градусах Цельсия. Степень

завершенности реакции контролируют с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) или tandemной жидкостной хроматографии масс-спектропии (ЖХ/МС). Для тонкослойной хроматографии пластинки 0,25 мм, покрытые Silica60/F254 были использованы с визуализацией УФ-светом при длине волны ~254, воздействием парами йода, или нагревом с PMA (раствора фосфорно-молибденовой кислоты), нингидрина в этаноле, раствора анисового альдегида или раствора соли церия с молибдатом аммония. Если не указано иное, термин "высушивали" относится к добавлению безводного  $MgSO_4$  с последующим фильтрованием и промывкой твердого остатка с помощью подходящего органического растворителя. "Отгонка" означает концентрирование при пониженном давлении, как правило, на ротационном испарителе. "Хроматография на силикагеле", "флэш-хроматография" или "хроматографируют на силикагеле" относится к хроматографии на стеклянной колонке, которая проводится способом, аналогичным способу, описанному Стиллом (J. Org. Chem., 43:2923 (1978)). Обычно силикагель 60 (EMD, 230-400 меш ASTM) используется с растворителями, полученными от JT Baker или Mallinckrodt. ВЭЖХ относится к очистке методом обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, как правило, на колонках C18, используя указанные подвижные фазы. Аналитические пробеги ВЭЖХ проводили с использованием указанных колонок, скоростей потока и подвижных фаз. Понятно, что аналитические значения времени удерживания ВЭЖХ ( $T_r$ ) представлены в минутах, и могут зависеть от температуры, pH и других факторов. ISCO относится к хроматографии на предварительно расфасованных картриджах с силикагелем с использованием автоматизированных систем, продаваемых Teledyne Isco. Для всех хроматографических очисток подразумевается выделение продукта путем концентрации соответствующих фракций выпариванием при или ниже давления окружающей среды. Температуры плавления определяли на приборе Thomas-Hoover Uni-Melt и не корректировали. Как правило, результаты масс-спектрометрии представлены как значения  $(M+H)^+$ . Для галогенированных соединений, где два или более пиков являются существенными, указывается  $m/z$  для одного пика в кластере, который, как правило, является наиболее интенсивным.  $^1H$  спектры ЯМР регистрируют для разбавленных растворов при 400 или 500 МГц на приборах VARIAN® или JEOL® в указанных растворителях. Химические сдвиги приведены в частях на миллион (ppm) относительно внутреннего стандарта тетраметилсилана (TMS) или относительно положения TMS, выведенного с помощью дейтерированного растворителя для ЯМР. Кажущиеся мультиплетности сообщаются как: синглет-s, дублет-d, триплет-t, квадруплет-q или мультиплет-m. Пики, которые проявляются как уширенные, дополнительно обозначаются как br. Уровни интеграции являются приблизительными. Следует указать, что интенсивности интеграции, формы пиков, химические сдвиги и константы сочетания могут зависеть от вида растворителя, концентрации, температуры, величины pH и других факторов. Кроме того, пики, которые перекрываются или обмениваются с пиками воды или растворителя в спектре ЯМР, могут не обеспечить надежных интенсивностей интеграции.

Если не указано иное, различные заместители соединений, используемых в данной заявке, определены так же, как и в соединениях по изобретению Формулы (I). Для облегчения изложения в данной заявке используются следующие аббревиатуры.

## Аббревиатура

AcOH, HOAc	уксусная кислота
ACN	ацетонитрил
Ac <sub>2</sub> O	уксусный ангидрид
ADDP	1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин
aq.	водный
Bn	бензил
Boc	<i>tert</i> -бутил карбамат
Boc <sub>2</sub> O	ди- <i>tert</i> -бутил дикарбонат
BOP	Бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат
Bu	бутил
Cbz	бензил карбамат
conc.	концентрированный
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIAD	диизопропил азодикарбоксилат
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-N,N-диметиламинопиридин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DMT-MM	4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолин хлорид
EDC	1-(3-(диметиламино)пропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид
Et	этил
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
Et <sub>3</sub> N	триэтиламин
Fmoc	9-флуоренилметилкарбамат
ч	час (часы)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония

	гексафторфосфат
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
<i>i</i> -PrOH	изопропанол
KOAc	ацетат калия
LAH	алюмогидрид лития
мин	минута (ы)
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
Me <sub>2</sub> NH	диметиламин
NaHMDS	бис(триметилсилил)амид натрия
Na(OAc) <sub>3</sub> BH	триацетоксиборгидрид натрия
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
NMM	<i>N</i> -метилморфолин
NMP	<i>N</i> -метилпирролидинон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
OTf	трифторметилсульфонилокс
Pd/C	палладий на угле
Pd(dppf) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	ацетат палладия
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	тетракис(трифенилфосфин)палладий
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
PE	петролейный эфир
Ph	фенил
PhMe	толуол
Ph <sub>2</sub> TfN	1,1,1-трифтор- <i>N</i> -фенил- <i>N</i> -(трифторметил)сульфонил метансульфонамид
PPh <sub>3</sub>	трифенилфосфин
RB	круглодонная колба
rt	комнатная температура

sat.	насыщенный
<i>t</i> -Bu	третичный бутил
<i>t</i> -BuOH	третичный бутанол
TFA	трифторуксусная кислота
Tf <sub>2</sub> O	трифторметилсульфоновый ангидрид
THF	тетрагидрофурон
TMS	триметилсилил
TsO	<i>p</i> -толуолсульфонил

Условия аналитической ВЭЖХ:

<sup>a</sup> Waters Sunfire C18 4.6 × 150 мм 3.5 мкм, 1 мл/мин, 10-90% метанол-вода, 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, градиент в течение 15 мин.

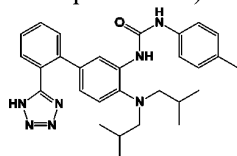
<sup>b</sup> Waters Sunfire C18 4.6 × 150 мм 3.5 мкм, 1 мл/мин, 10-90% метанол-вода, 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, градиент в течение 10 мин.

<sup>c</sup> YMC S5 ODS, 4.6 × 50 мм, 4 мл/мин, 10-90% метанол-вода, 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, градиент в течение 12 мин.

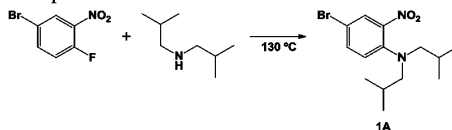
<sup>d</sup> Waters X-Bridge Phenyl 4.6 × 150 мм, 3.5 мкм, 1 мл/мин, 10-90% метанол-вода, 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, градиент в течение 10 мин.

- <sup>e</sup> YMC S5 ODS, 4.6 × 50 мм, 4 мл/мин, 10-90% метанол-вода, 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, градиент в течение 4 мин.
- <sup>f</sup> YMC S5 ODS, 4.6 × 50 мм, 1 мл/мин, 10-90% метанол-вода, 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, градиент в течение 15 мин.
- <sup>g</sup> Sunfire C18 3.0 × 150 мм, 3.5 мкм, 0.5 мл/мин, 14-95% ацетонитрил-вода, 0.05% TFA, градиент в течение 12 мин.
- <sup>h</sup> YMC pro c18 S5 ODS, 4.6 × 50 мм, 4 мл/мин, 10-90% метанол-вода, 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, градиент в течение 12 мин.
- <sup>i</sup> SUPELCO® Ascentis 4.6 × 50 мм, 2.7 мкм C18, 4 мл/мин, 5-95% ацетонитрил-вода, 10 mM NH<sub>4</sub>OAc, градиент в течение 4 мин (температура колонки = 35°C).
- <sup>j</sup> Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 мм, размер частиц 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.
- <sup>k</sup> Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 мм, размер частиц 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.
- <sup>l</sup> Luna C18, 4.6 × 30 мм, размер частиц 3 мкм; 10-90% MeOH-вода (0.1% TFA в обеих фазах), градиент в течение 5 мин, скорость потока: 4 мл/мин.
- <sup>m</sup> ZORBAX® SB C18, 4.6 × 75 мм, 50-90% MeOH-вода (0.1% TFA в обеих фазах), градиент в течение 8 мин, скорость потока: 2.5 мл/мин.
- <sup>n</sup> YMC S5 ODS, 4.6 × 50 мм, 4 мл/мин, 10-90% метанол-вода 0.05% TFA, градиент в течение 4 мин.
- <sup>o</sup> Luna C18, 4.6 × 30 мм, размер частиц 3 мкм; 10-86% CH<sub>3</sub>CN-вода (10 mM NH<sub>4</sub>OAc в обеих фазах), градиент в течение 2 мин, скорость потока: 4 мл/мин.
- <sup>p</sup> Luna C18, 4.6 × 30 мм, размер частиц 3 мкм; 10-85.5% MeOH-вода (0.1% TFA в обеих фазах), градиент в течение 2 мин, скорость потока: 4 мл/мин.
- <sup>q</sup> Luna C18, 4.6 × 30 мм, размер частиц 3 мкм; 10-90% MeOH-вода (0.1% TFA в обеих фазах), градиент в течение 3.5 мин, скорость потока: 4 мл/мин.
- <sup>r</sup> PHENOMENEX®, 2.0 × 30 мм, размер частиц 2.5 мкм; 26-90% MeOH-вода (0.1% TFA в обеих фазах), градиент в течение 3 мин, скорость потока: 1 мл/мин.
- <sup>s</sup> Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 мм, размер частиц 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин.
- <sup>t</sup> Колонка: Xbridge (150 × 4.6 мм), 3.5 мкм; методика: 0.05% TFA в воде, pH 2.5; подвижная фаза А: буфер: ацетонитрил (95:5) подвижная фаза В: ацетонитрил: буфер (95:5) скорость потока: 1.0 мл/мин.
- <sup>u</sup> Колонка: Sunfire (150 × 4.6 мм), методика: 0.05% TFA в воде, pH 2.5, подвижная фаза А: буфер: ацетонитрил (95:5) подвижная фаза В: ацетонитрил: буфер (95:5), скорость потока: 1.0 мл/мин.
- <sup>v</sup> Колонка: Ascentis Express C8 (5 × 2.1 мм), размер частиц 2.7 мкм, 10 mM в формиате аммония, от 98:2 до 2:98 вода-ацетонитрил, градиент в течение 1.5 мин, скорость потока: 1.0 мл/мин.
- <sup>w</sup> Phenomenex-Luna C18 3 мкм 4.6 × 30 мм, 0% В-95% В при скорости потока 4 мл/мин и времени градиентного элюирования 2 мин; растворитель А: 10% вода/90% ацетонитрил с 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; растворитель В: 10% вода/90% ацетонитрил с 10 mM NH<sub>4</sub>OAc, длина волны 220 нМ.
- <sup>x</sup> Phenomenex Luna C18, 2.0 × 30 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 вода:MeOH, 0.1% TFA; подвижная фаза В: 10:90 вода:MeOH, 0.1%TFA; температура: комнатная; градиент: 0% В, удерживание в течение 0.2 мин, затем 0-100% В на протяжении 2.5 мин, затем 3-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.5 мл/мин.
- <sup>y</sup> Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 мм, размер частиц 1.7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 2-98% В на протяжении 1 мин, затем 0.5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 0.8 мл/мин.

Пример 1. 1-(4-(Диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевина



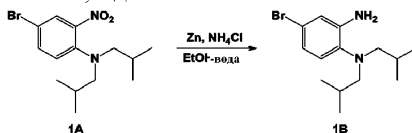
## 1A. 4-Бром-N,N-диизобутил-2-нитроанилин



Раствор диизобутиламина (0.284 г, 2.200 ммоль) и 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (0.220 г, 1 ммоль) нагревали при 130°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом. Этот раствор промывали водной HCl, затем рассолом, высушивали и очищали с получением 0.3 г (87%) 4-бром-N,N-диизобутил-2-нитроанилина (1A) в виде оранжевого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.90 (d, 1H,  $J = 2.6$  Гц); 7.60 (dd, 1H,  $J = 9.0, 2.4$  Гц); 7.32 (d, 1H,  $J = 9.0$  Гц); 2.89 (d, 4H,  $J = 7.3$  Гц); 1.76-1.86 (m, 2H); 0.77 (d, 12H,  $J = 6.4$  Гц). MS(ES):  $m/z = 331$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

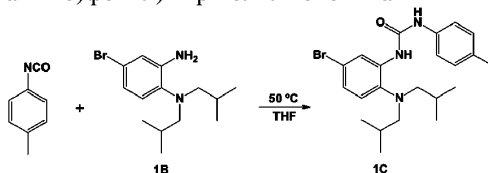
## 1B. 4-Бром-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамин



К перемешанному раствору 4-бром-N,N-диизобутил-2-нитроанилина (1A) (0.9 г, 2.7 ммоль) в этаноле (объем: 10 мл) добавляли 2 мл воды с последующим добавлением хлорида аммония (1.46 г, 27.3 ммоль), затем цинка (1.79 г, 27.3 ммоль). Смесь перемешивали 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли дихлорметаном и фильтровали. Фильтрат промывали водой, высушивали и очищали с получением масла. Хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование смесью простой эфир-гексаны) получали, после удаления растворителя, 0.66 г (77%) 4-бром-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамина (1B) в виде бледно-пурпурного масла. MS(ES):  $m/z = 301$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 6.92 (d, 1H,  $J = 8.4$  Гц); 6.81 (d, 1H,  $J = 2.2$  Гц); 6.63 (dd, 1H,  $J = 8.1, 2.2$  Гц); 2.53 (d, 4H,  $J = 7.0$  Гц); 1.59-1.69 (m, 2H); 0.84 (d, 12H,  $J = 6.6$  Гц).

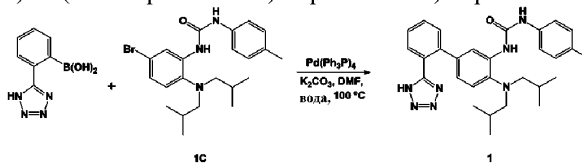
## 1C. 1-(5-Бром-2-(диизобутиламино)фенил)-3-р-толилмочевина



К перемешанному раствору 4-бром-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамина (1B) (0.1 г, 0.33 ммоль) в THF (объем: 1 мл) добавляли 1-изоцианато-4-метилбензол (0.067 г, 0.50 ммоль). Раствор перемешивали 1 ч при 50°C, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование смесью EtOAc-гексаны). Концентрированием соответствующих фракций получали 0.12 г (79%) 1-(5-бром-2-(диизобутиламино)фенил)-3-р-толилмочевины (1C) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.48 (1 H, s), 8.20 (1H, d,  $J = 2.4$  Гц), 7.95 (1H, s), 7.35 (2H, d,  $J = 8.4$  Гц), 7.18 (d, 1H,  $J = 8.6$  Гц), 7.07-7.13 (3 H, m), 2.68 (4 ч, d,  $J = 6.6$  Гц), 2.24 (3 H, s), 1.58-1.68 (2H, m), 0.82 (12H, d,  $J = 6.6$  Гц). MS(ES):  $m/z = 434$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 1. 1-(4-(Диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевина



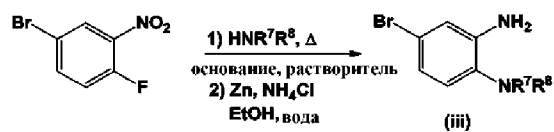
К суспензии 2-(1H-тетразол-5-ил)фенилбороновой кислоты (0.062 г, 0.32 ммоль), 1-(5-бром-2-(диизобутиламино)фенил)-3-р-толилмочевины (1C) (0.07 г, 0.162 ммоль) и тетра-кис(трифенилфосфин)палладия (0) (0.019 г, 0.016 ммоль) в дегазированном DMF (объем: 2 мл) добавляли водный карбонат калия (0.540 мл, 0.809 ммоль). Смесь помещали в атмосферу азота и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водной HCl и дважды экстрагировали дихлорметаном. Органические экстракты объединяли, высушивали, очищали, и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Axia 30  $\times$  100 мм, градиент MeOH-вода-TFA). Концентрированием соответствующей фракции получали 0.061 г (74%) 1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевины (1) в виде белого порошка.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.32 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $J = 2.2$  Гц), 7.83 (1 H, s), 7.65-7.70 (1H, m), 7.60 (1H, d,  $J = 7.7$  Гц), 7.50-7.57 (2H, m), 7.33 (2H, d,  $J = 8.4$  Гц), 7.05-7.10 (3H, m), 6.52 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.1$  Гц), 2.66 (4H, d,  $J = 6.8$  Гц), 1.59-1.69 (2H, m), 0.83 (12H, d,  $J = 6.6$  Гц). MS(ES):  $m/z = 498$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Применяя описанный способ (примеры 1A и 3A являются репрезентативными), соответствующие амины  $\text{HNR}^7\text{R}^8$  подвергали взаимодействию с 2-фтор-5-бромнитробензолом в указанных (табл. 1A) растворителях при указанных температурах. Любое дополнительное основание третичного амина, исполь-

зуемое в этих преобразованиях, указано в этой таблице. Таким образом получали нитроанилины, которые были обработаны в соответствии со способом для преобразования 1А в 1В с получением промежуточных продуктов.

Таблица 1А. Получение Промежуточных соединений (iii) из коммерчески доступного фторнитробензола



	NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Амин. эквива- лент	Растворитель, концентрация	Основа- ние	Температура	Время	(M+H) <sup>+</sup>	ВЭЖХ T <sub>r</sub>
iiia		3	Отсутствует	Отсутствует	140	20 ч	319	4.48 <sup>l</sup>
iiib		2	THF 0.4M	Отсутствует	50	3 ч	285	2.40 <sup>l</sup>
iiic		2	THF 0.1M	Отсутствует	50	3 ч	299	2.20 <sup>o</sup>
iiid		2	THF 0.4M	Отсутствует	50	3 ч	311	3.17 <sup>l</sup>
iiif		2.2	THF 0.8M	Отсутствует	60	1 ч	269	2.92 <sup>l</sup>
iiig		1.3 соль HCl	DMF 1M	Et <sub>3</sub> N 2.5 экв.	100	2 ч	269	2.92 <sup>l</sup>
iiih		3	NMP 1M	Отсутствует	100	0.5 ч	224 (M+H - 2 MeOH) <sup>+</sup>	2.48 <sup>l</sup>
iiij		3	NMP 1M	Отсутствует	100	0.5 ч	303	1.68 <sup>o</sup>
iiij		3	NMP 1M	Отсутствует	60	1.5 ч	285	2.32 <sup>l</sup>
iiik		1.5	NMP 2M	Et <sub>3</sub> N 1.4 экв.	55	2 ч	251	2.15 <sup>l</sup>
iiil		1.2 соль HCl	NMP 0.6M	Et <sub>3</sub> N 2.2 экв.	130	1.5 ч	325	3.14 <sup>l</sup>
iiim		1.1 соль HCl	NMP 1M	DIEA 2 экв.	135	4 ч	339	4.25 <sup>l</sup>

iiiin		1.2 соль HCl	NMP 1M	DIEA 2.2 экв.	130	2 ч	297	3.66 <sup>i</sup>
iiio		3	NMP 1M	Отсутствует	100	17 ч	275	2.06 <sup>i</sup>
iiip		1.1 соль HCl	NMP 1M	Et <sub>3</sub> N 2.3 экв.	100	3 ч	285	2.59 <sup>i</sup>
iiiq		1.2 соль HCl	NMP 1M	DIEA 3 экв.	110	3 ч	299	3.10 <sup>i</sup>
iiir		1.2 соль HCl	NMP 1M	DIEA 3 экв.	120	3 ч	325	1.71 <sup>p</sup>
iiis		1.2 соль HCl	NMP 1M	DIEA 2.5 экв.	120	3 ч	313	1.72 <sup>p</sup>
iiit		3	NMP 1M	Отсутствует	100	1 ч	301	1.79 <sup>p</sup>
iiiu		1.3 соль HCl	NMP 1M	DIEA 2.8 экв.	120	20 ч	299	1.81 <sup>p</sup>
iiiv		1 соль HCl	NMP 0.5M	DIEA 3 экв.	135	5 ч	313	2.05 <sup>p</sup>
iiiv		1.4 соль HCl	NMP 0.5M	DIEA 3 экв.	110	3 ч	321	2.43 <sup>p</sup>
iiix		1.4 соль HCl	NMP 0.6M	DIEA 3 экв.	110	3 ч	287	2.54 <sup>p</sup>
iiiy		2.5	NMP 1M	Отсутствует	110	3 ч	285	2.06 <sup>p</sup>
iiiz		1.7	NMP 1M	DIEA 1.3 экв.	140	24 ч	327	2.88 <sup>q</sup>
iiiab		1.2 соль HCl	NMP 1M	DIEA 2.5 экв.	125	4 ч	313	2.61 <sup>i</sup>
iiiac		1.7	NMP 1M	DIEA 1.3 экв.	140	24 ч	329	2.86 <sup>q</sup>



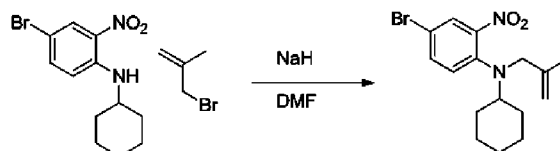
iiiad		1.7 соль HCl	NMP 1M	DIEA 3 экв.	140	24 ч	287	2.32 <sup>1</sup>
iiiaq		1.4	NMP 1M	DIEA 1.3 экв.	140	18 ч	299	2.34 <sup>3</sup>
iiiah		1.4	NMP 1M	DIEA 1.2 экв.	140	4 ч	313	2.64 <sup>3</sup>
iiiaj		1.4 соль HCl	NMP 0.6M	DIEA 3 экв.	140	18 ч	327	2.01 <sup>3</sup>
iiiak		4	NMP 1M	Отсутствует	140	4 ч	259	1.73 <sup>3</sup>
iiial		0.8	NMP 1M	DIEA 1.4 экв.	130	5 ч	299	2.08 <sup>3</sup>
iiiam		1.4	NMP 1.5M	Et <sub>3</sub> N 1.1 экв.	100	2 ч	321	3.90 <sup>3</sup>
iiian		1.4	NMP 1M	DIEA 1.2 экв.	130	19 ч	369	2.76 <sup>3</sup>
iiiao		1	NMP 1M	Et <sub>3</sub> N 1.2 экв.	140	6 ч	395	2.84 <sup>2</sup>
iiiap		1.4 соль HCl	NMP 1M	DIEA 1.2 экв.	130	19 ч	371	2.39 <sup>3</sup>
iiiaq		1.1 соль HCl	NMP 1M	DIEA 2.4 экв.	150	18 ч	335	2.51 <sup>3</sup>
iiiar		1.3	NMP 1.3M	DIEA 1.5 экв.	130	20 ч	339	2.63 <sup>3</sup>
iiias		3	DMF 0.6M	Отсутствует	80	1 ч	273	4.59 <sup>1</sup>
iiiat		2	NMP 1.5M	DIEA 1.2 экв.	110-115	7 ч	351	1.23 <sup>3</sup>
iiiau		1.1	NMP 1.5M	DIEA 1.1 экв.	110-120	6 ч	369	3.35 <sup>1</sup>
iiiax		1.1	NMP 1.5M	DIEA 1.2 экв.	120	4 ч	397	3.97 <sup>1</sup>

iiiaw		1.3	NMP 1.5M	DIEA 2 экв.	140	30 ч	369	2.06 <sup>p</sup>
iiiax		4	NMP 1.5M	Отсутствует	120	72 ч	313	4.64 <sup>l</sup>
iiay		2	NMP 1.5M	DIEA 1 экв.	130	16 ч	327	1.63 <sup>p</sup>
iiiaz		1.5	NMP 1.5M	DIEA 1 экв.	100	1	331	3.40 <sup>l</sup>
iiibc		10	Отсутствует	Отсутствует	46	3 ч	(M-H) <sup>+</sup> 271	2.24 <sup>v</sup>
iiibd		1.2	DMF 0.5M	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 3 экв.	80	18 ч	(M-H) <sup>+</sup> 266	1.84 <sup>v</sup>

Применяя описанные способы (примеры 1А и 3А являются репрезентативными), соответствующие амины  $\text{HNR}^i\text{R}^8$  подвергали взаимодействию с 2,4-дифтор-5-бромнитробензолом в указанных (табл. 1В) растворителях при указанных температурах. Любое дополнительное основание третичного амина, используемое в этих преобразованиях, указано в этой таблице. Таким образом получали нитроанилины, которые были обработаны в соответствии со способом для преобразования 1А в 1В с получением промежуточных продуктов (iii).

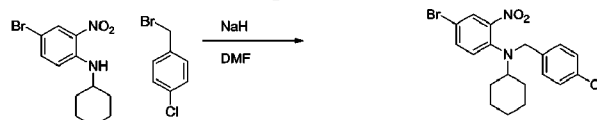
Некоторые производные анилина ш могут быть получены алкилированием нитроанилинов с последующим восстановлением, как описано выше. Приведенный ниже способ является иллюстративным.

#### 4-Бром-N-циклогексил-N-(2-метилаллил)-2-нитроанилин



Раствор 4-бром-N-циклогексил-2-нитроанилина (0.598 г, 1.999 ммоль) в DMF (4 мл) обрабатывали 3-бром-2-метилпроп-1-еном (0.403 мл, 4.00 ммоль) с последующим добавлением гидроксида натрия (0.137 г, 4.00 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и затем обрабатывали дополнительными 0.3 г гидроксида натрия и 0.4 мл алкилирующего реагента. Реакцию перемешивали дополнительные 4 ч при комнатной температуре, затем осторожно останавливали ледяной HOAc, затем разбавляли водой. Эту темную смесь экстрагировали простым эфиром, и органический экстракт высушивали, очищали, и подвергали очистке с помощью ISCO. Концентрированием соответствующих фракций получали 0.32 г (43%) 4-бром-N-циклогексил-N-(2-метилаллил)-2-нитроанилина в виде масла. ЖХ/МС: 353 (M + H)<sup>+</sup>. ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 2.48<sup>p</sup>.

#### 4-Бром-N-(4-хлорбензил)-N-циклогексил-2-нитроанилин

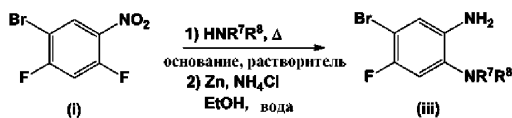


Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-N-циклогексил-2-нитроанилина и 4-хлорбензилбромида, используя способ получения 4-бром-N-циклогексил-N-(2-метилаллил)-2-нитроанилина. ЖХ/МС: 425 (M + H)<sup>+</sup>. ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 5.48<sup>l</sup>.

Восстановлением нитрогрупп, как описано выше, получали анилины iii:

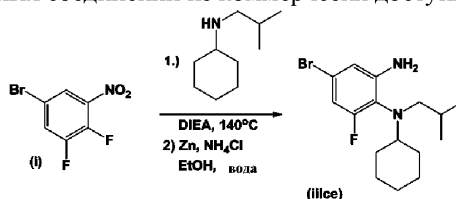
Пример No.	NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	(M+H) <sup>+</sup>	ВЭЖХ Т <sub>r</sub> способ
iiiba		323	1.99 <sup>p</sup>
iiibb		395	4.69 <sup>l</sup>

Таблица 1В. Получение Промежуточных соединений из коммерчески доступного дифторнитробензола



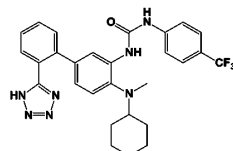
Пример No.	NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Амни. экв.	Растворитель, концентрация	Основание	Температура	Время	(M+H) <sup>+</sup>	ВЭЖХ Т <sub>r</sub> способ
iiica		1.3	THF 0.3M	Et <sub>3</sub> N 1.3 экв.	60	1.5 ч	285	3.43 <sup>l</sup>
iiicb		1.2	NMP 0.7M	DIEA 1.3 экв.	140	24 ч	345	2.39 <sup>r</sup>
iiicc		1.2 Соль HCl	NMP 0.5M	Et <sub>3</sub> N 2.2 экв.	130	1.5 ч	325	3.14 <sup>l</sup>
iiicd		1.1	DMF 1M	Et <sub>3</sub> N 1.5 экв.	60	1.5 ч	317	2.25 <sup>p</sup>

Получение Промежуточных соединений из коммерчески доступного дифторнитробензола

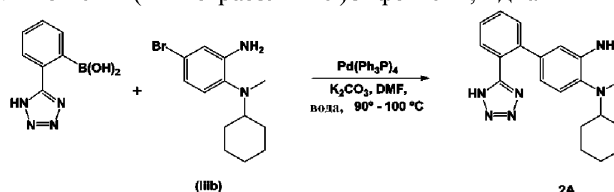


4-Бром-N1-циклогексил-6-фтор-N1-изобутилбензол-1,2-диамин получали из 5-бром-1,2-дифтор-3-нитробензола и N-изобутилциклогексанамина в соответствии со способами, изложенными в примерах выше.

Пример 2. 1-(4-(Циклогексил(метил)амино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



2А. N4-Циклогексил-N4-метил-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамин

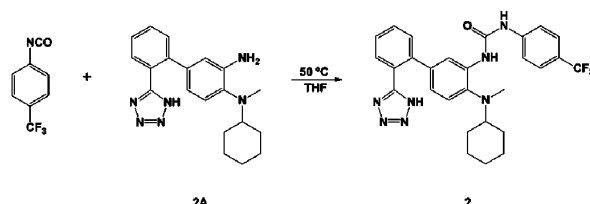


К суспензии 2-(1Н-тетразол-5-ил)фенил-бороновой кислоты (0.68 г, 3.6 ммоль), 4-бром-N1-циклогексил-N1-метилбензол-1,2-диамина (iiib) (0.57 г, 2 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия

(0) (0.12 г, 0.100 ммоль) в DMF (объем: 8 мл) добавляли водный карбонат калия (5.00 мл, 10.0 ммоль). Смесь помещали в атмосферу азота и нагревали при 100°C в течение 3 ч. ЖХ/МС показала завершение реакции на ~50%, поэтому ее обрабатывали дополнительными 0.15 г бороновой кислоты и 0.04 г катализатора и нагревали при 90°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали и выливали в разбавленную водную НОАс. Полученную в результате смесь дважды экстрагировали хлороформом. Объединенные органические экстракты высушивали, очищали и хроматографировали на силикагеле (градиентное элюирование смесью EtOAc-гексаны, 1% НОАс) с получением, после удаления растворителя, N4-циклогексил-N4-метил-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамина (2A) (0.17 г, выход 23%) в виде бежевой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.93 (br. s, 1H); 7.48-7.66 (m, 4H); 6.79 (d, 1H, J=7.9 Гц); 6.52 (d, 1H, J=2.2 Гц); 6.12 (dd, 1H, J=7.9, 1.8 Гц); 4.6-4.8 (br. s, 2H); 2.68-2.76 (m, 1H); 1.90 (s, 3H); 1.64-1.76 (m, 4H); 1.50-1.58 (m, 1H); 1.26-1.39 (m, 2H); 1.02-1.19 (m, 3H). MS(ES): m/z = 349 [M+H]<sup>+</sup>.

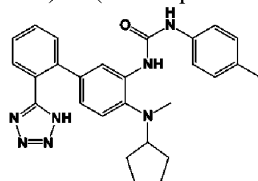
2. 1-(4-(Циклогексил(метил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



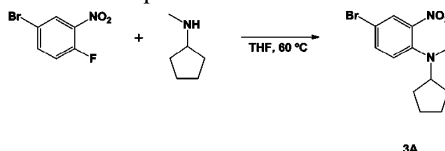
К перемешанному раствору N4-циклогексил-N4-метил-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамина (2A) (0.015 г, 0.043 ммоль) в THF (объем: 0.2 мл) добавляли 1-изоцианато-4-(трифторметил)бензол (0.014 г, 0.073 ммоль). Раствор перемешивали 2 ч при 50°C, затем охлаждали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Axia 21 × 100 мм, градиент MeOH-вода-TFA). Концентрированием соответствующей фракции получали 1-(4-(циклогексил(метил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевину (2) (0.012 г, выход 49%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.92 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.60-7.71 (m, 6H); 7.52-7.56 (m, 2H); 7.12 (d, 1H, J=8.1 Гц); 6.58 (d, 1H, J=7.7 Гц); 2.60-2.66 (m, 1H); 2.58 (s, 3H); 1.81-1.88 (m, 2H); 1.66-1.74 (m, 2H); 1.50-1.57 (m, 1H); 1.01-1.29 (m, 5H). MS(ES): m/z = 536 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 3. 1-(4-(Циклопентил(метил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевина



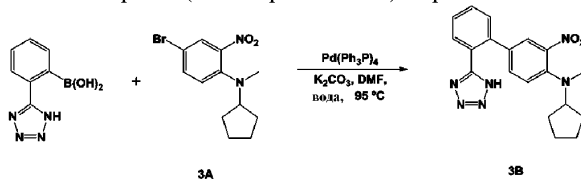
3A. 4-Бром-N-циклопентил-N-метил-2-нитроанилин



К перемешанному раствору 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (0.440 г, 2 ммоль) в THF (объем: 2 мл) добавляли N-метилциклопентанамин (0.595 г, 6.00 ммоль). Раствор перемешивали 1 ч при 60°C, затем охлаждали и перемешивали при комнатной температуре. Раствор разбавляли простым эфиром и промывали разбавленной водной НОАс, затем водным бикарбонатом натрия, затем рассолом. Органическую фазу высушивали и очищали с получением 4-бром-N-циклопентил-N-метил-2-нитроанилина (3A) (0.57 г, выход 91%) в виде оранжевого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.94 (d, 1H, J=2.4 Гц); 7.64 (dd, 1H, J=9.0, 2.4 Гц); 7.30 (d, J=9.0 Гц); 3.70-3.79 (m, 1H); 2.58 (s, 3H); 1.44-1.83 (m, 10H). MS(ES): m/z = 301 [M+H]<sup>+</sup>.

3B. N-Циклопентил-N-метил-3-нитро-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-амин

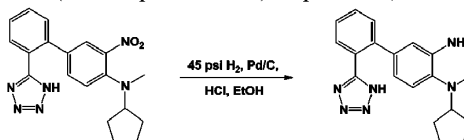


Суспензию 2-(1H-тетразол-5-ил)фенилбороновой кислоты (0.190 г, 1.000 ммоль), 4-бром-N-циклопентил-N-метил-2-нитроанилина (3A) (0.150 г, 0.5 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (0.035 г, 0.03 ммоль) в дегазированном DMF (объем: 4 мл) обрабатывали водным карбонатом калия (1.667 мл, 2.500 ммоль). Смесь помещали в атмосферу азота и нагревали при 95°C в течение 2.5 ч. Реак-

цию разбавляли ~4 мл воды и фильтровали горячей. Фильтрат разбавляли водой до 40 мл, доводили до pH 3 концентрированной HCl и энергично перемешивали, чтобы вызвать осаждение продукта. Полученное в результате красное твердое вещество фильтровали, прополаскивали водой и высушивали на воздухе с получением N-циклопентил-N-метил-3-нитро-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-амина (3B) (0.175 г, выход 91%).

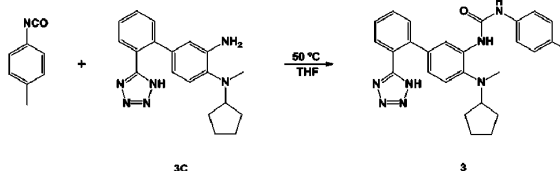
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.65-7.69 (m, 2H); 7.55-7.62 (m, 2H); 7.53 (d, 1H,  $J=2.2$  Гц); 7.20 (d, 1H,  $J=8.6$  Гц); 7.09 (dd, 1H,  $J=8.6, 2.2$  Гц); 3.77-3.86 (m, 1H); 2.58 (s, 3H); 1.76-1.89 (m, 2H); 1.46-1.69 (m, 8H). MS(ES):  $m/z = 365$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 3C. N4-Циклопентил-N4-метил-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамин



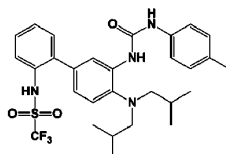
Суспензию N-циклопентил-N-метил-3-нитро-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-амина (0.16 г, 0.439 ммоль) и палладия на угле (0.05 г, 0.047 ммоль) в этаноле (объем: 5 мл) обрабатывали HCl в диоксане (0.132 мл, 0.527 ммоль) и гидрировали при 45 psi (фунтов на квадратный дюйм) в течение 30 мин. Катализатор удаляли фильтрованием, и органический раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Axia 30  $\times$  100 мм, градиент MeOH-вода-TFA). Концентрированием соответствующих фракций получали N4-циклопентил-N4-метил-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамин (3C) (0.05 г, выход 34%) в виде стекла. ВЭЖХ  $T_r$ : 2.76<sup>1</sup>. MS(ES):  $m/z = 335$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 3. 1-(4-(Циклопентил(метил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевина

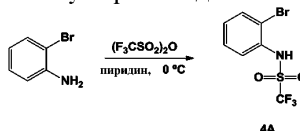


К раствору N4-циклопентил-N4-метил-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамин (0.02 г, 0.060 ммоль) в THF (объем: 0.5 мл) добавляли 1-изоцианато-4-метилбензол (0.012 г, 0.090 ммоль). Раствор перемешивали 2 ч при 50°C, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Axia 21  $\times$  100 мм, градиент MeOH-вода-TFA). Концентрированием соответствующей фракции получали 1-(4-(циклопентил(метил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевину (3) (0.009 г, выход 30.6%) в виде белого порошка. MS(ES):  $m/z = 468$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 12.28<sup>d</sup>.

Пример 4. N-(4'-(Диизобутиламино)-3'-(3-р-толилуреидо)бифенил-2-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамид



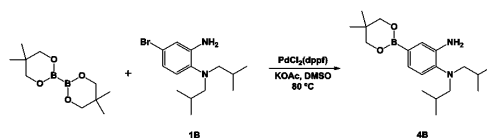
### 4A. N-(2-Бромфенил)-1,1,1-трифторметансульфонамид



2-Броманилин (300 мг, 1.744 ммоль) переносили в DCM (объем: 5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли пиридин (2.82 мл, 34.9 ммоль) с последующим добавлением по каплям трифторметансульфонового ангидрида (0.440 мл, 2.62 ммоль). Реакцию перемешивали при 0°C и медленно нагревали до комнатной температуры на протяжении ночи. Реакцию разбавляли DCM, промывали 1 н. HCl, затем рассолом, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью ISCO Companion (0-40% EtOAc/гексан; колонка 80 г). N-(2-бромфенил)-1,1,1-трифторметансульфонамид (4A) (189 мг, 0.622 ммоль, выход 36%) получали в виде коричневого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.61-7.65 (2H, m), 7.37 (1H, td,  $J=7.9, 1.4$  Гц), 7.17 (1H, td,  $J=7.8, 1.4$  Гц). MS(ES):  $m/z = 304$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

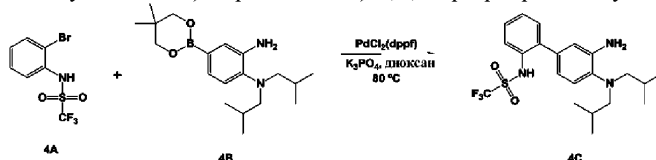
### 4B. 4-(5,5-Диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамин



4-Бром-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамин (560 мг, 1.87 ммоль), 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборинан) (550 мг, 2.43 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукт (46 мг, 0.056 ммоль) и ацетат калия (551 мг, 5.61 ммоль) объединяли в вials 2 драм и добавляли DMSO (объем: 3 мл). Вials откачивали и заполняли аргоном 3 раза, затем нагревали при 80 °C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и содержимое очищали с помощью ISCO Companion (0-20% EtOAc/гексан; колонка 80 г). 4-(5,5-Диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамин (355 мг, 1.068 ммоль, выход 57%) получали в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7.12-7.22 (2H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 3.74 (4H, s), 2.64 (4H, d, J=7.3 Гц), 1.69-1.85 (2H, m), 1.02 (6H, s), 0.89 (12H, d, J=6.6 Гц). MS(ES): m/z = 265 [M+H-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>.

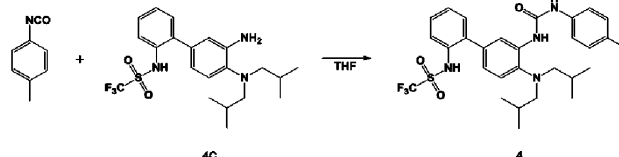
4C. N-(3'-Амино-4'-(диизобутиламино)бифенил-2-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамид



4-(5,5-Диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамин (71 мг, 0.21 ммоль), N-(2-бромфенил)-1,1,1-трифторметансульфонамид (50 мг, 0.16 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукт (13.43 мг, 0.016 ммоль) и фосфат калия, трехосновный (0.247 мл, 0.493 ммоль) добавляли в вials 2 драм и откачивали и заполняли аргоном 3 раза. Смесь суспендировали в 1 мл диоксана и нагревали при 80 °C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью ISCO Companion (0-20% EtOAc/гексан; колонка 25 г). N-(3'-Амино-4'-(диизобутиламино)бифенил-2-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамид (30 мг, 0.068 ммоль, выход 41%) получали в виде пурпурной смолы.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.64 (d, 1H, J=8.8 Гц); 7.26-7.41 (m, 3H); 7.18 (d, 1H, J=7.9 Гц); 6.62-6.69 (m, 2H); 2.69 (d, 4H, J=7.3 Гц); 1.78-1.91 (m, 2H); 0.98 (d, 12H, J=6.6 Гц). MS(ES): m/z = 444 [M+H]<sup>+</sup>.

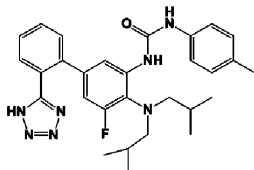
4. N-(4'-(Диизобутиламино)-3'-(3-р-толилуридо)бифенил-2-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамид



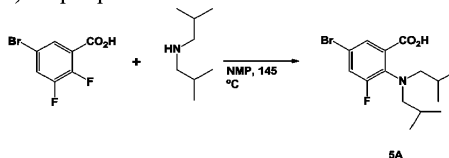
N-(3'-Амино-4'-(диизобутиламино)бифенил-2-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамид (4C) (30 мг, 0.068 ммоль) переносили в THF (объем: 2 мл), и добавляли 1-изоцианато-4-метилбензол (0.011 мл, 0.088 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, и затем растворитель удаляли под вакуумом. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ C18 (PHE-NOMENEX® Luna S5 ODS 21 × 100 мм, градиент 10 mM NH<sub>4</sub>OAc в MeOH/H<sub>2</sub>O) с получением N-(4'-(диизобутиламино)-3'-(3-р-толилуридо)бифенил-2-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамида (23 мг, 58%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ppm 7.86 (1H, d, J=2.0 Гц), 7.33-7.40 (2H, m), 7.19-7.33 (5 H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.10 (2H, d, J=8.1 Гц), 2.72 (4H, d, J=7.0 Гц), 2.29 (3H, s), 1.69-1.84 (2H, m), 0.91 (12H, d, J=6.8 Гц). MS(ES): m/z = 577 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 5. 1-(4-(Диизобутиламино)-5-фтор-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевина



5A. 5-Бром-2-(диизобутиламин)-3-фторбензойная кислота

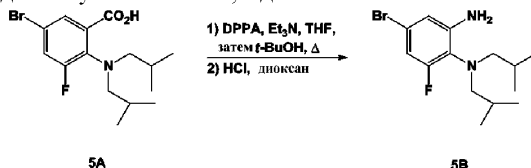


Раствор 5-бром-2,3-Дифторбензойной кислоты (0.75 г, 3.16 ммоль) в NMP (объем: 0.4 мл) обрабатывали диизобутиламином (1.636 г, 12.66 ммоль) и нагревали до 145 °C в течение 17 ч. Хроматографией

на силикагеле (градиентное элюирование смесью EtOAc-гексаны-1% HOAc) получали 0.22 г (20%) 5-бром-2-(диизобутиламино)-3-фторбензойной кислоты в виде не совсем белого твердого вещества плюс некоторые смешанные фракции. Концентрированием и хроматографией на силикагеле смешанных фракций получали дополнительные 0.3 г вещества. MS(ES):  $m/z = 348 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 14.51 (br.s, 1H); 7.69 (dd, 1H,  $J=11.9, 2.4$  Гц); 7.61 (br. s, 1H); 2.88 (d, 4H,  $J=6.6$  Гц); 1.65-1.77 (m, 2H); 0.82 (d, 12H,  $J=6.6$  Гц).

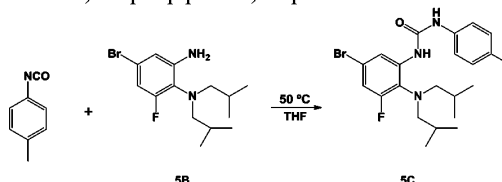
5B. 4-Бром-6-фтор-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамин



Раствор 5-бром-2-(диизобутиламино)-3-фторбензойной кислоты (5A) (0.3 г, 0.87 ммоль) и триэтиламина (0.145 мл, 1.04 ммоль) в THF (объем: 5 мл) обрабатывали дифенилфосфоразидом (0.26 г, 0.95 ммоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Раствор затем обрабатывали трет-бутанолом (2.5 мл, 26 ммоль) и нагревали до кипения с обратным холодильником. Реакцию перемешивали на протяжении ночи при 65°C, затем охлаждали, разбавляли простым эфиром и промывали водной HOAc, затем водным бикарбонатом натрия. Органическую фазу высушивали, очищали, и повторно растворяли в 4 мл 4 М HCl/диоксана. Полученный в результате раствор перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре, затем концентрировали с получением масла. ЖХ/МС показала, что осталось некоторое количество трет-бутилкарбамата, поэтому масло растворяли в 4 мл HCl/диоксана и перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Реакцию концентрировали почти досуха под пониженным давлением. Добавлением нескольких капель метанола получали осадок, который фильтровали, прополаскивали 30% простым эфиром-гексанами и высушивали на воздухе с получением 0.039 г (14%) 4-бром-6-фтор-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамина в виде бесцветного твердого вещества. Препаративной ВЭЖХ (колонка Axia 30 × 100 мм, градиент MeOH-вода-TFA) маточного раствора получали дополнительные 0.04 г вещества. MS(ES):  $m/z = 319 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 6.67 (1H, dd,  $J=2.2, 1.2$  Гц), 6.50 (1H, dd,  $J=11.4, 2.2$  Гц), (NH<sub>2</sub> перекрывался широким пиком воды); 2.57-2.72 (4H, m), 1.53-1.63 (2H, m), 0.81-0.87 (12H, m).

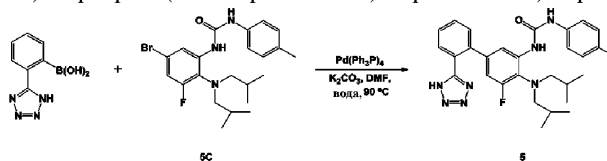
5C. 1-(5-Бром-2-(диизобутиламино)-3-фторфенил)-3-р-толилмочевина



Раствор 4-бром-6-фтор-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамина (5B) (0.065 г, 0.205 ммоль) в THF (объем: 1 мл) обрабатывали 1-изоцианато-4-метилбензолом (0.038 г, 0.287 ммоль) и помещали в атмосферу азота. Реакцию перемешивали 30 мин при 50°C. Добавляли дополнительные 0.04 г р-толилизотиоцианата, и реакцию перемешивали еще 2 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали, обрабатывали 0.03 мл N,N-диметилендиэтиламина и хроматографировали на силикагеле (градиентное элюирование смесью EtOAc-гексаны). Концентрированием соответствующих фракций получали 0.85 г (92%) 1-(5-бром-2-(диизобутиламино)-3-фторфенил)-3-р-толилмочевины в виде бесцветного твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.57 (s, 1H); 8.18-8.22 (m, 2H); 7.34 (d, 2H,  $J=8.6$  Гц); 7.10 (d, 2H,  $J=8.4$  Гц); 7.07 (dd, 1H,  $J=11.4, 2.2$  Гц); 2.73-2.84 (br. m, 4H); 2.24 (s, 3H); 1.54-1.64 (m, 2H); 0.82 (d, 6H,  $J=6.6$  Гц). MS(ES):  $m/z = 452 [M+H]^+$ .

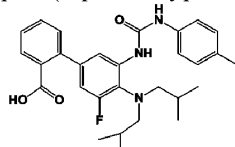
5. 1-(4-(Диизобутиламино)-5-фтор-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевина



К смеси 2-(1H-тетразол-5-ил)фенилбороновой кислоты (0.025 г, 0.133 ммоль) и 1-(5-бром-2-(диизобутиламино)-3-фторфенил)-3-р-толилмочевины (5C) (0.03 г, 0.067 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (7.70 мг, 6.66 мкмоль) в дегазированном DMF (объем: 1 мл) добавляли водный карбонат калия (0.222 мл, 0.333 ммоль). Смесь помещали в атмосферу азота и нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, доводили до pH 4 ледяной HOAc, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Axia 30 × 100 мм, градиент MeOH-вода-TFA). Концентрированием соответствующей фракции получали 0.027 г (79%) 1-(4-(диизобутиламино)-5-фтор-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевины в виде белого порошка.

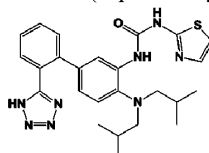
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.47 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.82 (d, 1H,  $J=1.5$  Гц); 7.57-7.73 (m, 4H); 7.34 (d, 2H,  $J=8.4$  Гц); 7.11 (d, 2H,  $J=8.1$  Гц); 6.44 (dd, 1H,  $J=12.8, 2.0$  Гц); 2.81 (d, 4H,  $J=5.7$ ); 2.26 (s, 3H); 1.60-1.70 (m, 2H); 0.86 (d, 12H,  $J=6.6$  Гц). MS(ES):  $m/z = 516$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 6. 4'-(Диизобутиламино)-3'-фтор-5'-(3-*p*-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота

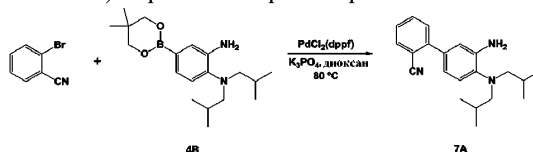


Указанное в заголовке соединение получали из 5C и 2-карбоксифенилбороновой кислоты с помощью способа, использованного для преобразования 5C в 5. MS(ES):  $m/z = 492$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 13.02<sup>d</sup>.

Пример 7. 4'-(2-трет-Бутилфенокси)-4-этоксип-3'-(3-*p*-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота



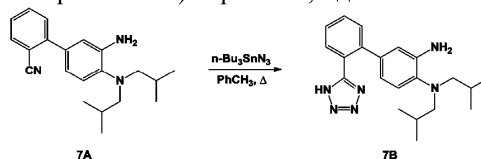
7A. 3'-Амино-4'-(диизобутиламино)бифенил-2-карбонитрил



4-(5,5-Диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамин (4B) (356 мг, 1.07 ммоль, 2-бромбензонитрил (150 мг, 0.824 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  аддукт (67.3 мг, 0.082 ммоль) и фосфат калия, трехосновный (1.24 мл, 2.48 ммоль) добавляли в вials 2 драм, откачивали и заполняли аргоном 3 раза. Смесь нагревали при 80 $^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Добавляли дополнительные 0.05 экв.  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  аддукта и 75 мг бромбензонитрила и продолжали нагревание в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью ISCO Companion (Градиент EtOAc/гексан) с получением 3'-амино-4'-(диизобутиламино)бифенил-2-карбонитрила (289 мг, количественный выход) в виде желтой смолы.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.76 (dd, 1H,  $J=7.0, 1.1$  Гц); 7.63 (td, 1H,  $J=7.6, 1.3$  Гц); 7.53 (dd, 1H,  $J=7.7, 0.9$  Гц); 7.41 (td, 1H,  $J=7.5, 1.1$  Гц); 7.18 (d, 1H,  $J=8.6$  Гц); 6.92-6.97 (m, 2H); 4.2-4.3 (br. s, 2H); 2.69 (d, 4H,  $J=7.3$  Гц); 1.79-1.91 (m, 2H); 0.96 (d, 12H,  $J=6.8$  Гц). MS(ES):  $m/z = 322$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

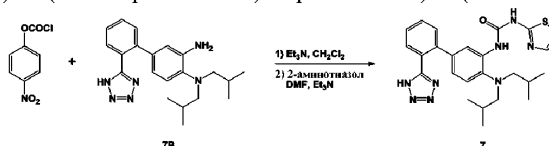
7B. N4,N4-Диизобутил-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамин



Раствор 3'-амино-4'-(диизобутиламино)бифенил-2-карбонитрила (7A) (148 мг, 0.460 ммоль) и азидотрибутилола (0.883 мл, 3.22 ммоль) в толуоле (объем: 3 мл) нагревали при 110 $^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью ISCO Companion (градиент EtOAc/гексан с 1% AcOH). N4,N4-Диизобутил-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамин (163 мг, выход 97%) получали в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (все линии являются немного уширенными) 7.96 (d, 1H,  $J=7.5$  Гц); 7.53-7.64 (m, 2H); 7.47 (d, 1H,  $J=7.3$  Гц); 7.08 (d, 1H,  $J=7.3$  Гц); 7.00 (s, 1H); 6.65 (d, 1H,  $J=7.7$  Гц); 2.98-3.10 (br. d, 4H, сочетание неподтверждено); 1.88-1.98 (m, 2H); 0.91 (d, 12H,  $J=6.6$  Гц). MS(ES):  $m/z = 365$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

7. 1-(4-(Диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(тиазол-2-ил)мочевина

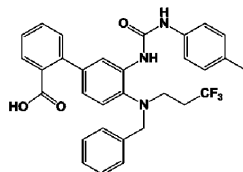


N4,N4-Диизобутил-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамин (7B) (20 мг, 0.055 ммоль) переносили в DCM (1 мл) и добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.038 мл, 0.274 ммоль) и 4-нитрофенил карбонохлоридат (13 мг, 0.066 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, добавляли дополнительные 5 экв.  $\text{Et}_3\text{N}$  и 1.2 экв. 4-нитрофенил карбонохлоридата и реакцию перемешивали на протяжении ночи. Реакцию разбавляли DCM и промывали 0.1 М HCl, затем рассолом. Органическую фазу высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Желтый остаток переносили в DMF (1.000 мл) и добавляли

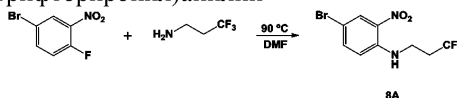


Et<sub>3</sub>N (0.038 мл, 0.274 ммоль) и тиазол-2-амин (8.2 мг, 0.082 ммоль). Реакцию перемешивали 3 ч при комнатной температуре, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (C18 PHENOMENEX® Luna S5 ODS 21 × 100 мм, градиент 10 мМ NH<sub>4</sub>OAc, MeOH-H<sub>2</sub>O). Концентрированием соответствующих фракций получали 1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тиазол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(тиазол-2-ил)мочевину (8.4 мг, выход 31%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS(ES): m/z = 491 [M+H]<sup>+</sup>. ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 2.23°.

Пример 8. 4'-(Бензил(3,3,3-трифторпропил)амино)-3'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

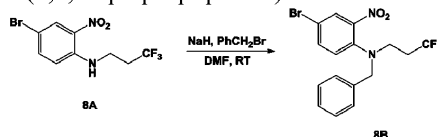


#### 8A. 4-Бром-2-нитро-N-(3,3,3-трифторпропил)анилин



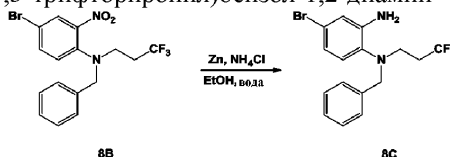
К раствору 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (0.440 г, 2 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли основание Хунига с последующим добавлением 3,3,3-трифторпропан-1-амина, HCl (0.419 г, 2.80 ммоль). Раствор перемешивали 1 ч при 90 °C, затем охлаждали и выливали в 40 мл воды. Смесь быстро перемешивали, в то время как pH доводили до ~5 ледяной HOAc. Вещество осаждали и фильтровали, прополаскивали водой и высушивали на воздухе с получением 4-бром-2-нитро-N-(3,3,3-трифторпропил)анилина (0.6 г, выход 91%) в виде оранжевого порошка. Спектры соответствуют предполагаемому нитроанилину с чистотой >95%. MS(ES): m/z = 313 [M+H]<sup>+</sup>, ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 2.14<sup>p</sup>.

#### 8B. N-Бензил-4-бром-2-нитро-N-(3,3,3-трифторпропил)анилин



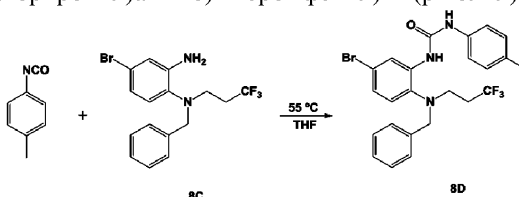
К раствору 4-бром-2-нитро-N-(3,3,3-трифторпропил)анилина (8A) (0.1 г, 0.319 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли гидрид натрия (0.038 г, 0.958 ммоль). Смесь перемешивали 2 мин при комнатной температуре, затем обрабатывали (бромметил)бензолом (0.057 мл, 0.479 ммоль). Реакцию перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем останавливали водной HOAc. Эту смесь экстрагировали простым эфиром, и органический экстракт высушивали, очищали и очищали с помощью хроматографии ISCO (градиентное элюирование смесью EtOAc-гексаны) с получением N-бензил-4-бром-2-нитро-N-(3,3,3-трифторпропил)анилина (0.11 г, выход 81%) в виде оранжевого масла при чистоте >95%. MS(ES): m/z = 405 [M+H]<sup>+</sup>, ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 2.71<sup>q</sup>.

#### 8C. N1-Бензил-4-бром-N1-(3,3,3-трифторпропил)бензол-1,2-диамин



К раствору N-бензил-4-бром-2-нитро-N-(3,3,3-трифторпропил)анилина (8B) (0.1 г, 0.248 ммоль) в этаноле (6 мл) добавляли 1 мл воды с последующим добавлением хлорида аммония (0.199 г, 3.72 ммоль). Смесь перемешивали 10 мин при комнатной температуре, затем обрабатывали цинком (0.243 г, 3.72 ммоль). Эту смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре, разбавляли дихлорметаном и фильтровали. Фильтрат промывали водой, высушивали и очищали с получением N1-бензил-4-бром-N1-(3,3,3-трифторпропил)бензол-1,2-диамина (8C) (0.09 г, выход 92%) в виде янтарного масла. Спектры соответствуют предполагаемому анилину с чистотой ~95%. MS(ES): m/z = 373 [M+H]<sup>+</sup>, ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 4.53<sup>l</sup>.

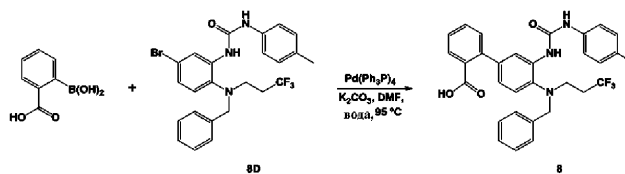
#### 8D. 1-(2-(Бензил(3,3,3-трифторпропил)амино)-5-бромфенил)-3-(p-толил)мочевина



К раствору N1-бензил-4-бром-N1-(3,3,3-трифторпропил)бензол-1,2-диамина (8C) (0.086 г, 0.23 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 1-изоцианато-4-метилбензол (0.040 г, 0.299 ммоль). Раствор перемешивали 1 ч при 55 °C, затем охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 0.02 мл N,N-

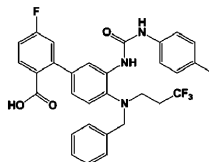
диметилэтилендиамина и очищали с помощью хроматографии ISCO (градиентное элюирование смесью EtOAc-гексаны) с получением 0.1 г (86%) 1-(2-(бензил(3,3,3-трифторпропил)амино)-5-бромфенил)-3-(*p*-толил)мочевины в виде белого порошка. MS(ES):  $m/z = 508 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.79<sup>q</sup>.

8. 4'-(Бензил(3,3,3-трифторпропил)амино)-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



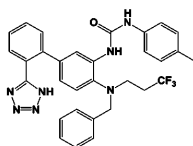
К суспензии 2-боронобензойной кислоты (0.016 г, 0.099 ммоль), 1-(2-(бензил(3,3,3-трифторпропил)амино)-5-бромфенил)-3-(*p*-толил)мочевины (8D) (0.025 г, 0.049 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (5.71 мг, 4.94 мкмоль) в дегазированном DMF (1 мл) добавляли водный карбонат калия (0.165 мл, 0.247 ммоль). Смесью помещали в атмосферу азота и нагревали при 95°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 60°C, доводили до pH 4 ледяной HOAc, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 150 мм, размер частиц 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19 × 10 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 15 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного выпаривания с получением 4'-(бензил(3,3,3-трифторпропил)амино)-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (0.015 г, выход 52.7%). MS(ES):  $m/z = 548 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.72<sup>l</sup>.

Пример 9. 4'-(Бензил(3,3,3-трифторпропил)амино)-5-фтор-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



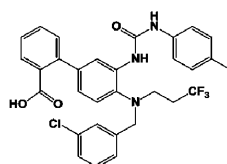
К суспензии 8D (0.025 г, 0.049 ммоль), 2-бороно-4-фторбензойной кислоты (0.018 г, 0.099 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (5.71 мг, 4.94 мкмоль) в дегазированном DMF (1 мл) добавляли водный карбонат калия (0.165 мл, 0.247 ммоль). Смесью помещали в атмосферу азота и нагревали при 95°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 60°C, доводили до pH 4 ледяной HOAc, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Axia Luna 30 × 100 мм, градиент MeOH-вода-TFA). Концентрированием соответствующей фракции получали 0.014 г (50%) 4'-(бензил(3,3,3-трифторпропил)амино)-5-фтор-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты. MS(ES):  $m/z = 566 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.86<sup>l</sup>.

Пример 10. 1-(4-(Бензил(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(*p*-толил)мочевина



Указанное в заголовке соединение получали из 8D и 2-тетразолилфенилбороновой кислоты с помощью способа, использованного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 572 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.64<sup>q</sup>.

Пример 11. 4'-((3-Хлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



11А. 4-Бром-N-(3-хлорбензил)-2-нитро-N-(3,3,3-трифторпропил)анилин

Указанное в заголовке соединение получали из 8А и 3-хлорбензилбромидом с помощью общего способа, использованного для преобразования 8А в 8В. MS(ES):  $m/z = 439 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.95<sup>l</sup>.

11В. 4-Бром-N1-(3-хлорбензил)-N1-(3,3,3-трифторпропил)бензол-1,2-диамин

Указанное в заголовке соединение получали из 11А с помощью общего способа, использованного

для преобразования 8B в 8C. MS(ES):  $m/z = 409 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.74<sup>l</sup>.

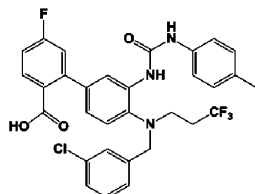
11C. 1-(5-Бром-2-((3-хлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)фенил)-3-(*p*-толил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали из 11B с помощью общего способа, использованного для преобразования 8C в 8D. MS(ES):  $m/z = 542 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.84<sup>l</sup>.

11. 4'-((3-Хлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

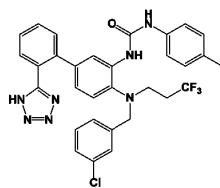
Указанное в заголовке соединение получали из 11C с помощью общего способа, использованного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 582 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.83<sup>l</sup>.

Пример 12. 4'-((3-Хлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-5-фтор-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



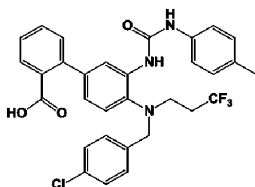
Указанное в заголовке соединение получали из 11C и 2-карбокسي-5-фторфенилбороновой кислоты с помощью общего способа для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 600 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.94<sup>l</sup>.

Пример 13. 1-(4-((3-Хлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(*p*-толил)мочевина



Указанное в заголовке соединение получали из 11C и 2-тетразолилфенилбороновой кислоты с помощью общего способа для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 606 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.81<sup>l</sup>.

Пример 14. 4'-((4-Хлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



14A. 4-Бром-N-(4-хлорбензил)-2-нитро-N-(3,3,3-трифторпропил)анилин

Указанное в заголовке соединение получали из 8A и 4-хлорбензилбромида с помощью общего способа, использованного для преобразования 8A в 8B. MS(ES):  $m/z = 439 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.99<sup>l</sup>.

14B. 4-Бром-N 1-(4-хлорбензил)-N1-(3,3,3-трифторпропил)бензол-1,2-диамин

Указанное в заголовке соединение получали из 14A с помощью общего способа, использованного для преобразования 8B в 8C. MS(ES):  $m/z = 409 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.77<sup>l</sup>.

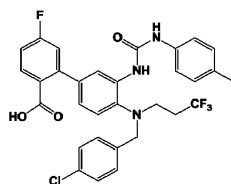
14C. 1-(5-Бром-2-((4-хлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)фенил)-3-(*p*-толил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали из 14B с помощью общего способа, использованного для преобразования 8C в 8D. MS(ES):  $m/z = 542 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 5.11<sup>l</sup>.

14. 4'-((4-Хлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

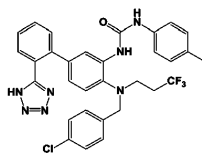
Указанное в заголовке соединение получали из 14C с помощью общего способа, использованного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 582 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.87<sup>l</sup>.

Пример 15. 4'-((4-Хлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-5-фтор-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



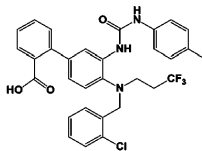
Указанное в заголовке соединение получали из 14C и 2-карбокسي-5-фторфенилбороновой кислоты с помощью общего способа для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 600 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.97<sup>l</sup>.

Пример 16. 1-(4-((4-Хлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(р-толил)мочевина



Указанное в заголовке соединение получали из 14С и 2-тетразолилфенилбороновой кислоты с помощью общего способа для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 606$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.98<sup>f</sup>.

Пример 17. 4'-((2-Хлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-3'-(3-(р-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



17А. 4-Бром-N-(2-хлорбензил)-2-нитро-N-(3,3,3-трифторпропил)анилин

Указанное в заголовке соединение получали из 8А и 2-хлорбензилбромида с помощью общего способа, использованного для преобразования 8А в 8В. MS(ES):  $m/z = 439$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.94<sup>l</sup>.

17В. 4-Бром-N1-(2-хлорбензил)-N1-(3,3,3-трифторпропил)бензол-1,2-диамин

Указанное в заголовке соединение получали из 17А с помощью общего способа, использованного для преобразования 8В в 8С. MS(ES):  $m/z = 409$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.78<sup>l</sup>.

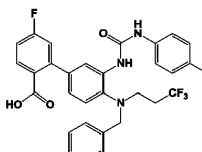
17С. 1-(5-Бром-2-((2-хлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)фенил)-3-(р-толил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали из 14В с помощью общего способа, использованного для преобразования 8С в 8D. MS(ES):  $m/z = 542$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 3.19<sup>f</sup>.

17. 4'-((2-Хлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-3'-(3-(р-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

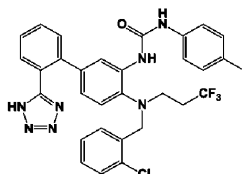
Указанное в заголовке соединение получали из 17С с помощью общего способа, использованного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 582$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.85<sup>l</sup>.

Пример 18. 4'-((2-Хлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-5-фтор-3'-(3-(р-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



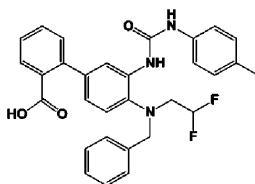
Указанное в заголовке соединение получали из 17С и 2-карбокси-5-фторфенилбороновой кислоты с помощью общего способа для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 600$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 3.04<sup>f</sup>.

Пример 19. 1-(4-((2-Хлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(р-толил)мочевина



Указанное в заголовке соединение получали из 17С и 2-тетразолилфенилбороновой кислоты с помощью общего способа для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 606$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.81<sup>l</sup>.

Пример 20. 4'-(Бензил(2,2-дифторэтил)амино)-3'-(3-(р-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



20А. 4-Бром-N-(4-хлорбензил)-2-нитро-N-(3,3,3-трифторпропил)анилин

Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного нитросоединения iiiк и бензилбромида с помощью общего способа, использованного для преобразования 8А в 8В. MS(ES):  $m/z = 371$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.58<sup>q</sup>.

20В. N1-Бензил-4-бром-N1-(2,2-дифторэтил)бензол-1,2-диамин

Указанное в заголовке соединение получали из 20А с помощью общего способа, использованного

для преобразования 8B в 8C. MS(ES):  $m/z = 343 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.15<sup>l</sup>.

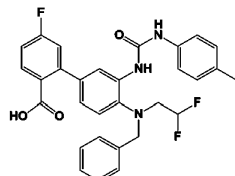
20C. 1-(2-(Бензил(2,2-дифторэтил)амино)-5-бромфенил)-3-(*p*-толил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали из 20B с помощью общего способа, использованного для преобразования 8C в 8D. MS(ES):  $m/z = 476 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.68<sup>q</sup>.

20. 4'-(Бензил(2,2-дифторэтил)амино)-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

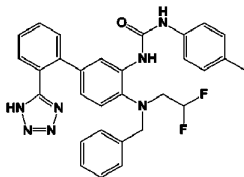
Указанное в заголовке соединение получали из 20C с помощью общего способа, использованного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 516 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.11<sup>k</sup>.

Пример 21. 4'-(Бензил(2,2-дифторэтил)амино)-5-фтор-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



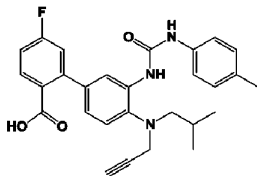
Указанное в заголовке соединение получали из 20C и 2-карбокسي-5-фторфенилбороновой кислоты с помощью общего способа для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 534 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.16<sup>k</sup>.

Пример 22. 1-(4-(Бензил(2,2-дифторэтил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(*p*-толил)мочевина



Указанное в заголовке соединение получали из 20C и 2-тетразолилфенилбороновой кислоты с помощью общего способа для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 540 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.07<sup>k</sup>.

Пример 23. 5-Фтор-4'-(изобутил(проп-2-ин-1-ил)амино)-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



23A. 4-Бром-N-изобутил-2-нитро-N-(проп-2-ин-1-ил)анилин

Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного нитросоединения *iii*as и пропаргилбромида с помощью общего способа, использованного для преобразования 8A в 8B. MS(ES):  $m/z = 313 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.61<sup>l</sup>.

23B. 4-Бром-N1-изобутил-N1-(проп-2-ин-1-ил)бензол-1,2-диамин

Указанное в заголовке соединение получали из 23A с помощью общего способа, использованного для преобразования 8B в 8C. MS(ES):  $m/z = 283 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.13<sup>p</sup>.

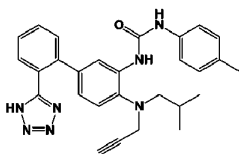
23C. 1-(5-Бром-2-(изобутил(проп-2-ин-1-ил)амино)фенил)-3-(*p*-толил)мочевина

Указанное в заголовке соединение получали из 23B с помощью общего способа, использованного для преобразования 8C в 8D. MS(ES):  $m/z = 416 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.76<sup>q</sup>.

23. 5-Фтор-4'-(изобутил(проп-2-ин-1-ил)амино)-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

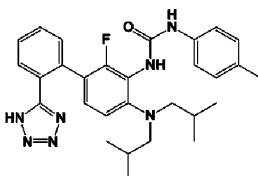
Указанное в заголовке соединение получали из 23C и 2-карбокسي-5-фторфенилбороновой кислоты с помощью общего способа, использованного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 474 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.66<sup>q</sup>.

Пример 24. 1-(4-(Изобутил(проп-2-ин-1-ил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(*p*-толил)мочевина

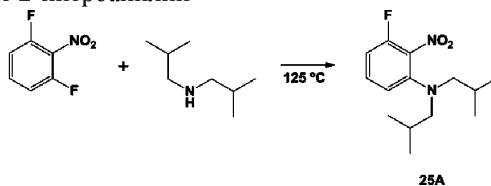


Указанное в заголовке соединение получали из 23C и 2-тетразолилфенилбороновой кислоты с помощью общего способа для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 480 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.55<sup>q</sup>.

Пример 25. 1-(4-(Диизобутиламино)-2-фтор-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(*p*-толил)мочевина

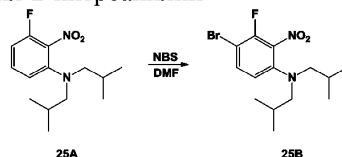


## 25A. 3-Фтор-N,N-диизобутил-2-нитроанилин



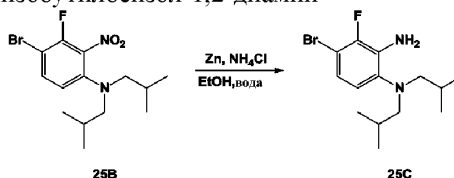
К перемешанному раствору 1,3-Дифтор-2-нитробензола (0.955 г, 6 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли основание Хунига (1.153 мл, 6.60 ммоль) с последующим добавлением диизобутиламина (0.775 г, 6.00 ммоль). Раствор перемешивали 30 мин при 100°C, после чего он оставался еще бледно-желтого цвета с показанным TLC крошечным новым пятном. Температуру повышали до 125°C, перемешивание продолжали еще 2 ч и на протяжении ночи при 110°C. ЖХ/МС показала ~10% исходного материала и по существу отсутствие бис-аддукта; добавляли еще 0.1 мл диизобутиламина, и реакцию перемешивали еще 1 ч при 125°C. Реакционную смесь охлаждали и выливали в водную НОАс. Эту смесь экстрагировали смесью 1:1 простой эфир-гептан, и органический экстракт промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия, высушивали и очищали с получением 3-фтор-N,N-диизобутил-2-нитроанилина (1.5 г, выход 89%) в виде темного масла. MS(ES):  $m/z = 269$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 4.83<sup>l</sup>.

## 25B. 4-Бром-3-фтор-N,N-диизобутил-2-нитроанилин



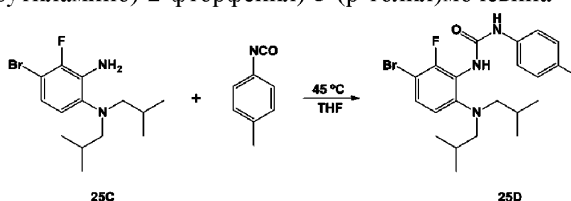
К перемешанному охлажденному (0°C) раствору 3-фтор-N,N-диизобутил-2-нитроанилина (25A) (0.268 г, 1 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли N-бромсукцинимид (0.178 г, 1.000 ммоль). Раствор нагревали до комнатной температуры, перемешивали дополнительные 15 мин и подвергали TLC. Большая часть UV+ вещества представляла собой новое пятно немного выше  $R_f$  (~0.7 в 10% смеси простой эфир-гексаны), чем ~10-20% исходного материала, который остался. Гораздо меньшее пятно присутствовало еще ниже на пластинке. Добавляли дополнительные 30 мг NBS, и реакцию перемешивали еще 30 мин, затем частично концентрировали. Флэш-хроматографией (градиентное элюирование смесью простой эфир-гексаны) получали 4-бром-3-фтор-N,N-диизобутил-2-нитроанилин (0.32 г, выход 88%) в виде оранжевого масла. MS(ES):  $m/z = 349$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 2.89<sup>q</sup>.

## 25C. 4-Бром-3-фтор-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамин



К раствору 4-бром-3-фтор-N,N-диизобутил-2-нитроанилина (25B) (0.28 г, 0.806 ммоль) в этаноле (8 мл) добавляли 2 мл воды с последующим добавлением хлорида аммония (0.259 г, 4.84 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали 5 мин при комнатной температуре, затем обрабатывали цинком (0.316 г, 4.84 ммоль). Эту смесь энергично перемешивали в течение 30 мин, затем разбавляли дихлорметаном и фильтровали. Фильтрат промывали водой, высушивали и очищали с получением 4-бром-3-фтор-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамина (0.25 г, выход 98%) в виде коричневого масла. Спектры согласуются с предполагаемым анилином с установленной степенью чистоты. MS(ES):  $m/z = 319$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 5.10<sup>l</sup>.

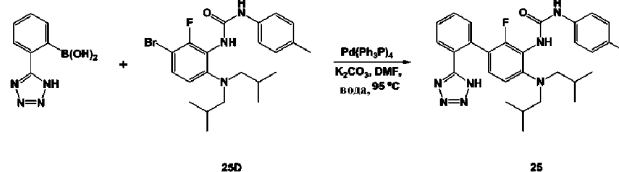
## 25D. 1-(3-Бром-6-(диизобутиламино)-2-фторфенил)-3-(p-толил)мочевина



Раствор сырого 4-бром-3-фтор-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамина (0.254 г, 0.8 ммоль) растворя-

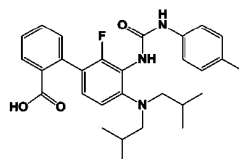
ли в THF (1 мл), обрабатывали 1-изоцианато-4-метилбензолом (0.138 г, 1.040 ммоль) и перемешивали 18 ч при 45°C. Реакцию останавливали 0.04 мл N,N-диметилэтилендиамина и очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентное элюирование смесью EtOAc-гексаны). Концентрированием соответствующих фракций получали 1-(3-бром-6-(диизобутиламино)-2-фторфенил)-3-(p-толил)мочевину (0.16 г, выход 40.0%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. MS(ES):  $m/z = 452 [M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_R$ : 2.74<sup>d</sup>.

25. 1-(3-Бром-6-(диизобутиламино)-2-фторфенил)-3-(p-толил)мочевина



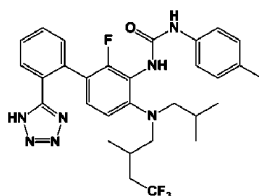
Суспензию (2-(1H-тетразол-5-ил)фенил)бороновой кислоты (0.025 г, 0.133 ммоль), 1-(3-бром-6-(диизобутиламино)-2-фторфенил)-3-(p-толил)мочевины (25D) (0.03 г, 0.067 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (7.70 мг, 6.66 мкмоль) в дегазированном DMF (1.5 мл) обрабатывали водным карбонатом калия (0.222 мл, 0.333 ммоль). Реакцию нагревали при 95°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи. Реакцию обрабатывали ледяной HOAc до pH 3, затем фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Axia Luna 30 × 100 мм, градиент MeOH-вода-TFA). Соответствующую фракцию концентрировали с получением 1-(4-(диизобутиламино)-2-фтор-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевины (0.006 г, выход 16%) в виде белого порошка. MS(ES):  $m/z = 516 [M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_R$ : 12.61<sup>d</sup>.

Пример 26. 4'-(Диизобутиламино)-2'-фтор-3'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

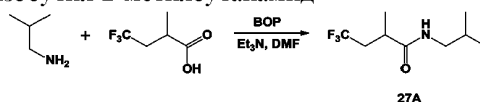


Указанное в заголовке соединение получали из 25D и 2-карбоксифенилбороновой кислоты с помощью общего способа получения 25. MS(ES):  $m/z = 492 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_R$ : 12.43<sup>d</sup>.

Пример 27. 1-(4-(Изобутил(4,4,4-трифтор-2-метилбутил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина

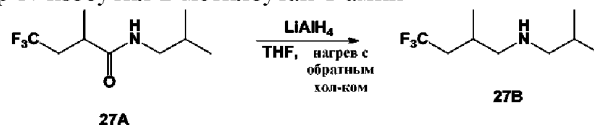


27A. (+/-)-4,4,4-Трифтор-N-изобутил-2-метилбутанамид



Раствор 2-метилпропан-1-амина (0.285 г, 3.90 ммоль) и 4,4,4-трифтор-2-метилбутановой кислоты (0.468 г, 3 ммоль) в DMF (8 мл) обрабатывали триэтиламином (0.544 мл, 3.90 ммоль) с последующим добавлением BOP (1.460 г, 3.30 ммоль). Раствор перемешивали 18 ч при комнатной температуре, затем разбавляли простым эфиром и промывали 0.5 М водной HCl и затем насыщенным водным бикарбонатом натрия. Органическую фазу высушивали и очищали с получением 4,4,4-трифтор-N-изобутил-2-метилбутанамид (0.6 г, выход 90%) в виде воскообразного белого твердого вещества. MS(ES):  $m/z = 212 [M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_R$ : 1.60<sup>p</sup>.

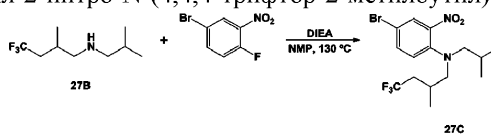
27B. (+/-)-4,4,4-Трифтор-N-изобутил-2-метилбутан-1-амин



К раствору алюмогидрида лития (7.50 мл, 7.50 ммоль) в THF добавляли 4,4,4-трифтор-N-изобутил-2-метилбутанамид (27A) (0.528 г, 2.5 ммоль). Суспензию доводили до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали и перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакцию останавливали, используя методику Физера, и обрабатывали еще 10 мл THF и MgSO<sub>4</sub> и затем перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакцию фильтровали и очищали с получением 4,4,4-трифтор-N-изобутил-2-метилбутан-1-амина, 0.5 тетрагидрофурана (0.57 г,

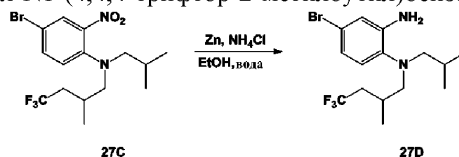
выход 93%) в виде бесцветного масла. MS(ES):  $m/z = 198 [M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 1.27<sup>p</sup>.

27C. (+/-)-4-Бром-N-изобутил-2-нитро-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутил)анилин



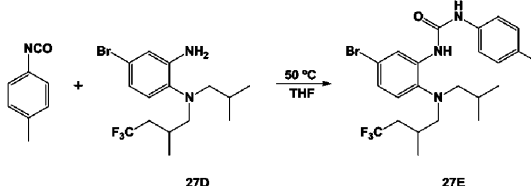
К раствору 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (0.220 г, 1 ммоль) и 4,4,4-трифтор-N-изобутил-2-метилбутан-1-амин (27B), 0.5 тетрагидрофурана (0.327 г, 1.400 ммоль) в N-метил-2-пирролидиноне (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.210 мл, 1.200 ммоль). Реакцию перемешивали при 130 °C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли простым эфиром и промывали 10% водной HOAc, затем водным бикарбонатом натрия. Органическую фазу высушивали и очищали с получением 4-бром-N-изобутил-2-нитро-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутил)анилина (0.38 г, выход 86%) в виде темного оранжевого масла. MS(ES):  $m/z = 399 [M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 5.05<sup>l</sup>.

27D. (+/-)-4-Бром-N1-изобутил-N1-(4,4,4-трифтор-2-метилбутил)бензол-1,2-диамин



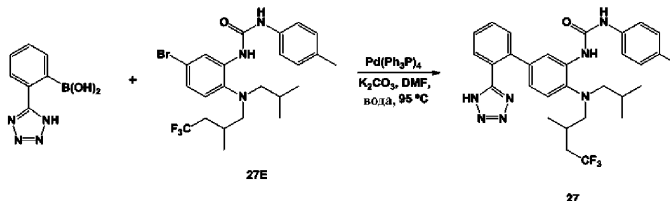
Указанное в заголовке соединение получали из 27C с помощью способа, использованного для преобразования 8B в 8C. MS(ES):  $m/z = 369 [M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 2.76<sup>q</sup>.

27E. 1-(5-Бром-2-(изобутил(4,4,4-трифтор-2-метилбутил)амино)фенил)-3-(p-толил)мочевина



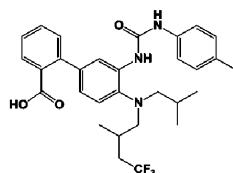
Указанное в заголовке соединение получали из 27D при 50 °C с помощью способа, использованного для преобразования 8C в 8D. MS(ES):  $m/z = 502 [M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 3.25<sup>r</sup>.

27. 1-(4-(Изобутил(4,4,4-трифтор-2-метилбутил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина



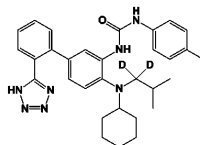
Указанное в заголовке соединение получали из 27E с помощью способа, использованного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 566 [M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 2.70<sup>q</sup>.

Пример 28. 4'-(Изобутил(4,4,4-трифтор-2-метилбутил)амино)-3'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



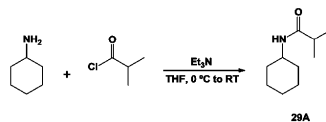
Указанное в заголовке соединение получали из 27E и 2-карбоксифенилбороновой кислоты с помощью способа, использованного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 542 [M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 2.71<sup>q</sup>.

Пример 29. 1-(4-(Циклогексил(1,1-дидейтеро-2-метилпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-p-толилмочевина



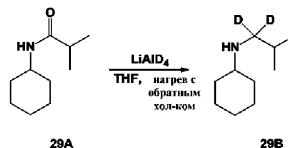


## 29A. N-Циклогексилизобутирамид



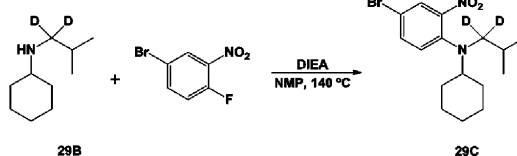
К перемешанному, охлажденному (0°C) раствору циклогексанамина (1.091 г, 11.00 ммоль) и триэтиламина (1.214 г, 12.00 ммоль) в THF (объем: 10 мл) добавляли изобутирилхлорид (1.066 г, 10 ммоль). Полученную в результате кашицу перемешивали 30 мин, нагревая до комнатной температуры, затем разбавляли смесью 1:1 простого эфира-гексанов. Полученную в результате смесь промывали водной HCl, затем насыщенным водным бикарбонатом натрия, высушивали и очищали с получением N-циклогексилизобутирамида в виде бесцветного твердого вещества. MS(ES):  $m/z = 170$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 2.61<sup>1</sup>.

## 29B. N-(1,1-Дидейтеро-2-метилпропил)циклогексанамина



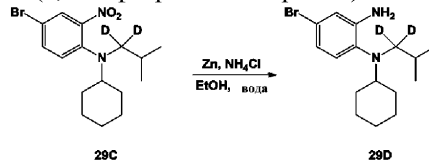
Указанное в заголовке соединение получали из 29A и алюмодейтерида лития с помощью способа, использованного для преобразования 27A в 27B. MS(ES):  $m/z = 158$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 1.56<sup>9</sup>.

## 29C. 4-Бром-N-циклогексил-N-(1,1-дидейтеро-2-метилпропил)-2-нитроанилин



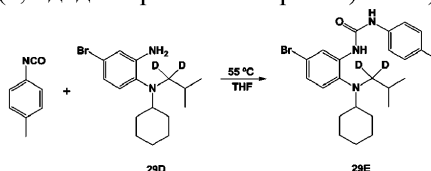
Указанное в заголовке соединение получали из 29B при 140°C с помощью способа, использованного для преобразования 27B в 27C. MS(ES):  $m/z = 359$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 3.74<sup>9</sup>.

## 29D. 4-Бром-N1-циклогексил-N1-(1,1-дифтор-2-метилпропил)бензол-1,2-диамин



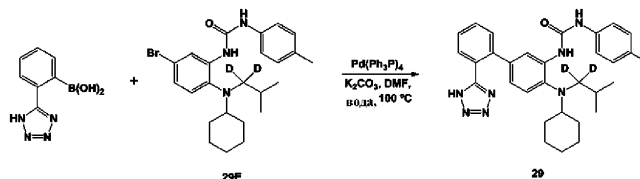
Указанное в заголовке соединение получали из 29C с помощью способа, использованного для преобразования 8B в 8C. MS(ES):  $m/z = 327$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 2.86<sup>9</sup>.

## 29E. 1-(5-Бром-2-(циклогексил(1,1-дидейтеро-2-метилпропил)амино)фенил)-3-р-толилмочевина



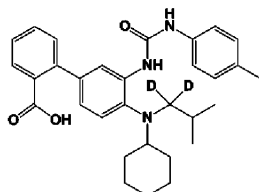
Указанное в заголовке соединение получали из 29D при 55°C с помощью способа, использованного для преобразования 8C в 8D. MS(ES):  $m/z = 462$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 5.36<sup>1</sup>.

## 29. 1-(4-(Циклогексил(1,1-дидейтеро-2-метилпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевина



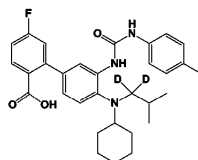
Указанное в заголовке соединение получали из 29E при 100°C с помощью способа, использованного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 526$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 13.01<sup>d</sup>.

Пример 30. 4'-(Циклогексил(1,1-дидейтеро-2-метилпропил)амино)-3'-(3-р-толилуридо)бифенил-2-карбоновая кислота



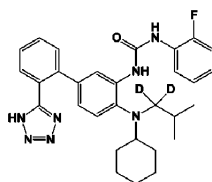
Указанное в заголовке соединение получали из 29E и 2-карбоксифенилбороновой кислоты при 100°C с помощью способа, использованного для преобразования 8E в 8. MS(ES):  $m/z = 502$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 12.64<sup>d</sup>.

Пример 31. 4'-(Циклогексил(1,1-дидейтеро-2-метилпропил)амино)-5-фтор-3'-(3-р-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота

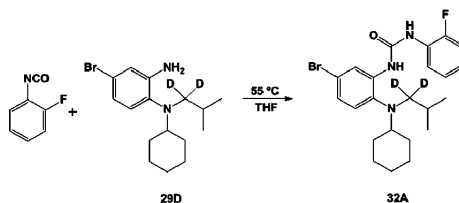


Указанное в заголовке соединение получали из 29E и 2-карбокси-5-фторфенилбороновой кислоты при 100°C с помощью способа, использованного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 520$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 13.04<sup>d</sup>.

Пример 32. 1-(4-(Циклогексил(1,1-дидейтеро-2-метилпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина

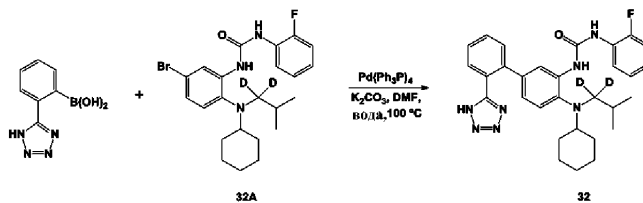


32A. 1-(5-Бром-2-(циклогексил(1,1-дидейтеро-2-метилпропил)амино)фенил)-3-(2-фторфенил)мочевина



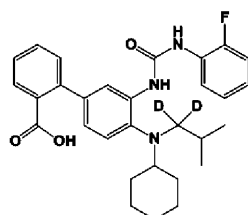
Указанное в заголовке соединение получали из 29D и 2-фторфенилизоцианата при 55°C с помощью способа, использованного для преобразования 8C в 8D. MS(ES):  $m/z = 466$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 3.43<sup>q</sup>.

32. 1-(4-(Циклогексил(1,1-дидейтеро-2-метилпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина



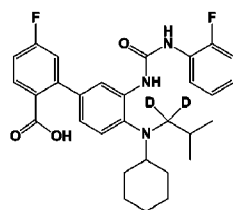
Указанное в заголовке соединение получали из 32A при 100°C с помощью способа, использованного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 530$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 3.05<sup>q</sup>.

Пример 33. 4'-(Циклогексил(1,1-дидейтеро-2-метилпропил)амино)-3'-(3-(2-фторфенил)уреидо)бифенил-2-карбоновая кислота



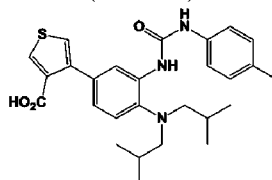
Указанное в заголовке соединение получали из 32A и 2-карбоксифенилбороновой кислоты при 100°C с помощью способа, использованного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 506$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 2.97<sup>q</sup>.

Пример 34. 4'-(Циклогексил(1,1-дидейтеро-2-метилпропил)амино)-5-фтор-3'-(3-(2-фторфенил)уреидо)бифенил-2-карбоновая кислота

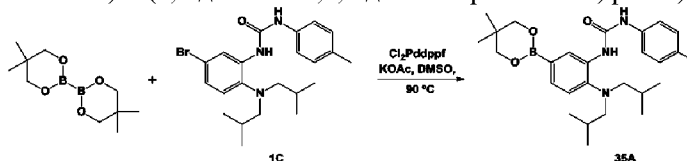


Указанное в заголовке соединение получали из 32А и 2-карбокси-5-фторфенилбороновой кислоты при 100°C с помощью способа, использованного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 524$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ Т<sub>R</sub>: 3.09<sup>q</sup>.

Пример 35. 4-(4-(Диизобутиламино)-3-(3-р-толилуреидо)фенил)тиофен-3-карбоновая кислота (Схема 5)



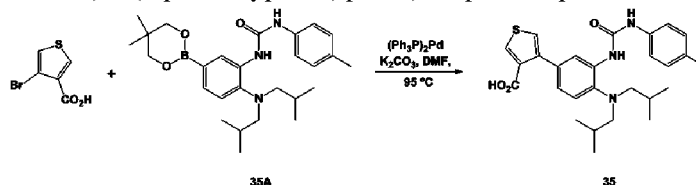
35А. 1-(2-(Диизобутиламино)-5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)фенил)-3-р-толилмочевина



К суспензии 1-(5-бром-2-(диизобутиламино)фенил)-3-р-толилмочевины (0.432 г, 1 ммоль), 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборинан) (0.294 г, 1.300 ммоль) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорид дихлорметан (0.024 г, 0.030 ммоль) в дегазированном DMSO (объем: 2 мл) добавляли ацетат калия (0.294 г, 3.00 ммоль). Смесь помещали в атмосферу азота и нагревали при 80°C в течение 1.3 ч. Температуру реакции поднимали до 90°C, и перемешивание продолжали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали простым эфиром. Органический экстракт высушивали, очищали и хроматографировали на силикагеле (градиентное элюирование смесью простой эфир-гексаны) с получением 1-(2-(диизобутиламино)-5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)фенил)-3-р-толилмочевины (0.37 г, выход 76%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.26 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=1.5 Гц); 7.66 (s, 1H); 7.35(d, 2H, J=8.4 Гц); 7.28 (dd, 1H, J=7.9, 1.3 Гц); 7.13 (d, 1H, J=8.1 Гц); 7.07 (d, 2H, J=8.4 Гц); 3.72 (s, 4H); 2.71 (d, 4H, J=7.0 Гц); 2.24 (s, 3H); 1.60-1.71 (m, 2H); 0.95(s, 6H); 0.82 (d, 12H, J=6.6 Гц). MS(ES):  $m/z = 398$   $[M+H-C_5H_8]^+$ .

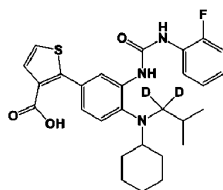
35. 4-(4-(Диизобутиламино)-3-(3-р-толилуреидо)фенил)тиофен-3-карбоновая кислота



Суспензию 4-бромтиофен-3-карбоновой кислоты (0.036 г, 0.17 ммоль), 1-(2-(диизобутиламино)-5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)фенил)-3-р-толилмочевины (35А) (0.04 г, 0.086 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (9.93 мг, 8.59 мкмоль) в дегазированном DMF (объем: 1 мл) обрабатывали водным карбонатом калия (0.29 мл, 0.43 ммоль). Суспензию помещали в атмосферу азота и нагревали при 95°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, доводили до pH 5 ледяной HOAc, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Axia 30 × 100 мм, градиент MeOH-вода-TFA). Концентрированием соответствующей фракции получали 4-(4-(диизобутиламино)-3-(3-р-толилуреидо)фенил)тиофен-3-карбоновую кислоту (0.008 г, 0.016 ммоль, выход 18%) в виде белого порошка.

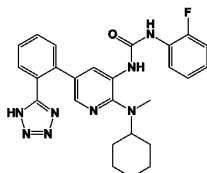
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.33 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J=3.3 Гц); 7.97 (d, 1H, J=1.8 Гц); 7.83 (s, 1H); 7.47 (d, 1H, J=3.3 Гц); 7.34 (d, 2H, J=8.4 Гц); 7.18 (d, 1H, J=8.4 Гц); 7.07 (d, 2H, J=8.1 Гц); 6.94 (dd, 1H, J=8.1, 1.8 Гц); 2.68 (d, 4H, J=6.8 Гц); 2.23 (s, 3H); 1.61-1.76 (m, 2H); 0.86 (d, 12H, J=6.6 Гц). MS(ES):  $m/z = 480$   $[M+H]^+$ .

Пример 36. 2-(4-(Циклогексил(1,1-дидейтеро-2-метилпропил)амино)-3-(3-(2-фторфенил)уреидо)фенил)тиофен-3-карбоновая кислота

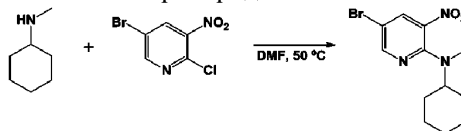


Указанное в заголовке соединение получали из 32A и 2-боронотиофен-3-карбоновой кислоты при 100°C с помощью способа, использованного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 512$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 3.10<sup>q</sup>.

Пример 37. 1-(5-(2-(1H-Тетразол-5-ил)фенил)-2-(циклогексил(метил)амино)пиридин-3-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина



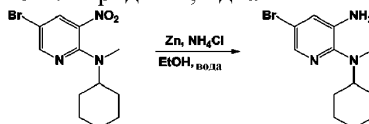
37A. 5-Бром-N-циклогексил-N-метил-3-нитропиридин-2-амин



37A

Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-хлор-3-нитропиридина и N-метилциклогексиламина (2.2 экв.) в DMF (~0.3 M) при 50°C с помощью способа, использованного для получения 1A. MS(ES):  $m/z = 316$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 5.01<sup>l</sup>.

37B. 5-Бром-N2-циклогексил-N2-метилпиридин-2,3-диамин

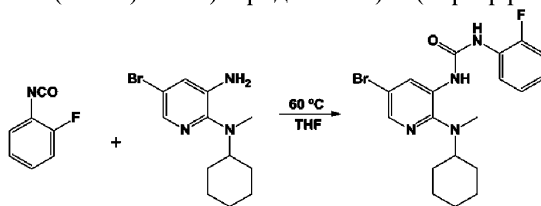


37A

37B

Указанное в заголовке соединение получали из 37A с помощью способа, использованного для получения 1B. MS(ES):  $m/z = 284$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 2.88<sup>l</sup>.

37C. 1-(5-Бром-2-(циклогексил(метил)амино)пиридин-3-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина

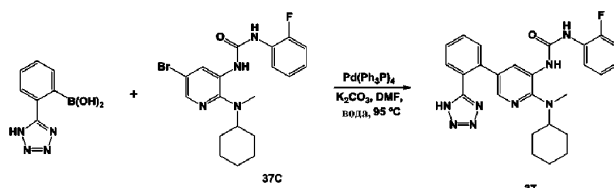


37B

37C

Указанное в заголовке соединение получали из 37B и 2-фторфенилизоцианата при 60°C с помощью способа, использованного для преобразования 8C в 8D. MS(ES):  $m/z = 423$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 4.85<sup>l</sup>.

37. 1-(5-(2-(1H-Тетразол-5-ил)фенил)-2-(циклогексил(метил)амино)пиридин-3-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина

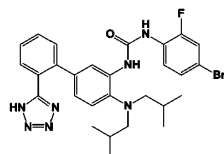


37C

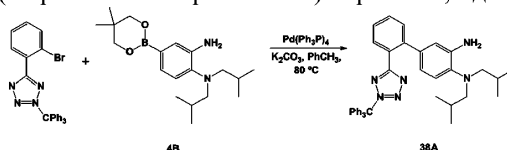
37

Указанное в заголовке соединение получали из 37C при 95°C с помощью способа, использованного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 487$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 11.53<sup>d</sup>.

Пример 38. 1-(4-Бром-2-фторфенил)-3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)мочевина

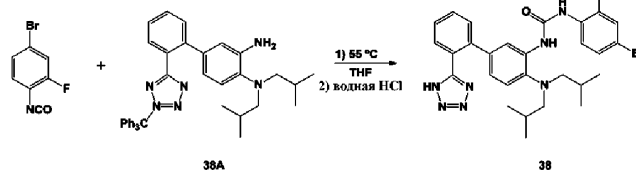


38A. N4,N4-Диизобутил-2'-(2-триметил-2Н-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамин



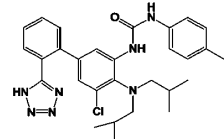
Смесь толуола (соотношение: 2.250, объем: 9 мл) и воды (соотношение: 1.000, объем: 4 мл) дегазировали путем продувания азотом (3х). Добавляли 4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамин (4В) (2 г, 6.02 ммоль), 5-(2-бромфенил)-2-триметил-2Н-тетразол (2.56 г, 5.47 ммоль) и карбонат натрия (1.160 г, 10.94 ммоль), и реакционную смесь продували азотом. Добавляли  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (0.632 г, 0.547 ммоль), смесь дегазировали (3х), и реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученную в результате смесь экстрагировали DCM (3х 60 мл), промывали водой и рассолом, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Очисткой с помощью хроматографии ISCO (градиентное элюирование этилацетатом-гексанами) получали N4,N4-диизобутил-2'-(2-триметил-2Н-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамин (2.37 г, 3.91 ммоль, выход 71.4%) в виде белого твердого вещества. MS(ES):  $m/z = 607 [\text{M}+\text{H}]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 1.28<sup>k</sup>.

38. 1-(4-Бром-2-фторфенил)-3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)мочевина

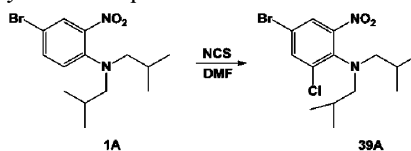


Раствор N4,N4-диизобутил-2'-(1-триметил-1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3,4-диамина (38А) (0.2 г, 0.330 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали 4-бром-2-фтор-1-изоцианатобензолом (0.093 г, 0.428 ммоль) и нагревали до 55°C. Через 1 ч раствор обрабатывали 0.3 мл 4 М водной HCl и перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Эту смесь обрабатывали ~0.3 мл DMF и несколькими каплями EtOH с получением раствора и затем его хроматографировали на силикагеле (элюирование смесью 1:1 простой эфир-гексаны, 1% HOAc, градиент EtOH от 0 до 5%). Концентрированием соответствующих фракций получали 1-(4-бром-2-фторфенил)-3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевину (0.058 г, выход 27.3%) в виде бесцветной пены. MS(ES):  $m/z = 580 [\text{M}+\text{H}]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 13.18<sup>d</sup>.

Пример 39. 1-(5-Хлор-4-(диизобутиламино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевина

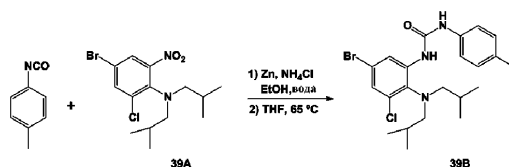


39A. 4-Бром-2-хлор-N,N-диизобутил-6-нитроанилин



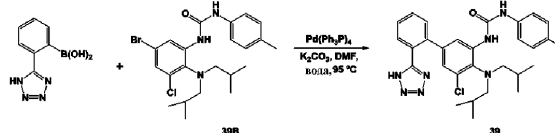
Перемешанный охлажденный (0°C) раствор 4-бром-N,N-диизобутил-2-нитроанилина (1А) (0.494 г, 1.5 ммоль) в DMF (4 мл) обрабатывали N-хлорсукцинимидом (0.220 г, 1.650 ммоль). Оранжевый раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали 15 мин. ЖХ/МС показала, что прошла реакция LTN. Реакцию нагревали тепловой пушкой до ~60°C в течение нескольких секунд, затем охлаждали до комнатной температуры при перемешивании на протяжении 10 мин. На TLC наблюдался исходный материал и одно пятно при более низком Rf и одно пятно при более высоком Rf. Реакцию обрабатывали дополнительными 150 мг NCS и повторно нагревали до 60°C. Реакцию затем перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакцию очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Axia Luna 30 × 100 мм, градиентное элюирование смесью MeOH-вода-TFA, четыре ввода пробы). Концентрированием соответствующих фракций получали 4-бром-2-хлор-N,N-диизобутил-6-нитроанилин (0.27 г, выход 47.0%) в виде оранжевого масла. MS(ES):  $m/z = 363 [\text{M}+\text{H}]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 5.52<sup>l</sup>.

39В. 1-(5-Бром-3-хлор-2-(диизобутиламино)фенил)-3-р-толилмочевина



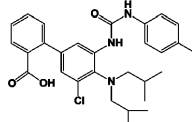
Указанное в заголовке соединение получали из 39A, применяя способы преобразования 1A в 1C. MS(ES):  $m/z = 468$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 5.49<sup>l</sup>.

39. 1-(5-Хлор-4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевина



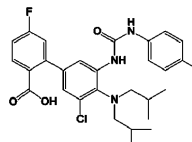
Указанное в заголовке соединение получали из 39B, применяя способы преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 532$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 5.00<sup>l</sup>.

Пример 40. 3'-Хлор-4'-(диизобутиламино)-5'-(3-р-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали из 39B и 2-карбоксифенилбороновой кислоты с помощью способа, описанного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 508$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 13.34<sup>d</sup>.

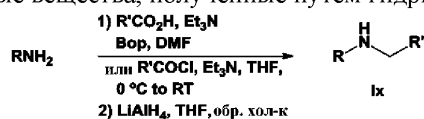
Пример 41. 3'-Хлор-4'-(диизобутиламино)-5-фтор-5'-(3-р-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали из 39B и 2-бороно-4-фторбензойной кислоты с помощью способа, описанного для преобразования 8D в 8. MS(ES):  $m/z = 526$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 5.23<sup>l</sup>.

Применяя методики, описанные для преобразования 27B и 29B, амины  $RNH_2$  и карбоновые кислоты  $R'CO_2H$  сочетали с получением амидов, которые далее преобразуются под воздействием  $LiAlH_4$  во вторичные амины  $RNHCH_2R'$  (1x, табл. 2), используемые в качестве промежуточных соединений в синтезе соединений по настоящему изобретению.

Таблица 2. Аминовые исходные вещества, полученные путем гидридного восстановления амидов

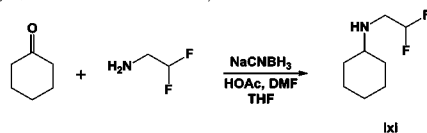


	R	R'	Способ сочетания	$(M+H)^+$	$T_r$
Ixa			хлорангидрид	156	1.46 <sup>o</sup>
Ixb			хлорангидрид	используется в последующей стадии без очистки или характеристики	
Ixc			хлорангидрид	142	1.22 <sup>o</sup>
Ixd			хлорангидрид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 2.89-2.98 (m, 1 H); 2.41 (t, 2H, J = 7.0 Гц); 1.20-1.72 (m, 10H); 0.84 (t, 3 ч, J = 7.4 Гц).	
Ixe			хлорангидрид	196	1.24 <sup>o</sup>

lxf			Вор	224	1.36°
lwg			хлорангидрид	170	0.60°
lxq			хлорангидрид	144	0.98°
lxt			хлорангидрид	160	0.80°
lxs			Вор	210	0.81°

Дополнительные вторичные амины  $RNHCHR'R''$  (1x), используемые в качестве промежуточных соединений в синтезе соединений по настоящему изобретению, могут быть получены с помощью схемы, представленной ниже. Некоторые примеры, полученные с помощью этого способа, показаны в табл. 3а. Представленный ниже пример, в котором цианоборогидрид натрия используется как восстановитель и уксусная кислота в качестве источника протонов, является репрезентативным и не предназначен для ограничения. Дополнительные источники протонов могут включать любое количество неорганических кислот, таких как HCl или HBr, и другие органические кислоты. Другие восстанавливающие агенты, используемые для этого преобразования, включают, но не ограничиваются ими, триацетоксиборогидрид натрия и борогидрид натрия.

Пример lxi. N-(2,2-дифторэтил)циклогексанамина, HCl



К перемешанному раствору 2,2-дифторэтанамина (0.446 г, 5.50 ммоль) в DMF (5 мл) и уксусной кислоте (0.572 мл, 10.00 ммоль) добавляли циклогексанон (0.491 г, 5 ммоль) с последующим добавлением раствора цианоборогидрида натрия (6.00 мл, 6.00 ммоль) в THF. Раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакцию разбавляли простым эфиром и обрабатывали 0.5 М водной HCl. Фазы перемешивали совместно в течение 1 ч, разделяли и водную фазу доводили до pH 10 насыщенным водным карбонатом натрия. Полученную в результате смесь экстрагировали простым эфиром, и органический экстракт высушивали и концентрировали с получением бесцветного масла. Это масло растворяли в простом эфире, обрабатывали 2 мл 4 М HCl в диоксане и полученное в результате твердое вещество фильтровали, прополаскивали простым эфиром и высушивали на воздухе с получением N-(2,2-дифторэтил)циклогексанамина, HCl (0.5 г, выход 47.6%) в виде белого порошка. MS(ES):  $m/z = 164$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 0.55°.

Применяя методики, описанные для преобразования lxi, амины  $RNH_2$  и альдегиды/кетоны  $R'COR''$  конденсируют до вторичных аминов  $RNHCHR'R''$  (1x, табл. 3а), которые используются в качестве промежуточных соединений в синтезе соединений по настоящему изобретению.

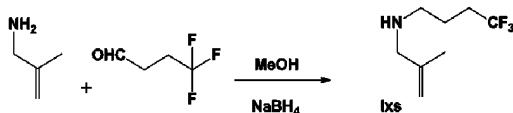
Таблица 3а. Аминовые исходные вещества, полученные путем восстановительного аминирования

$RNH_2 + R'COR'' \xrightarrow[DMF-THF]{NaCNBH_3, CH_3CO_2H} RNHCHR'R''$				
Соединение	$RNH_2$	$R'COR''$	$(M+H)^+$	$T_r$
lxj			196	1.00°
lxk			210	1.18°
lxl			142 (Сырой продукт был дериватизирован как трет-бутил карбамат для очистки, затем снятие защиты с получением целевого амина HCl.)	1.36°

Дополнительные вторичные амины  $RNHCHR'R''$  (1x), используемые в качестве промежуточных со-

единений в синтезе соединений по настоящему изобретению, могут быть получены с помощью ниже-приведенной схемы. Некоторые примеры, полученные с помощью этой методики, приведены в табл. 3b.

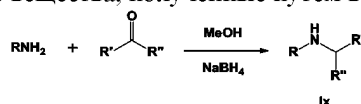
Пример lxs. 4,4,4-Трифтор-N-(2-метилаллил)бутан-1-амин



Раствор 4,4,4-трифторбутанала (3.72 г, 29.5 ммоль) и 2-метилпроп-2-ен-1-амина (2, 28.1 ммоль) в MeOH (14.06 мл) нагревали до 40°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Этот раствор обрабатывали борогидридом натрия (1.596 г, 42.2 ммоль) и перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакцию разбавляли водой и дважды экстрагировали простым эфиром. Объединенные органические экстракты высушивали и очищали с получением 4,4,4-трифтор-N-(2-метилаллил)бутан-1-амина (2.9 г, 14.40 ммоль, выход 51.2%) в виде бесцветного масла. MS(ES):  $m/z = 182 [M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 0.53<sup>k</sup>.

Применяя методики, описанные для преобразования lxs, амины  $RNH_2$  и альдегиды/кетоны  $R'COR''$  преобразовывали во вторичные амины  $RNHCHR''$  (lx, табл. 3b), используемые в качестве промежуточных соединений в синтезе соединений по настоящему изобретению.

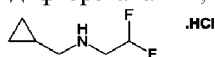
Таблица 3b. Аминовые исходные вещества, полученные путем восстановительного аминирования



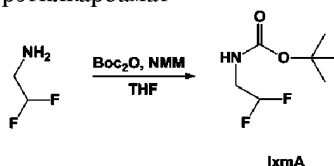
Соединение	$RNH_2$	$R'COR''$	$(M+H)^+$	$T_r$
lxt			200	1.12 <sup>p</sup>
lxu			228	1.02 <sup>p</sup>
lxv			200	0.49 <sup>k</sup>
lxw			226 (M-H) <sup>-</sup>	1.31 <sup>w</sup>
lxy			224	0.64 <sup>s</sup>

Дополнительные вторичные амины  $RNHCHR''$  (lx,  $R'' = H$ ), используемые в качестве промежуточных соединений в синтезе соединений по настоящему изобретению, могут быть получены путем N-алкилированием карбамата с последующим снятием защиты с карбамата, как показано на нижеприведенной схеме. Некоторые примеры, полученные с помощью этой методики, приведены в табл. 4. Нижеприведенный пример, в котором трет-бутилкарбамат с гидридом натрия используются в качестве основания, является репрезентативным и не предназначен для ограничения. Бензилкарбаматы также являются подходящими группами для активации аминов для алкилирования и удаляются в восстановительных условиях. Другие основания соответствующей силы включают диалкиламины лития и такие же дисилилазиды и другие, известные специалистам в области органической/медицинской химии.

Пример lxm. N-(Циклопропилметил)-2,2-дифторэтанамин, HCl



lxm, Часть А. трет-Бутил 2,2-дифторэтилкарбамат

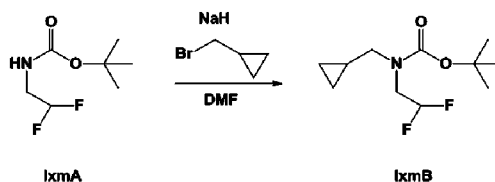


Раствор 2,2-дифторэтанамин (0.892 г, 11.00 ммоль) в THF (объем: 10 мл) обрабатывали ди-трет-бутилдикарбонатом (2.182 г, 10 ммоль) с последующим добавлением N-метилморфолина (1.099 мл, 10.00 ммоль). Раствор перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре, затем разбавляли простым эфиром.



Этот раствор промывали разбавленной водной НОАс, затем водным бикарбонатом натрия, высушивали и концентрировали с получением трет-бутил 2,2-дифторэтилкарбамата (1.8 г, выход 94%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества. MS(ES):  $m/z = 182 [M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 2.24<sup>1</sup>.

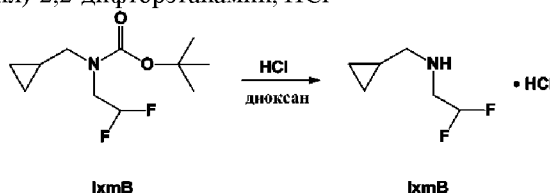
1xm, Часть В. трет-Бутил циклопропилметил(2,2-дифторэтил)карбамат



К перемешанному раствору трет-бутил 2,2-дифторэтилкарбамата (0.544 г, 3 ммоль) в DMF (объем: 4 мл) добавляли гидрид натрия (0.180 г, 4.50 ммоль). Смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали в течение 10 мин, затем обрабатывали (бромметил)циклопропаном (0.567 г, 4.20 ммоль). Реакцию перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре, затем останавливали разбавленной водной НОАс. Полученную в результате смесь разбавляли простым эфиром и промывали водой, затем насыщенным водным бикарбонатом натрия. Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением трет-бутил циклопропилметил(2,2-дифторэтил)карбамата (0.64 г, выход 86%) в виде бесцветного масла.

MS(ES):  $m/z = 180 [M+H - \text{изобутилен}]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 1.85°.

1xm. N-(Циклопропилметил)-2,2-дифторэтанамина, HCl



трет-Бутилциклопропилметил(2,2-дифторэтил)карбамат (0.6 г, 2.55 ммоль) обрабатывали раствором HCl (2.55 мл, 10.20 ммоль) в диоксане. Раствор перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали под пониженным давлением с получением маслянистого белого твердого вещества. Это вещество суспендировали в 30% смеси простого эфира-гексанов и фильтровали, прополаскивали 30% смесью простого эфира-гексанов и высушивали на воздухе с получением N-(циклопропилметил)-2,2-дифторэтанамина, HCl (0.37 г, выход 80%) в виде бесцветного твердого вещества. MS(ES):  $m/z = 180 [M+H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 0.28°.

Применяя методики, описанные для преобразования 1xm, амины  $RNH_2$  дериватизировали в виде трет-бутил карбаматов, алкилировали и затем снимали защиту с получением солянокислых солей вторичного амина  $RNHCH_2R'HCl$  (1x, табл. 4), используемых в качестве промежуточных соединений в синтезе соединений по настоящему изобретению.

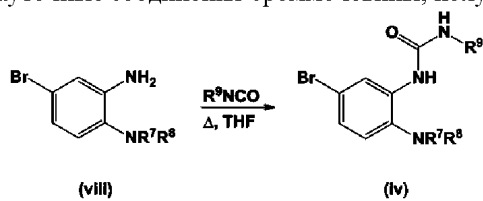
Таблица 4. Аминовые исходные вещества, полученные путем алкилирования карбамата



	$RNH_2$	$R'CH_2X$	$(M+H)^+$	$T_r$
1xn			142	0.99 <sup>p</sup>
1xo			<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.84 (br.s, 1 H); 2.91-3.0 (m, 2H); 2.71-2.75 (br.s, 2H); 1.26 (t, 3 ч, J = 7.3 Гц); 1.01 (s, 9H).	1.18 <sup>p</sup>
1xp			154	1.47 <sup>1</sup>

Используя методики, описанные для преобразования 1B в 1C, промежуточные соединения анилина iii и соответствующий изоцианат  $R^9NCO$  преобразовывали в промежуточные соединения мочевины iv (табл. 5, Z = NR R).

Таблица 5. Промежуточные соединения броммочевины, полученные по Схеме 1



(Схема 1)

	R <sup>9</sup>	NR'R <sup>8</sup>	Температура (°C)	(M+H) <sup>+</sup>	T <sub>r</sub>
iva			60	418	4.58 <sup>l</sup>
ivb			60	438	4.51 <sup>l</sup>
ivd			50	444	5.05 <sup>l</sup>
ive			50	420	4.38 <sup>l</sup>
ivg			55	424	4.03 <sup>l</sup>
ivh			60	438	4.07 <sup>l</sup>

ivi			50	418	3.97 <sup>l</sup>
ivk			55	440	4.77 <sup>l</sup>
ivl			55	472	5.07 <sup>l</sup>
ivm			55	430	5.43 <sup>l</sup>
ivn			45	408	1.93 <sup>o</sup>
ivo			55	432	4.65 <sup>l</sup>
ivp			55	458	2.25 <sup>o</sup>
ivq			55	446	2.45 <sup>p</sup>
ivr			55	434	2.47 <sup>p</sup>
ivs			55	432	2.47 <sup>p</sup>
ivt			60	446	2.57 <sup>p</sup>
ivu			60	454	2.87 <sup>p</sup>
ivv			60	424	2.96 <sup>p</sup>
ivw			60	422	2.82 <sup>p</sup>

ivx			60	420	3.01 <sup>p</sup>
ivy			60	418	2.87 <sup>p</sup>
ivz			55	460	3.51 <sup>q</sup>
ivaa			55	464	3.43 <sup>q</sup>
ivac			55	446	3.43 <sup>q</sup>
ivad			55	450	3.38 <sup>q</sup>
ivae			55	456	3.42 <sup>q</sup>
ivag			60	420	3.31 <sup>q</sup>
ivah			60	424	3.23 <sup>q</sup>
ivai			60	442	3.27 <sup>q</sup>
ivaj			50	514	3.48 <sup>q</sup>
ival			55	418	4.56 <sup>l</sup>
ivam			45	432	3.25 <sup>q</sup>
ivan			45	434	3.21 <sup>q</sup>
ivao			45	428	3.20 <sup>q</sup>

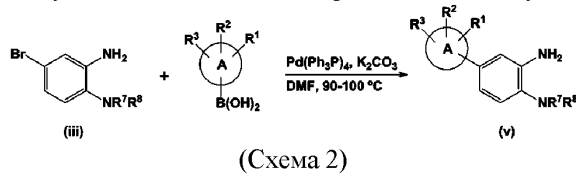
ivap			45	446	2.89 <sup>q</sup>
ivaq			45	450	2.84 <sup>q</sup>
ivar			60	460	2.85 <sup>q</sup>
ivas			60	392	2.65 <sup>q</sup>
ivat			45	432	2.85 <sup>q</sup>
ivau			50	454	1.23 <sup>k</sup>
ivav			60	528	2.94 <sup>q</sup>
ivaw			50	502	3.25 <sup>r</sup>
ivax			45	504	2.80 <sup>q</sup>
ivay			45	468	2.79 <sup>q</sup>
ivaz			45	500	3.28 <sup>r</sup>
ivba			50	474	2.84 <sup>q</sup>
ivbb			45	506	2.86 <sup>q</sup>
ivbc			45	502	1.31 <sup>k</sup>

ivbd			45	454	3.21 <sup>r</sup>
ivbe			50	470	1.22 <sup>k</sup>
ivbf			50	468	3.18 <sup>r</sup>
ivbg			RT	484	5.16 <sup>l</sup>
ivbh			RT	532	5.04 <sup>l</sup>
ivbi			RT	504	5.04 <sup>l</sup>
ivbj			RT	504	1.23 <sup>k</sup>
ivbk			50	448	5.21 <sup>l</sup>
ivbl			50	486	5.39 <sup>l</sup>
ivbm			50	452	5.11 <sup>l</sup>
ivbn			50	462	4.97 <sup>l</sup>
ivbo			50	500	5.33 <sup>l</sup>
ivbp			RT	458	5.18 <sup>l</sup>
ivbq			RT	464	4.57 <sup>l</sup>

ivbr			RT	512	1.28 <sup>h</sup>
ivbs			55	528	5.35 <sup>l</sup>
ivbt			55	532	5.27 <sup>l</sup>

Применяя описанный способ для преобразования 2A в 2B, промежуточные соединения бромида viii и соответствующую арилбороновую кислоту преобразовывали в биарильные промежуточные соединения x (Табл. 6, Z = NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>).

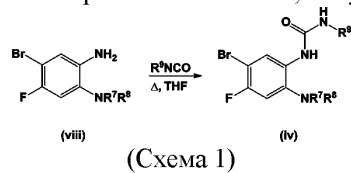
Таблица 6. Промежуточные соединения биарилдиамина, полученные по Схеме 2

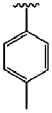
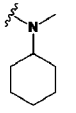
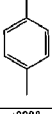
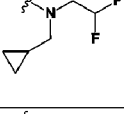
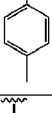
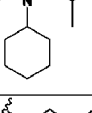


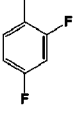
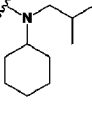
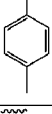
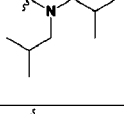
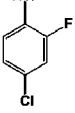
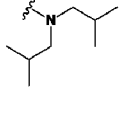


		-NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	(M+H) <sup>+</sup>	T <sub>r</sub>
va			391	3.93 <sup>l</sup>
vb			325	2.88 <sup>l</sup>
vc			363	2.59 <sup>l</sup>
vd			341	2.67 <sup>q</sup>

Применяя методики, описанные для преобразования 1B в 1C, промежуточные соединения анилина iii и соответствующий изоцианат R<sup>9</sup>NCO преобразовывали в промежуточные соединения мочевины iv.

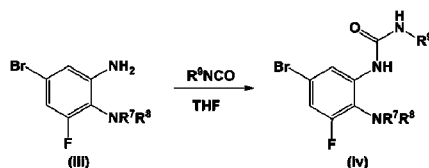
Таблица 7. Промежуточные соединения бромомочевины B5F, полученные по Схеме 1


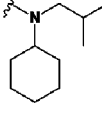
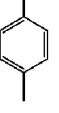
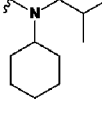
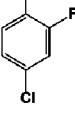
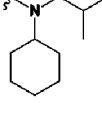


Пример	R <sup>9</sup>	-NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Температура (°C)	(M+H) <sup>+</sup>	T <sub>r</sub>
ivca			60	436	5.05 <sup>d</sup>
ivcb			55	4.58	4.22 <sup>d</sup>
ivcc			55	478	3.65 <sup>d</sup>
ivcd			45	482	3.60 <sup>d</sup>
ivce			45	500	3.65 <sup>d</sup>
ivcf			45	452	5.22 <sup>d</sup>
ivcg			45	490	5.39 <sup>d</sup>

Применяя описанный способ для преобразования 1В в 1С, промежуточные соединения анилина (iii) и соответствующий изоцианат R<sup>9</sup>NCO преобразовывали в промежуточные соединения мочевины (iv).

Таблица 8



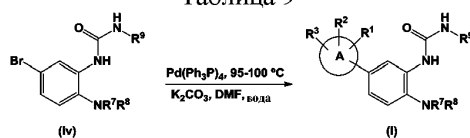
Пример	R <sup>9</sup>	-NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Температура (°C)	(M+H) <sup>+</sup>	T <sub>r</sub>
ivda			50	482	5.49 <sup>d</sup>
ivdb			50	478	5.59 <sup>d</sup>
ivdc			50	516	5.75 <sup>d</sup>

Примеры с 42 по 210.

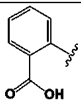

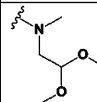
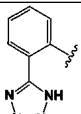

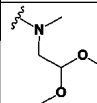
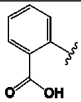

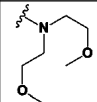
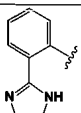

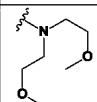
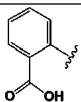


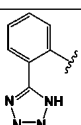


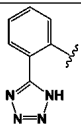


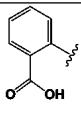


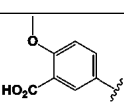


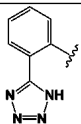


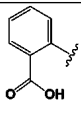


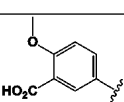


Следующие соединения по настоящему изобретению, представленные в табл. 9, были получены с применением способа, изложенного ниже.

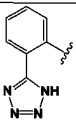


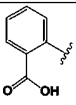


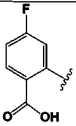


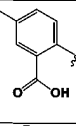


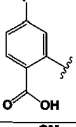


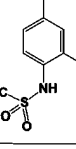


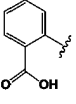


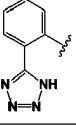


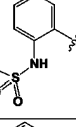


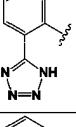


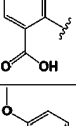


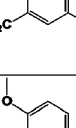







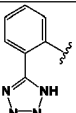

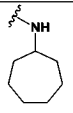
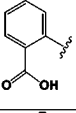

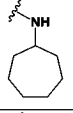
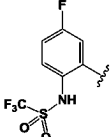


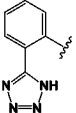

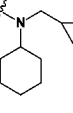
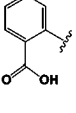

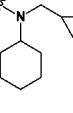
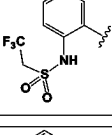


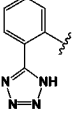

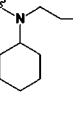
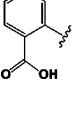

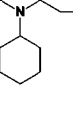
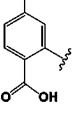

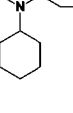
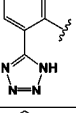

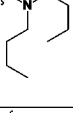
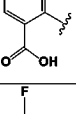

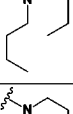
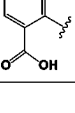

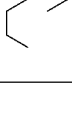
Таблица 9


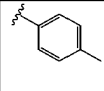

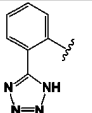
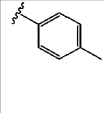
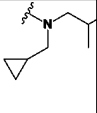
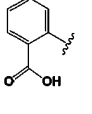
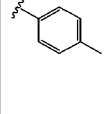
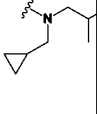
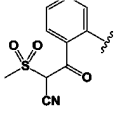
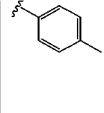
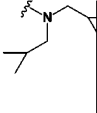
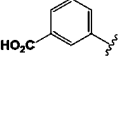
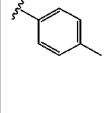
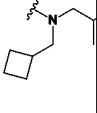
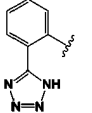
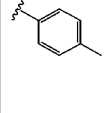
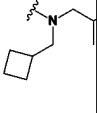
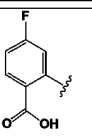
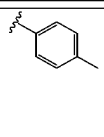
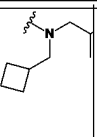
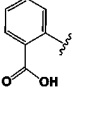
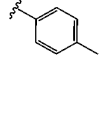
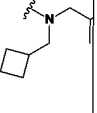
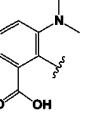
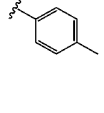

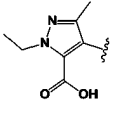
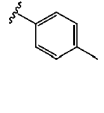

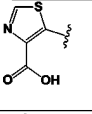
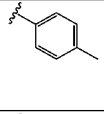

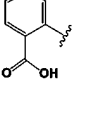
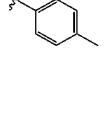
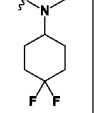


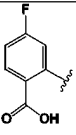
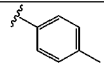
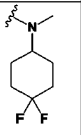
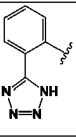
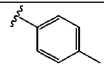
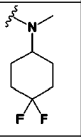
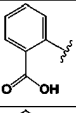
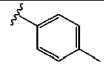
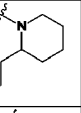
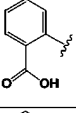
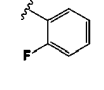

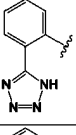
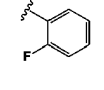
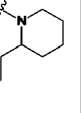
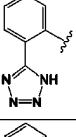
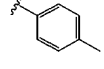

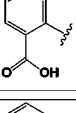
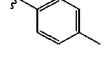

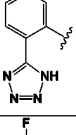
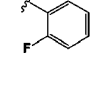

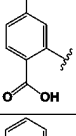
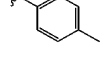

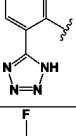
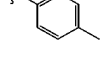
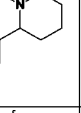
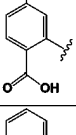
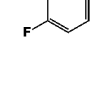

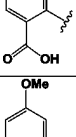
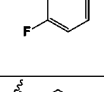
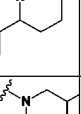
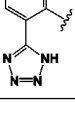


Пример No.	Наименование		$R^9$	$-NR^7R^8$	Tr способ	(M+H) <sup>+</sup>
42	3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4'-(циклогексил(метиламино)-4-метоксибензил-3-карбоновая кислота				11.53 <sup>b</sup>	508
43	4'-(циклогексил(метиламино)-4-метокси-3'-(3-р-толилуреидо)бензил-3-карбоновая кислота				11.61 <sup>b</sup>	488
44	1-(4-(циклогексил(метиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бензил-3-ил)-3-р-толимочевина				11.77 <sup>b</sup>	482
45	1-(2-хлорфенил)-3-(4-(циклогексил(метиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бензил-3-ил)мочевина				11.67 <sup>b</sup>	502
46	1-(4-(циклогексил(метиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бензил-3-ил)-3-р-толимочевина				11.76 <sup>b</sup>	468
47	1-(4-(4aS,8aS)-октагидрохинолин-1(2H)-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бензил-3-ил)-3-р-толимочевина				13.09 <sup>b</sup>	508
48	4'-(циклогексил(метиламино)-3'-(3-р-толилуреидо)бензил-2-карбоновая кислота				11.16 <sup>b</sup>	444
49	4'-(4aS,8aS)-октагидрохинолин-1(2H)-ил)-3'-(3-р-толилуреидо)бензил-2-карбоновая кислота				12.42 <sup>b</sup>	484
50	1-(4-(метил(тетрагидро-2H-пирин-4-ил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бензил-3-ил)-3-р-толимочевина				11.65 <sup>b</sup>	484
51	4'-(метил(тетрагидро-2H-пирин-4-ил)амино)-3'-(3-р-толилуреидо)бензил-2-карбоновая кислота				11.54 <sup>b</sup>	460
52	4'-(диизобутил(амино)-3'-(3-р-толилуреидо)бензил-2-карбоновая кислота				13.35 <sup>b</sup>	474
53	1-(4-(циклогексил(этиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бензил-3-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина				11.38 <sup>b</sup>	500

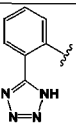
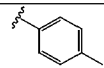
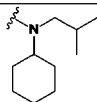
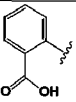
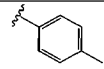
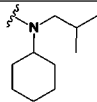
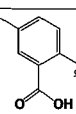
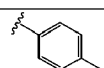
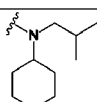
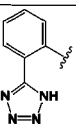
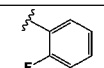
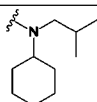
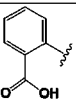
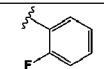
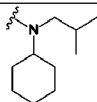
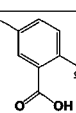
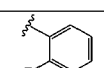
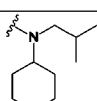
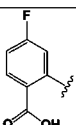
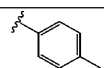
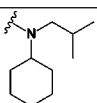
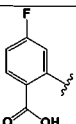
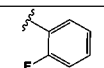
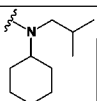
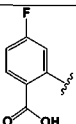
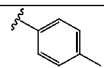
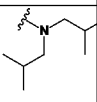
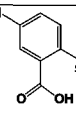
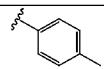
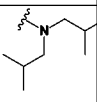
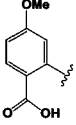
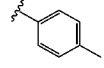
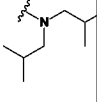
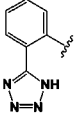
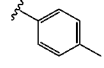

54	4'-((2,2-диметоксизтил)(метил)амино)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				11.99 <sup>b</sup>	464
55	1-(4-(2,2-диметоксизтил)(метил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				11.95 <sup>b</sup>	488
56	4'-((бис(2-метоксизтил)амино)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				12.13 <sup>b</sup>	478
57	1-(4-(бис(2-метоксизтил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				12.01 <sup>b</sup>	502
58	4'-((циклопропилметил)(пропил)амино)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				11.36 <sup>d</sup>	458
59	1-(4-(циклопропилметил)(пропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				11.71 <sup>b</sup>	482
60	1-(4-(циклопропилметил)(2,2-дифторэтил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				16.81 <sup>a</sup>	504
61	4'-((циклопропилметил)(2,2-дифторэтил)амино)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				17.15 <sup>a</sup>	480
62	4'-((циклопропилметил)(2,2-дифторэтил)амино)-4-метоксизтил)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-3-карбоновая кислота				17.05 <sup>a</sup>	510
63	1-(4-(циклопропилметил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				12.86 <sup>b</sup>	536
64	4'-((циклопропилметил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				17.66 <sup>a</sup>	512
65	4'-((циклопропилметил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-4-метоксизтил)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-3-карбоновая кислота				13.01 <sup>b</sup>	542

66	1-(4-(бис(циклопропилметил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				15.24 <sup>2</sup>	494
67	4'-(бис(циклопропилметил)амино)-3'-(3-р-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота				14.54 <sup>2</sup>	470
68	3'-(3-(2-хлорфенил)уреидо)-4'-(дигобутиламино)-4-фторбифенил-2-карбоновая кислота				7.27 <sup>m</sup>	512
69	4'-(дигобутиламино)-3-фтор-3'-(3-о-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота				7.14 <sup>m</sup>	492
70	4'-(дигобутиламино)-4-фтор-3'-(3-р-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота				7.10 <sup>m</sup>	492
71	N-(4'-(дигобутиламино)-4-метоксн-3'-(3-р-толилуреидо)бифенил-2-ил)-1,1,1-трифторметансульфоамид				7.94 <sup>m</sup>	607
72	4'-(этил(2-метокснэтил)амино)-3'-(3-р-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота				15.32 <sup>a</sup>	448
73	1-(4-(этил(2-метокснэтил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				15.79 <sup>a</sup>	472
74	N-(4'-(дигобутиламино)-3'-(3-р-толилуреидо)бифенил-2-ил)метансульфоамид				7.01 <sup>m</sup>	523
75	1-(4-(циклопентил(этил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				15.60 <sup>a</sup>	482
76	4'-(циклопентил(этил)амино)-3'-(3-р-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота				14.90 <sup>a</sup>	458
77	4'-(циклопентил(этил)амино)-4-метоксн-3'-(3-р-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота				13.56 <sup>a</sup>	488
78	4'-(циклопентил(метил)амино)-4-метоксн-3'-(3-р-толилуреидо)бифенил-3-карбоновая кислота				16.00 <sup>3</sup>	502

79	1-(4-(циклогептил(метиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				16.29 <sup>a</sup>	496
80	4'-(циклогептил(метиламино)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				15.42 <sup>a</sup>	472
81	N-(4'-(дизобутиламино)-4-фтор-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамида				8.32 <sup>ab</sup>	595
82	1-(4-(циклогексил(циклопропилметил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				16.55 <sup>a</sup>	522
83	4'-(циклогексил(циклопропилметил)амино)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				15.81 <sup>a</sup>	498
84	N-(4'-(дизобутиламино)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-ил)-2,2,2-трифторэтансульфонамида				7.67 <sup>ab</sup>	591
85	1-(4-(циклогексил(пропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				16.81 <sup>a</sup>	510
86	4'-(циклогексил(пропил)амино)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				16.09 <sup>a</sup>	486
87	4'-(циклогексил(пропил)амино)-5-фтор-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				17.11 <sup>a</sup>	504
88	1-(4-(дибутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				12.48 <sup>b</sup>	498
89	4'-(дибутиламино)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				16.27 <sup>a</sup>	474
90	4'-(дибутиламино)-5-фтор-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				17.28 <sup>a</sup>	492

91	2-(4-(дибутилamинo)-3-(3-р-толилурендо)фенил)тиофен-3-карбоновая кислота				17.46°	480
92	1-(4-((циклопропилметил)изобутилamинo)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				1.90 <sup>k</sup>	496
93	4'-((циклопропилметил)изобутилamинo)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				1.87 <sup>k</sup>	472
96	1-(2'-(2-циано-2-(метилсульфонил)ацетил)-4-(диизобутилamинo)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				5.50 <sup>m</sup>	575
97	4'-((циклобутилметил)изобутилamинo)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-3-карбоновая кислота				1.57 <sup>k</sup>	486
98	1-(4-((циклобутилметил)изобутилamинo)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				2.79 <sup>i</sup>	510
99	4'-((циклобутилметил)изобутилamинo)-5-фтор-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				2.86 <sup>i</sup>	504
100	4'-((циклобутилметил)изобутилamинo)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				1.59 <sup>k</sup>	486
101	4'-((диизобутилamинo)-6-(диметиламинo)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				2.29 <sup>i</sup>	517
102	4-(4-(диизобутилamинo)-3-(3-р-толилурендо)фенил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота				1.95 <sup>k</sup>	506
103	5-(4-(диизобутилamинo)-3-(3-р-толилурендо)фенил)тиазол-4-карбоновая кислота				2.05 <sup>i</sup>	481
104	4'-((4,4-дифторциклогексил)метилamинo)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				16.82 <sup>s</sup>	494

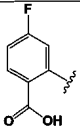


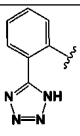


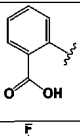


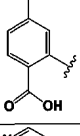


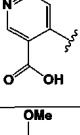


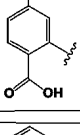


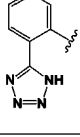


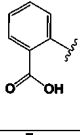


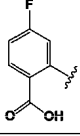


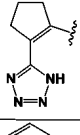


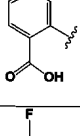


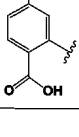


105	4'-((4,4-дифторциклогексил)(метил)амино)-5-фтор-3'-(3-р-толилуредил)бифенил-2-карбоновая кислота				17.35 <sup>a</sup>	512
106	1-(4-(4,4-дифторциклогексил)(метил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				16.74 <sup>a</sup>	518
107	4'-(2-этилпиперидин-1-ил)-3'-(3-р-толилуредил)бифенил-2-карбоновая кислота				1.76 <sup>k</sup>	458
108	4'-(этил(неопентил)амино)-3'-(2-фторфенилуредил)бифенил-2-карбоновая кислота				1.95 <sup>k</sup>	464
109	1-(4-(2-этилпиперидин-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина				1.63 <sup>k</sup>	486
110	1-(4-(этил(неопентил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				2.10 <sup>k</sup>	484
111	4'-(этил(неопентил)амино)-3'-(3-р-толилуредил)бифенил-2-карбоновая кислота				2.04 <sup>k</sup>	460
112	1-(4-(этил(неопентил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина				2.01 <sup>k</sup>	488
113	4'-(этил(неопентил)амино)-5-фтор-3'-(3-р-толилуредил)бифенил-2-карбоновая кислота				2.16 <sup>k</sup>	478
114	1-(4-(2-этилпиперидин-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				1.75 <sup>k</sup>	482
115	4'-(этил(неопентил)амино)-5-фтор-3'-(3-(2-фторфенилуредил)бифенил-2-карбоновая кислота				2.09 <sup>k</sup>	482
116	4'-(2-этилпиперидин-1-ил)-3'-(3-(2-фторфенилуредил)бифенил-2-карбоновая кислота				1.64 <sup>k</sup>	462
117	1-(4-(диизобутиламино)-4'-метокси-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				7.23 <sup>m</sup>	528

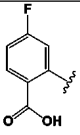


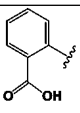


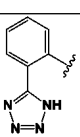


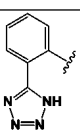


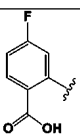


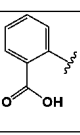


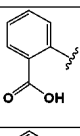


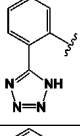


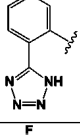


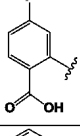


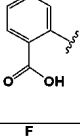


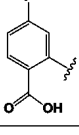


118	1-(4-(циклогексил(изобутиламино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевина				18.20 <sup>g</sup>	524
119	4'-(циклогексил(изобутиламино)-3'-(3-р-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота				17.91 <sup>g</sup>	500
120	4-хлор-4'-(циклогексил(изобутиламино)-3'-(3-р-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота				19.73 <sup>g</sup>	534
121	1-(4-(циклогексил(изобутиламино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина				17.79 <sup>g</sup>	528
122	4'-(циклогексил(изобутиламино)-3'-(3-(2-фторфенил)уреидо)бифенил-2-карбоновая кислота				17.53 <sup>g</sup>	504
123	4-хлор-4'-(циклогексил(изобутиламино)-3'-(3-(2-фторфенил)уреидо)бифенил-2-карбоновая кислота				19.11 <sup>g</sup>	538
124	4'-(циклогексил(изобутиламино)-5-фтор-3'-(3-р-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота				2.26 <sup>g</sup>	518
125	4'-(циклогексил(изобутиламино)-5-фтор-3'-(3-(2-фторфенил)уреидо)бифенил-2-карбоновая кислота				2.18 <sup>g</sup>	522
126	4'-(диизобутиламино)-5-фтор-3'-(3-р-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота				2.28 <sup>g</sup>	492
127	4-хлор-4'-(диизобутиламино)-3'-(3-р-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота				2.36 <sup>g</sup>	508
128	4'-(диизобутиламино)-5-метокси-3'-(3-р-толилуреидо)бифенил-2-карбоновая кислота				17.91 <sup>g</sup>	504
129	1-(4-(2-циклопропилэтил(изобутиламино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевина				17.77 <sup>g</sup>	510

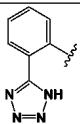
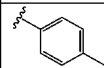

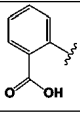
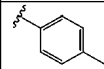

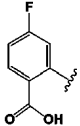
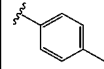

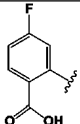
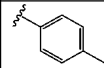

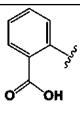
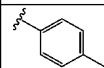

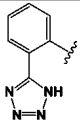
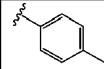

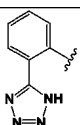
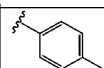

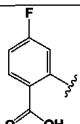
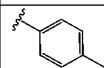

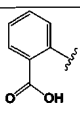
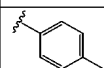

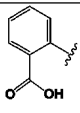
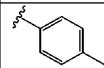

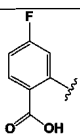
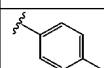

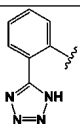
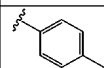

130	4'-((2-циклопропилэтил)(изобутил)амино)-5-фтор-3'-(3-р-толилурандо)бифенил-2-карбоновая кислота				18.33 <sup>h</sup>	504
131	2-(4-(2-циклопропилэтил)(изобутил)амино)-3-(3-р-толилурандо)фенилтиофен-3-карбоновая кислота				18.32 <sup>h</sup>	492
132	4'-((2-циклопропилэтил)(изобутил)амино)-3'-(3-р-толилурандо)бифенил-2-карбоновая кислота				17.50 <sup>h</sup>	486
133	1-(4-(2-циклопропилэтил)(изобутил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина				2.10 <sup>h</sup>	514
134	4'-((2-циклопропилэтил)(изобутил)амино)-3'-(3-(2-фторфенил)урандо)бифенил-2-карбоновая кислота				2.05 <sup>h</sup>	490
135	4'-((2-циклопропилэтил)(изобутил)амино)-5-фтор-3'-(3-(2-фторфенил)урандо)бифенил-2-карбоновая кислота				2.18 <sup>h</sup>	508
136	2-(4-(2-циклопропилэтил)(изобутил)амино)-3-(3-(2-фторфенил)урандо)фенилтиофен-3-карбоновая кислота				2.22 <sup>h</sup>	496
137	1-(2,4-дифторфенил)-3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)мочевина				13.23 <sup>h</sup>	520
138	3'-(3-(2,4-дифторфенил)урандо)-4'-(диизобутиламино)бифенил-2-карбоновая кислота				13.21 <sup>h</sup>	496
139	1-циклопропил-3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)мочевина				2.16 <sup>h</sup>	448
140	1-циклогексил-3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)мочевина				2.59 <sup>h</sup>	490
141	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-неопентилмочевина				2.51 <sup>h</sup>	478



142	1-(циклопропилметил)-3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)мочевина				2.29 <sup>l</sup>	462
143	1-(бензо[d]тиазол-6-ил)-3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)мочевина				2.26 <sup>l</sup>	541
144	метил 2-(3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)уредо)тиазол-5-карбоксилат				2.26 <sup>l</sup>	549
145	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(1,3,4-тиадiazол-2-ил)мочевина				1.91 <sup>l</sup>	492
146	3'-(3-(2,4-дифторфенил)уредо)-4'-(диизобутиламино)-5-фторбифенил-2-карбоновая кислота				13.84 <sup>h</sup>	514
147	1-(4-(изобутил(изопропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толимочевина				12.68 <sup>h</sup>	484
148	4'-(изобутил(изопропил)амино)-3'-(3-р-толилуредо)бифенил-2-карбоновая кислота				12.28 <sup>h</sup>	460
149	5-фтор-4'-(изобутил(изопропил)амино)-3'-(3-р-толилуредо)бифенил-2-карбоновая кислота				12.99 <sup>h</sup>	478
150	4'-(диизобутиламино)-3-фтор-3'-(3-р-толилуредо)бифенил-2-карбоновая кислота				2.06 <sup>l</sup>	492
151	3-(4-(диизобутиламино)-3-(3-р-толилуредо)фенил)изоникотиновая кислота				1.89 <sup>h</sup>	475
152	3-(4-(диизобутиламино)-3-(3-р-толилуредо)фенил)фурон-2-карбоновая кислота				2.70 <sup>h</sup>	464
153	1-(2-фторфенил)-3-(4-(изобутил(изопропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)мочевина				1.97 <sup>h</sup>	488
154	3'-(3-(2-фторфенил)уредо)-4'-(изобутил(изопропил)амино)бифенил-2-карбоновая кислота				1.93 <sup>h</sup>	464

155	5-фтор-3'-(3-(2-фторфенил)урендо)-4'-(изобутил(изопропил)амино)бифенил-2-карбоновая кислота				2.06 <sup>k</sup>	482
156	1-(2,4-дифторфенил)-3-(4-(изобутил(изопропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)мочевина				2.02 <sup>k</sup>	506
157	3'-(3-(2,4-дифторфенил)урендо)-4'-(изобутил(изопропил)амино)бифенил-2-карбоновая кислота				1.98 <sup>k</sup>	482
158	3'-(3-(2,4-дифторфенил)урендо)-5-фтор-4'-(изобутил(изопропил)амино)бифенил-2-карбоновая кислота				2.09 <sup>h</sup>	500
159	4-(4-(диизобутиламино)-3-(3-р-толилурендо)фенил)никотиновая кислота				2.00 <sup>h</sup>	475
160	3'-(3-(2,4-дифторфенил)урендо)-4'-(диизобутиламино)-5-метоксибифенил-2-карбоновая кислота				2.28 <sup>k</sup>	526
161	1-(4-(циклогексил(изобутил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(2-(трифторметил)фенил)мочевина				2.37 <sup>h</sup>	578
162	4'-(циклогексил(изобутил)амино)-3'-(3-(2-(трифторметил)фенил)урендо)бифенил-2-карбоновая кислота				2.38 <sup>k</sup>	554
163	4'-(циклогексил(изобутил)амино)-5-фтор-3'-(3-(2-(трифторметил)фенил)урендо)бифенил-2-карбоновая кислота				2.49 <sup>k</sup>	572
164	1-(5-(2-(1H-тетразол-5-ил)циклопент-1-енил)-2-(диизобутиламино)фенил)-3-р-толимочевина				2.21 <sup>k</sup>	488
165	4'-(циклопентил(пропил)амино)-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				2.85 <sup>h</sup>	472
166	4'-(циклопентил(пропил)амино)-5-фтор-3'-(3-р-толилурендо)бифенил-2-карбоновая кислота				2.95 <sup>h</sup>	490

167	4'- (циклопентил(пропил амино))-5-фтор-3'-(3- (2- фторфенил)урендо)би фенил-2-карбоновая кислота				1.77 <sup>h</sup>	494
168	4'- (циклопентил(пропил амино))-3'-(3-(2- фторфенил)урендо)би фенил-2-карбоновая кислота				2.75 <sup>g</sup>	476
169	1-(4- (циклопентил(пропил амино))-2'-(1Н- тетразол-5- ил)бифенил-3-ил)-3- р-толимочевина				2.87 <sup>g</sup>	496
170	1-(4- (циклопентил(пропил амино))-2'-(1Н- тетразол-5- ил)бифенил-3-ил)-3- (2- фторфенил)мочевина				2.76 <sup>g</sup>	500
171	4'- (циклопентил(изобут ил)амино))-5-фтор-3'-( (3-р- толилурендо)бифенил -2-карбоновая кислота				2.04 <sup>k</sup>	504
172	4'- (циклопентил(изобут ил)амино))-3'-(3-р- толилурендо)бифенил -2-карбоновая кислота				2.41 <sup>g</sup>	486
173	4'- (циклопентил(изобут ил)амино))-3'-(3-(2- фторфенил)урендо)би фенил-2-карбоновая кислота				1.85 <sup>k</sup>	490
174	1-(4- (циклопентил(изобут ил)амино))-2'-(1Н- тетразол-5- ил)бифенил-3-ил)-3- р-толимочевина				2.47 <sup>g</sup>	510
175	1-(4- (циклопентил(изобут ил)амино))-2'-(1Н- тетразол-5- ил)бифенил-3-ил)-3- (2- фторфенил)мочевина				1.91 <sup>k</sup>	514
176	4'- (циклопентил(изобут ил)амино))-5-фтор-3'-( (3-(2- фторфенил)урендо) бифенил-2- карбоновая кислота				2.47 <sup>g</sup>	508
177	4'- (бутил(циклогексил)а мино))-3'-(3-(р- толилурендо)-[1,1'- бифенил]-2- карбоновая кислота				4.21 <sup>l</sup>	500
178	4'- (бутил(циклогексил)а мино))-5-фтор-3'-(3-(р- толилурендо)-[1,1'- бифенил]-2- карбоновая кислота				4.41 <sup>l</sup>	518

179	1-(4-(изобутил(метил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина				2.21 <sup>q</sup>	456
180	4'-(изобутил(метил)амино)-3'-(3-(p-толил)урендо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.17 <sup>q</sup>	432
181	5-фтор-4'-(изобутил(метил)амино)-3'-(3-(p-толил)урендо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.31 <sup>q</sup>	450
182	4'-(циклобутил(изобутил)амино)-5-фтор-3'-(3-(p-толил)урендо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.55 <sup>q</sup>	490
183	4'-(циклобутил(изобутил)амино)-3'-(3-(p-толил)урендо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.41 <sup>q</sup>	472
184	1-(4-(циклобутил(изобутил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина				2.49 <sup>q</sup>	496
185	1-(4-(бензил(пропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина				2.52 <sup>q</sup>	518
186	4'-(бензил(пропил)амино)-5-фтор-3'-(3-(p-толил)урендо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.56 <sup>q</sup>	512
187	4'-(бензил(пропил)амино)-3'-(3-(p-толил)урендо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.43 <sup>q</sup>	494
188	4'-(циклогексил(4,4,4-трифтор-3-метилбутил)амино)-3'-(3-(p-толил)урендо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.66 <sup>q</sup>	568
189	4'-(циклогексил(4,4,4-трифтор-3-метилбутил)амино)-5-фтор-3'-(3-(p-толил)урендо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.75 <sup>q</sup>	586
190	1-(4-(циклогексил(4,4,4-трифтор-3-метилбутил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина				3.01 <sup>f</sup>	592

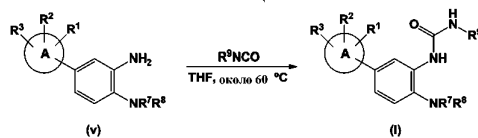
191	1-(4-(4-хлорбензил)(2-метоксиэтил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил-3-(p-толил)мочевина				2.62 <sup>q</sup>	568
192	4'-(4-хлорбензил)(2-метоксиэтил)амино)-3'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.64 <sup>q</sup>	544
193	4'-(4-хлорбензил)(2-метоксиэтил)амино)-5-фтор-3'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.72 <sup>q</sup>	562
194	1-(4-(циклогексил(2,2-дифторэтил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина				2.60 <sup>q</sup>	532
195	1-(4-(циклогексил(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина				2.96 <sup>t</sup>	564
196	4'-(циклогексил(2,2-дифторэтил)амино)-3'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.66 <sup>q</sup>	508
197	4'-(циклогексил(3,3,3-трифторпропил)амино)-3'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.75 <sup>q</sup>	540
198	4'-(изобутил(3,3,3-трифторпропил)амино)-3'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.90 <sup>t</sup>	514
199	1-(4-(изобутил(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина				2.23 <sup>q</sup>	538
200	5-фтор-4'-(изобутил(3,3,3-трифторпропил)амино)-3'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.99 <sup>q</sup>	532
201	1-(2-фторфенил)-3-(4-(изобутил(4,4,4-трифтор-3-метилбутил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина				2.63 <sup>q</sup>	570
202	1-(4-(изобутил(4,4,4-трифтор-3-метилбутил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина				2.66 <sup>q</sup>	566

203	5-фтор-4'-(изобутил(4,4,4-трифтор-3-метилбутил)амино)-3'-(3-(p-толил)уредо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.74 <sup>h</sup>	560
204	5-фтор-3'-(3-(2-фторфенил)уредо)-4'-(изобутил(4,4,4-трифтор-3-метилбутил)амино)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.71 <sup>h</sup>	564
205	4'-(изобутил(4,4,4-трифтор-3-метилбутил)амино)-3'-(3-(p-толил)уредо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.66 <sup>h</sup>	542
206	4'-(2-(трет-бутил)фенил)амино)-3'-(3-(p-толил)уредо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота				2.34 <sup>h</sup>	494
207	1-(4-(2-(трет-бутил)фенил)(метил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина				471 <sup>l</sup>	536
208	1-(4-(2-(трет-бутил)фенил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина				2.27 <sup>h</sup>	518
209	4'-(2-(трет-бутил)фенил)(метил)амино)-3'-(3-(2-фторфенил)уредо)-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота				2.68 <sup>h</sup>	542
210	1-(4-(2-(трет-бутил)фенил)(метил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина				2.69 <sup>h</sup>	532

Примеры с 211 по 219.

Используя описанные здесь методики (получение примера 2 из 2А является репрезентативным), следующие соединения по настоящему изобретению были получены из промежуточных соединений анилина (v) и соответствующих изоцианатов R<sup>9</sup>NCO.

Таблица 10



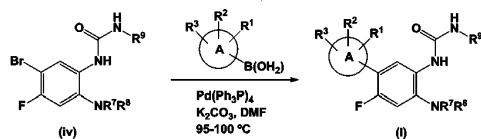
Пример No.	Наименование		R <sup>9</sup>	-NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Tr способ	(M+H) <sup>+</sup>
211	1-(4-(циклогексил(метил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-3-п-толимочевина				11.83 <sup>b</sup>	482

212	1-(4-(циклогексил(метил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(2-(трифторметил)фенил)мочевина				11.69 <sup>b</sup>	536
213	4'-(циклогексил(метил)амино)-3'-(3-р-толилуредо)бифенил-2-карбоновая кислота				11.14 <sup>b</sup>	458
214	1-(4-(циклогексил(метил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина				11.47 <sup>b</sup>	486
215	3'-(3-(2-хлорфенил)уредо)-4'-(циклогексил(метил)амино) бифенил-2-карбоновая кислота				3.66 <sup>d</sup>	478
216	1-(4-(циклогексил(этил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевина				11.75 <sup>b</sup>	496
218	4'-(циклогексил(метил)амино)-3'-(3-фенилуредо)бифенил-2-карбоновая кислота				10.78 <sup>b</sup>	444
219	4'-(циклогексил(метил)амино)-3'-(3-(2-фторфенил)уредо)бифенил-2-карбоновая кислота				10.90 <sup>b</sup>	462

Примеры с 220 по 231.

Используя методики, описанные ниже, получали следующие соединения по настоящему изобретению.

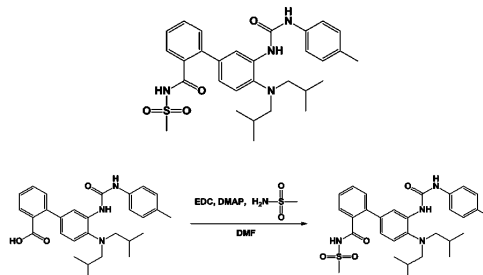
Таблица 11



При мер No.	Наименование		$R^9$	$-NR^7R^8$	ВЭЖХ $T_r$	(M+H) <sup>+</sup>
220	4'-(циклогексил(метил)амино)-2'-фтор-4-метоксип-5'-(3-р-толилуредо)бифенил-3-карбоновая кислота				13.05 <sup>b</sup>	506
221	4'-(циклогексил(метил)амино)-2'-фтор-5'-(3-р-толилуредо)бифенил-2-карбоновая кислота				12.49 <sup>b</sup>	476
222	1-(4-(циклогексил(метил)амино)-6-фтор-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевина				12.59 <sup>b</sup>	500
223	1-(4-(циклопропиламил)(2,2-дифторэтил)амино)-6-фтор-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-р-толилмочевина				12.26 <sup>b</sup>	522

224	4'- (циклопропилметил)-2- 2-дифторэтил(амино)- 2'-фтор-5'-(3- -толилуреидо)бифенил- 2-карбоновая кислота			12.47 <sup>b</sup>	498
225	4'- (циклогексил(изобутил амино)-2'-фтор-5'-(3- -толилуреидо)бифенил- 2-карбоновая кислота			13.94 <sup>b</sup>	518
226	4'- (циклогексил(изобутил амино)-5'-(3-(2,4- дифторфенил)уреидо)- 2',5-дифтор-[1,1'- бифенил]-2-карбоновая кислота			3.30 <sup>b</sup>	558
227	1-(4- (циклогексил(изобутил амино)-6-фтор-2'-(1H- тетразол-5- ил)бифенил-3-ил)-3- -толилмочевина			3.22 <sup>b</sup>	542
228	4'- (циклогексил(изобутил амино)-2'-фтор-5'-(3- -(2-фторфенил)уреидо) бифенил-2-карбоновая кислота			3.16 <sup>b</sup>	522
229	4'- (циклогексил(изобутил амино)-2',5-дифтор-5'- (3-(2- фторфенил)уреидо) бифенил-2-карбоновая кислота			3.26 <sup>b</sup>	540
230	4'- (циклогексил(изобутил амино)-5'-(3-(2,4- дифторфенил)уреидо)- 2'-фторбифенил-2- карбоновая кислота			3.21 <sup>b</sup>	540
231	4'- (циклогексил(изобутил амино)-2',5-дифтор-5'- (3-(p-толил)уреидо)- [1,1'-бифенил]-2- карбоновая кислота			3.32 <sup>b</sup>	536

Пример 232. 4'-(Диизобутиламино)-N-(метилсульфонил)-3'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид

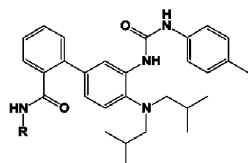


К раствору 4'-(диизобутиламино)-3'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (пример 52) (40 мг, 0.084 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DMAP (77 мг, 0.633 ммоль), затем EDC (162 мг, 0.845 ммоль) и метансульфонамид (121 мг, 1.267 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ PHENOMENEX® Axia (Luna 5 мкм 30×100 мм) от 35% В (растворитель В = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA) до 100% В в А (растворитель А = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA) в течение 20 минут и концентрировали с получением продукта 4'-(диизобутиламино)-N-(метилсульфонил)-3'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (19.4 мг, 0.035 ммоль, выход 41.7%), ЖХ/МС, m/z = 551.5 (M+1). ВЭЖХ, время удерживания = 1.04 мин. ЖХ/МС (ВЕН C18 2.1 × 50 мм, 1.7 мкм, от 0 до 100 В за 1 мин с 0.5 мин удерживанием, скорость потока = 1 мл/мин, детектирование при 254 нм, растворитель А: 100% вода / 0.1% TFA; растворитель В: 100% ACN/0.1% TFA).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8.05 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.59-7.46 (m, 3H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.22 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.11 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.08-7.01 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.68 (d, J=6.9 Гц, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.85-1.56 (m, 2H), 0.87 (d, J=6.4 Гц, 12H).

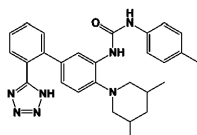
Следуя методике, описанной в примере 232, получали следующие соединения.



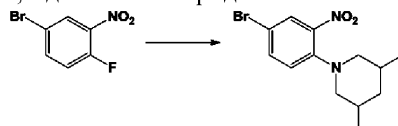


Пример No.	R	[M+H] <sup>+</sup>	ВЭЖХ RT
233		577.5	1.06 <sup>°</sup>
234		605.5	1.04 <sup>°</sup>

Пример 235. 1-(4-(3,5-Диметилпиперидин-1-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(р-толил)мочевина

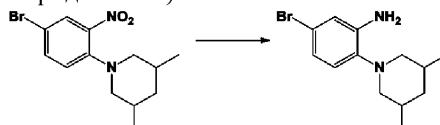


235А. 1-(4-Бром-2-нитрофенил)-3,5-диметилпиперидин



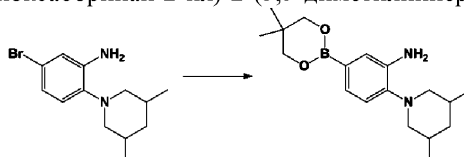
Смесь 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (4 г, 18.18 ммоль) и 3,5-диметилпиперидина (2.058 г, 18.18 ммоль) нагревали при 130°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM (5 мл) и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-20% EtOAc/гексан; колонка 220 г) с получением 1-(4-бром-2-нитрофенил)-3,5-диметилпиперидина (5.03 г, 16.06 ммоль, выход 88%) в виде оранжевого масла. ЖХ/МС,  $m/z$  = 314.4 (M+1). ВЭЖХ, время удерживания = 1.26 мин. ЖХ/МС (ВЕН C18 2.1 × 50 мм, 1.7 мкм, от 0 до 100 В за 1 мин с 0.5 мин удерживанием, скорость потока = 1 мл/мин, детектирование при 254 нм, растворитель А: 100% вода / 0.1% TFA; растворитель В: 100% ACN / 0.1% TFA).

235В. 5-Бром-2-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)анилин



1-(4-Бром-2-нитрофенил)-3,5-диметилпиперидин (235А) (6 г, 19.16 ммоль) переносили в EtOH (соотношение: 10.00, объем: 60 мл) и добавляли воду (соотношение: 1.000, объем: 6 мл), цинк (12.53 г, 192 ммоль) и хлорид аммония (10.25 г, 192 ммоль). Получившуюся в результате экзотермическую реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученный в результате раствор, из оранжевого ставший бесцветным, охлаждали при комнатной температуре и фильтровали через слой CELITE®, промывали дополнительными 30 мл DCM, и фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-10% EtOAc/гексан; колонка 120 г). 5-Бром-2-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)анилин (4.97 г, 17.55 ммоль, выход 92%) получали в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС,  $m/z$  = 283.0 (M+1). ВЭЖХ, время удерживания = 1.01 мин. ЖХ/МС (ВЕН C18 2.1 × 50 мм, 1.7 мкм, от 0 до 100 В за 1 мин с 0.5 мин удерживанием, скорость потока = 1 мл/мин, детектирование при 254 нм, растворитель А: 100% вода/0.1% TFA; растворитель В: 100% ACN/0.1% TFA).

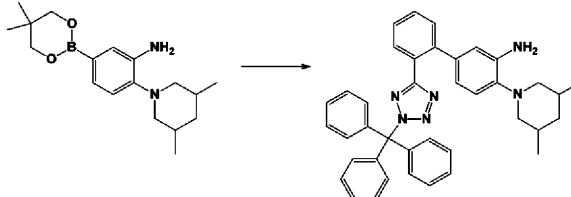
235С. 5-(5,5'-Диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-2-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)анилин



Смесь 5-бром-2-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)анилина (235В) (4.8 г, 16.95 ммоль), 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборинан) (4.98 г, 22.03 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукта (0.372 г, 0.508 ммоль) и ацетата калия (4.99 г, 50.8 ммоль) в DMSO (объем: 30 мл) откачивали и заполняли азотом три раза, затем нагревали при 80°C в течение 4 ч. Завершенную реакцию охлаждали до комнатной температуры, и реакционную смесь загружали на слой силикагеля (300 г) и промывали (20% EtOAc/гексан). По-

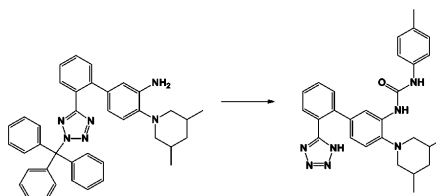
лученный в результате органический раствор концентрировали и повторно растворяли в DCM (5 мл) и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-20% EtOAc/гексан; колонка 120 г). 5-(5,5-Диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-2-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)анилин (4.07 г, 12.87 ммоль, выход 76%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ/МС,  $m/z = 249.0$  ( $M+1$ ). ВЭЖХ, время удерживания = 0.64 мин (бороновая кислота), ЖХ/МС (ВЕН C18 2.1  $\times$  50 мм, 1.7 мкм, от 0 до 100 В за 1 мин с 0.5 мин удерживанием, скорость потока = 1 мл/мин, детектирование при 254 нм, растворитель А: 100% вода/0.1% TFA; растворитель В: 100% ACN/0.1% TFA).

235D. 4-(3,5-Диметилпиперидин-1-ил)-2'-(2-тримил-2Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-амин



Смесь толуола (соотношение: 2.250, объем: 18 мл) и воды (соотношение: 1.000, объем: 8 мл) дегазировали путем продувания азотом (3х). Добавляли 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-2-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)анилин (235C) (3 г, 9.49 ммоль), 5-(2-бромфенил)-2-тримил-2Н-тетразол (4.03 г, 8.62 ммоль) и карбонат натрия (1.828 г, 17.25 ммоль) и реакционную смесь продували (барботировали) азотом. В конце добавляли  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (0.997 г, 0.862 ммоль). Эту смесь дегазировали (3х), и реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 14 ч, охлаждали до комнатной температуры и полученную в результате смесь экстрагировали DCM (3х 60 мл), промывали водой и рассолом, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (120 г, от 0% до 30% EtOAc в гексане) с получением продукта 4-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)-2'-(2-тримил-2Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-амин (3.31 г, 5.60 ммоль, выход 65.0%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС,  $m/z = 591.3$  ( $M+1$ ). ВЭЖХ, время удерживания = 1.18 мин. ЖХ/МС (ВЕН C18 2.1  $\times$  50 мм, 1.7 мкм, от 0 до 100 В за 1 мин с 0.5 мин удерживанием, скорость потока = 1 мл/мин, детектирование при 254 нм, растворитель А: 100% вода/0.1% TFA; растворитель В: 100% ACN/0.1% TFA).

235E. 1-(4-((3,5-Диметилпиперидин-1-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина

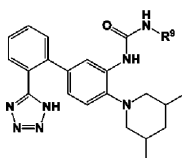




К раствору 4-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)-2'-(2-тримил-2Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин (235D) (59 мг, 0.100 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 1-изоцианато-4-метилбензол (0.016 мл, 0.130 ммоль). Раствор перемешивали 2 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 4 н. HCl в диоксане (0.100 мл, 0.399 ммоль), и полученную в результате смесь нагревали при 50°C в течение 10 мин, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ, колонка: Waters XBridge C18, 19  $\times$  250 мм, размер частиц 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19  $\times$  10 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; градиент: 20-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного выпаривания с получением 1-(4-((3,5-диметилпиперидин-1-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевины (37.8 мг, выход 78%). ЖХ/МС,  $m/z = 482.5$  ( $M+1$ ). ВЭЖХ, время удерживания = 0.94 мин. ЖХ/МС (ВЕН C18 2.1  $\times$  50 мм, 1.7 мкм, от 0 до 100 В за 1 мин с 0.5 мин удерживанием, скорость потока = 1 мл/мин, детектирование при 254 нм, растворитель А: 100% вода /0.1% TFA; растворитель В: 100% ACN/0.1% TFA).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.01-7.94 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.32 (d,  $J=8.4$  Гц, 2H), 7.15 (d,  $J=8.4$  Гц, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.94-2.80 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.21-1.92 (m, 2H), 1.59-1.39 (m, 2H), 1.16-0.86 (m, 6H).

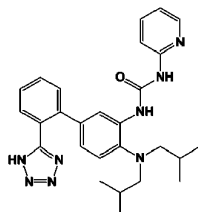
Примеры 236 и 237.

Следуя методике, описанной в примере 235, часть E, используя заместитель  $\text{R}^9\text{NCO}$  приведенный ниже, получали следующие соединения.

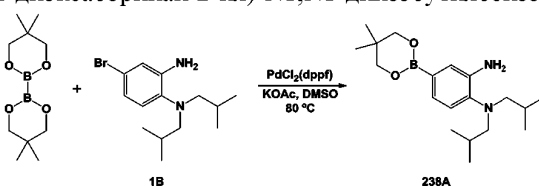


Пример No.	R <sup>2</sup>	[M+H] <sup>+</sup>	ВЭЖХ RT
236		486.4	0.92 <sup>v</sup>
237		486.4	0.91 <sup>v</sup>

Пример 238. 1,1-(4-(Диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)мочевина



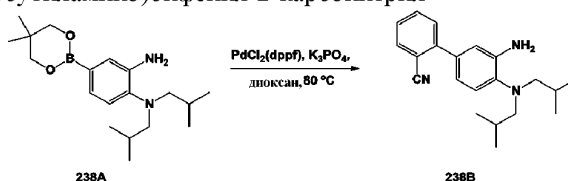
238A. 4-(5,5-Диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамин



4-Бром-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамин (15.0 г, 50.1 ммоль), 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборинан) (20.38 г, 90.0 ммоль), PdCl<sub>2</sub> (dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукт (1.842 г, 2.256 ммоль) и ацетат калия (22.14 г, 226 ммоль) объединяли в 250 мл круглодонной колбе и добавляли DMSO (объем: 150 мл). Колбу откачивали и заполняли аргоном 3 раза, затем нагревали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и фильтровали. Фильтрат промывали водой, высушивали и концентрировали с получением сырого твердого вещества. Хроматографией на силикагеле (градиент EtOAc-гексаны) получали 4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамин (13.0 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества. MS(ES): m/z = 265 (Эти масс-спектры соответствуют [M+H]<sup>+</sup> для свободной бороновой кислоты. Не было видно значительных [M+H]<sup>+</sup> для родительского соединения).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.07 (d, 1H, J=1.2 Гц), 6.92-6.96 (m, 2H), 4.66 (brs, 2 H), 3.70 (s, 4H), 2.57 (d, 4H, J=7.2 Гц), 1.66-1.69 (m, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.84 (d, 12H, J=6.8 Гц).

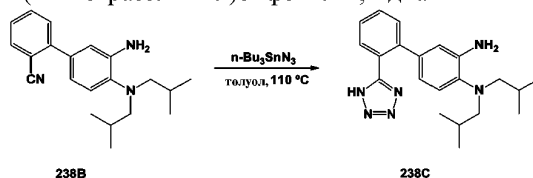
238B. 3'-Амино-4'-(диизобутиламино)бифенил-2-карбонитрил



4-(5,5-Диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамин (238A) (7.5 г, 22.57 ммоль), 2-бромбензонитрил (4.93 г, 27.1 ммоль), PdCl<sub>2</sub> (dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукт (3.69 г, 4.51 ммоль) и фосфат калия, трехосновный (14.37 г, 67.7 ммоль) добавляли в 250 мл круглодонную колбу, которую откачивали и заполняли аргоном 3 раза, с последующим добавлением 2 мл диоксана. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в диоксане, разбавляли этилацетатом, промывали водой, высушивали и концентрировали с получением сырого твердого вещества. Хроматографией на силикагеле (градиент EtOAc-гексаны) получали 3'-амино-4'-(диизобутиламино)бифенил-2-карбонитрил (6.2 г, выход 85.0%).

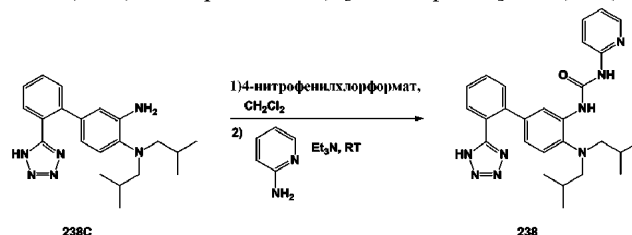
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.72 (dd, 1H, J=8.0, 1.2 Гц), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H, J=8.0, 1.2 Гц), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 4.12 (2H, brs), 2.65 (d, 4H, J=7.2 Гц), 1.77-1.84 (m, 2H), 0.92 (d, 12H, J=6.4 Гц). MS(ES): m/z = 322.2 [M+H]<sup>+</sup>.

238C. N4,N4-Диизобутил-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамин



3'-Амино-4'-(диизобутиламин)бифенил-2-карбонитрил (238В) (3.0 г, 9.33 ммоль) и азидотрибутилово (17.90 мл, 65.33 ммоль) в толуоле (60 мл) нагревали при 110°C в течение 40 ч, охлаждали до комнатной температуры и промывали 10% водным раствором KF, высушивали и концентрировали с получением сырого жидкого продукта. Хроматографией на силикагеле (градиент EtOAc-гексаны) получали N4,N4-диизобутил-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамин (3.5 г) в виде желтого масла. MS(ES):  $m/z = 365.2 [M+H]^+$ .

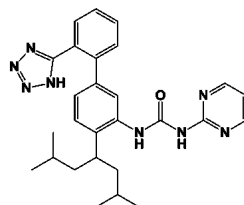
238. 1-(4-(Диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)мочевина



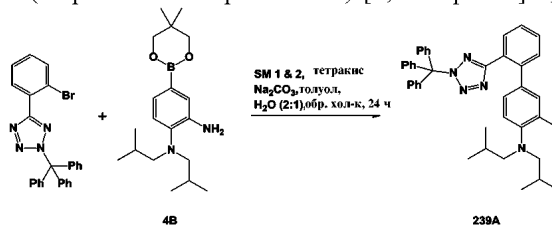
К перемешанному раствору N4,N4-диизобутил-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамина (238C) (500 мг, 1.372 ммоль) в DCM (3.0 мл) добавляли 4-нитрофенилкарбонхлоридат (332 мг, 1.646 ммоль) по каплям и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью TLC и ЖХ/МС. Реакционную смесь концентрировали с получением сырого карбамата (Примечание: Это промежуточное соединение переносили на следующую стадию без очистки). Желтый остаток, (4-нитрофенил(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат 60.0 мг, 0.113 ммоль), переносили в DCE (1.0 мл). Раствор обрабатывали Et<sub>3</sub>N (0.016 мл, 0.113 ммоль), затем пиридин-2-амином (10.66 мг, 0.113 ммоль), перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Концентрированием соответствующих фракций получали 1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)мочевину (18 мг, выход 32.5%) в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11.30 (brs, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H,  $J=18.4, 1.2$  Гц), 7.53-7.76 (m, 5H), 7.08-7.14 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 6.57 (dd, 1H,  $J=8.4, 2.4$  Гц), 2.84 (d, 4H,  $J=6.8$  Гц), 1.67-1.73 (m, 2H), 0.80 (d, 12H,  $J=6.8$  Гц). MS(ES):  $m/z = 485.4 [M+H]^+$ .

Пример 239. 1-(4-(Диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(пиримидин-2-ил)мочевина

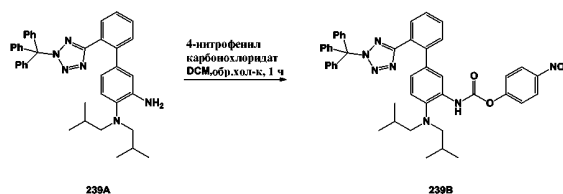


239A. N4,N4-диизобутил-2'-(2-тримитил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3,4-диамин



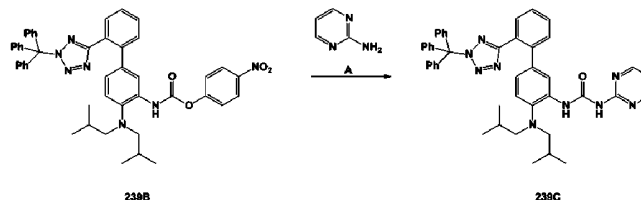
Смесь толуола (12.5 мл) и воды (5.0 мл) дегазировали в течение 10 мин. Добавляли 4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамин (2.48 г, 7.49 ммоль), 5-(2-бромфенил)-2-тримитил-2H-тетразол (2.5 г, 5.35 ммоль), карбонат натрия (1.13 г, 10.70 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0.371 г, 0.321 ммоль). Эту смесь дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub> и нагревали при 80°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в толуоле, и остаток растворяли в этилацетате, промывали водой, высушивали, концентрировали и очищали на силикагеле (градиент EtOAc/гексан) с получением N4,N4-диизобутил-2'-(2-тримитил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3,4-диамина (2.4 г) в виде не совсем белого твердого вещества. MS(ES):  $m/z = 607.4 [M+H]^+$ .

239B. 4-Нитрофенил (4-(диизобутиламино)-2'-(2-тримитил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат



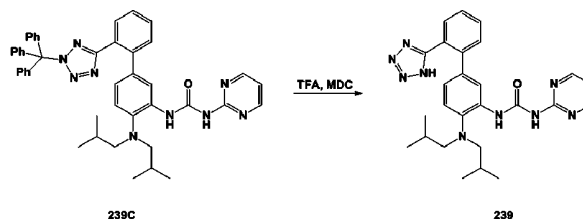
N4,N4-Диизобутил-2'-(2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3,4-диамин (0.1 г, 0.165 ммоль) и 4-нитрофенилкарбонхлоридат (0.033 г, 0.165 ммоль) переносили в DCM (1 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ/МС. Растворитель удаляли с получением 4-нитрофенил 4-(диизобутиламино)-2'-(2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамата (0.110 г). MS(ES):  $m/z = 772.2 [M+H]^+$ .

239C. 1-(4-(Диизобутиламино)-2'-(2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(пиримидин-2-ил)мочевина



К кашице гидрида натрия (4.76 мг, 0.194 ммоль) в THF (0.5 мл) добавляли раствор пиримидин-2-амина (8.87 мг, 0.093 ммоль) в THF (0.5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и добавляли 4-нитрофенил 4-(диизобутиламино)-2'-(2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат (60 мг, 0.078 ммоль) в THF (1.0 мл). Реакционную смесь медленно доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью TLC. Исходного вещества не наблюдалось. Реакционную смесь быстро охлаждали ледяной водой, дважды экстрагировали этилацетатом, объединенный органический слой промывали водой, рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением 1-(4-(диизобутиламино)-2'-(2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(пиримидин-2-ил)мочевины (60 мг). MS(ES):  $m/z = 728.8 [M+H]^+$ .

239. 1-(4-(Диизобутиламино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(пиримидин-2-ил)мочевина

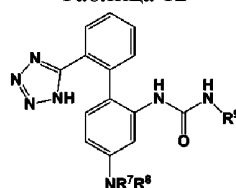


К раствору 1-(4-(диизобутиламино)-2'-(2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(пиримидин-2-ил)мочевины (100 мг, 0.137 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0.5 мл, 6.49 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью TLC. Наблюдалось полное превращение исходного вещества. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш), используя градиент EtOAc/петролейный эфир. Фракции концентрировали с получением 1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(пиримидин-2-ил)мочевины (50 мг; 67.6% путем ЖХ/МС), которое очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ и лиофилизировали с получением 1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(пиримидин-2-ил)мочевины (12 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. MS(ES):  $m/z = 486.2 [M+H]^+$ .

Примеры с 240 по 249.

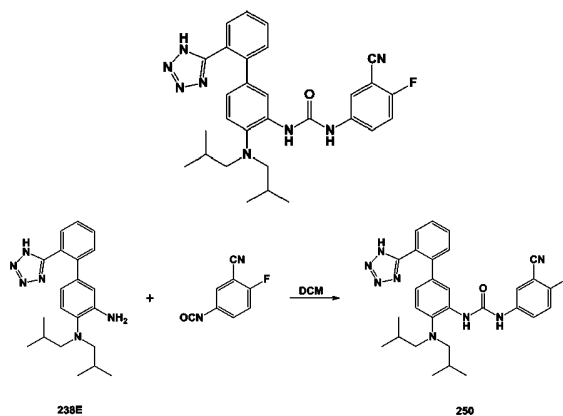
Следуя методике, описанной в примере 239, используя соответствующие исходные вещества тримитил-тетразол и диоксаборинан, получали следующие соединения.

Таблица 12



Прим ер No.	Наименование	NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	ВЭЖХ время удержива ния	(M+H) <sup>+</sup> (M-1)
240	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ил)мочевина			20.07 <sup>1</sup>	558.4
241	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(3-этинилфенил)мочевина			19.86 <sup>1</sup>	508.2
242	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(3-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)мочевина			19.54 <sup>1</sup>	538.4
243	1-(4-(3-хлор-2,6-дифторфенил)-3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			19.96 <sup>1</sup>	554
244	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)мочевина			18.91 <sup>1</sup>	536.2
245	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-изобутилмочевина			10.80 <sup>2</sup>	464.4
	3-изобутилмочевина				
246	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-пропионилмочевина			10.27 <sup>1</sup>	450.4
247	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(изохинолин-5-ил)мочевина			8.80 <sup>1</sup>	533.2
248	2-(3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)уреидо)-N-метилбензамид			18.33 <sup>1</sup>	539.2
249	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-бифенил-3-ил)-3-(4-трифторметилфенил)мочевина			23.41 <sup>1</sup>	550.0

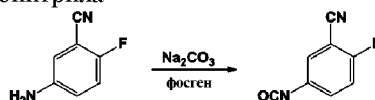
Пример 250. 1-(3-Циано-4-фторфенил)-3-(4-диизобутиламино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина



К перемешанному раствору N4,N4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3,4-диамина (238E) (30 мг, 0.081 ммоль) в DCM (2.0 мл) добавляли 2-фтор-5-изоцианатобензонитрил (13 мг, 0.082 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Концентрированием соответствующих фракций и сушкой вымораживанием получали 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевину (43.0 мг, выход 100%) в виде не совсем белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.82 (s, 1H), 7.97-8.01 (m, 2H), 7.88 (d, 1H,  $J=2.0$  Гц), 7.47-7.71 (m, 6H), 7.48 (d, 1H,  $J=8.4$  Гц), 6.44 (dd, 1H,  $J=8.0, 2.0$  Гц), 2.68 (d, 4H,  $J=6.8$  Гц), 1.64-1.67 (m, 2H), 0.84 (d, 12H,  $J=6.4$  Гц). MS(ES):  $m/z = 527.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез 2-фтор-5-изоцианатобензонитрила

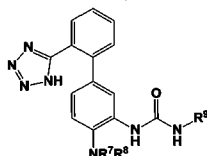


К раствору 5-амино-2-фторбензонитрила (30 мг, 0.220 ммоль) в DCM (2.0 мл) при 0°C добавляли карбонат натрия (117 мг, 1.102 ммоль) и фосген (0.047 мл 0.441 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. MS(ES):  $m/z = 195$ , (эти масс-спектры соответствуют  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для метилкарбамата продукта. Никакого значительного  $[\text{M}+\text{H}]^+$  не наблюдалось для родительского соединения. Полученную выше реакционную смесь фильтровали, концентрировали под пониженным давлением и использовали на следующей стадии без очистки.

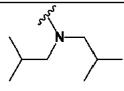
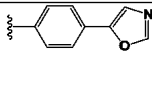
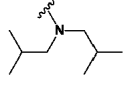
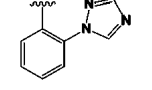
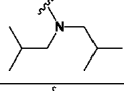
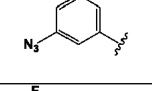
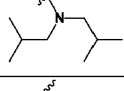
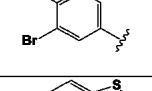
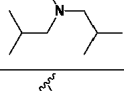
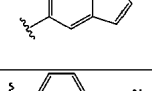
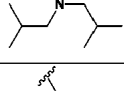
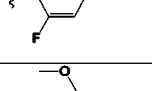
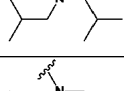
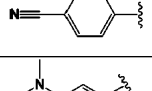
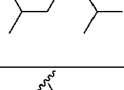
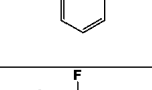
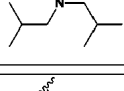
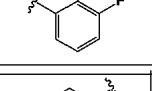
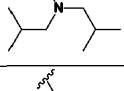
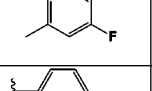
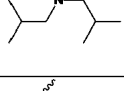
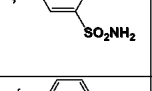
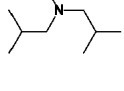
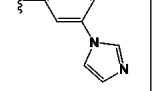
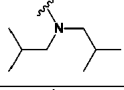
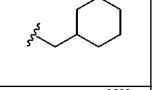
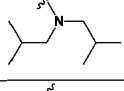
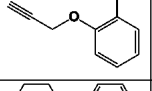
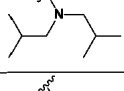
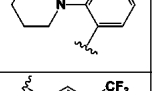
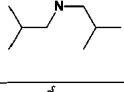
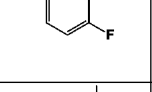
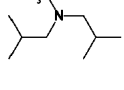
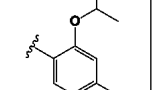
Примеры с 251 по 276.

Следуя методике, описанной в примере 250, применяя соответствующий  $\text{R}^9\text{NCO}$ , получали следующие соединения.

Таблица 13



Пример No.	Наименование	$\text{NR}'\text{R}^8$	$\text{R}^9$	ВЭЖХ Время удержива- ния	$(\text{M}+\text{H})^+ / (\text{M}-1)$
251	1-(3-хлор-5-фторфенил)-3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			20.97 <sup>†</sup>	536.2
252	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-фтор-3-метоксифенил)мочевина			18.81 <sup>†</sup>	532.3
253	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(3-(оксазол-5-ил)фенил)мочевина			11.34 <sup>†</sup>	549.2
254	4-хлор-3-(3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)уреидо)бензамид			10.54 <sup>†</sup>	559

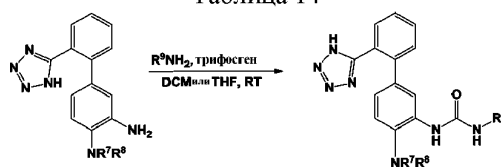
255	1-(4-(дизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-(оксазол-5-ил)фенил)мочевина			18.21 <sup>1</sup>	549.2
256	1-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-3-(4-(дизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			10.81 <sup>1</sup>	551.3
257	1-(3-азидофенил)-3-(4-(дизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			20.10 <sup>1</sup>	525.4
258	1-(3-бром-4-фторфенил)-3-(4-(дизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			20.54 <sup>1</sup>	580.2
259	1-(бензо[b]тиофен-5-ил)-3-(4-(дизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			20.10 <sup>1</sup>	538.0
260	1-(4-циано-2-фторфенил)-3-(4-(дизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			19.19 <sup>1</sup>	527.2
261	1-(4-циано-3-метоксифенил)-3-(4-(дизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			18.97 <sup>1</sup>	537.2
262	1-(4-(дизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(3-(диметиламино)фенил)мочевина			9.61 <sup>1</sup>	527.2
263	1-(2,3-дифторфенил)-3-(4-(дизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			19.62 <sup>1</sup>	520.2
264	1-(4-(дизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(2-фтор-4-метилфенил)мочевина			19.68 <sup>1</sup>	516.2
266	3-(3-(4-(дизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)уренил)бензолсульфонамид			10.42 <sup>1</sup>	563.2
267	1-(3-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-3-(4-(дизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			9.49 <sup>1</sup>	550.4
268	1-(циклогексилметил)-3-(4-(дизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			20.03 <sup>1</sup>	502.2
269	1-(4-(дизобутиламино)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)мочевина			19.71 <sup>1</sup>	538.4
270	1-(4-(дизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(пиперидин-1-ил)фенил)мочевина			18.26 <sup>1</sup>	567.4
271	1-(4-(дизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-фтор-3-(триформетил)фенил)мочевина			20.47 <sup>1</sup>	570.2
272	1-(4-(дизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-фтор-2-изопропоксифенил)мочевина			20.69 <sup>1</sup>	560.2



273	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-(3-(трифторметокси)фенил)мочевина			20.38 <sup>1</sup>	568.2
274	1-(2-циклопропилфенил)-3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			20.70 <sup>1</sup>	524.2
275	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(3-фтор-2-гидроксифенил)мочевина			17.98 <sup>1</sup>	516.2
276	1-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			20.12 <sup>1</sup>	524.2

Аналоги мочевины примеров с 277 по 279 получали по следующей методике.

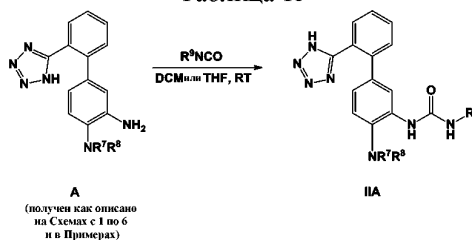
Таблица 14

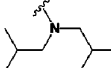
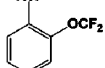
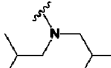
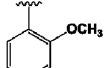
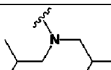
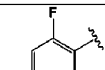
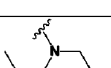
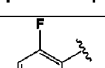
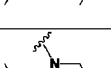
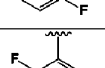
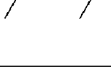
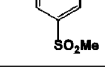
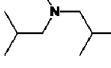
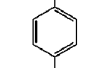

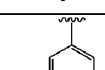


Пример No.	Наименование	NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	ВЭЖХ Время удерживания	(M+H) <sup>+</sup> / (M-1)
277	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-(2-этинилфенил)мочевина			20.16 <sup>1</sup>	506.2
278	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-(4-этинилфенил)мочевина			19.98 <sup>1</sup>	506.2
279	1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-(4-фтор-3-(метилсульfonyл)фенил)мочевина			18.02 <sup>1</sup>	578.2

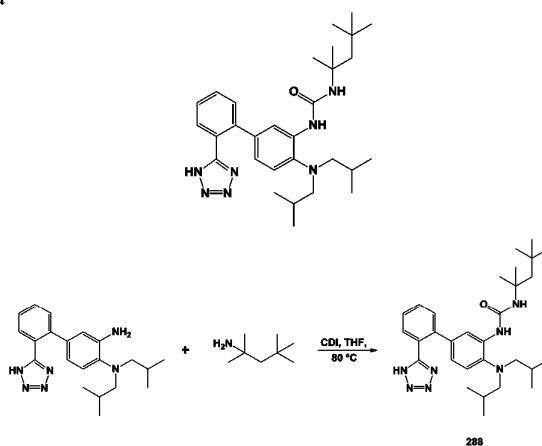
Аналоги мочевины примеров с 280 по 287 получали, применяя описанный здесь способ, то есть, получение 2 из 2A из промежуточных соединений анилина A и соответствующих изоцианатов R<sup>9</sup>NCO.

Таблица 15



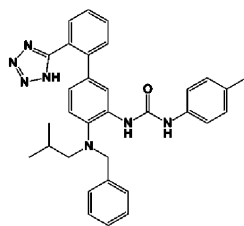
Пример No.	Наименование	NR <sup>3</sup> R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	ВЭЖХ Время удерживания	(M+H) <sup>+</sup> / (M-1)
280	1-(2-(дифторметокси) фенил)-3-(4-(диизобутил амино)-2'-(1H-тетразол-5- ил)бифенил-3-ил)мочевина			19.84 <sup>†</sup>	550.3
281	1-(4-(диизобутиламино)- 2'-(1H-тетразол-5-ил)- ил)бифенил-3-ил)-3-(2- метоксифенил)мочевина			19.27 <sup>†</sup>	514.3
282	1-(4-(диизобутиламино)- 2'-(1H-тетразол-5-ил)- [1,1'-бифенил]-3-ил)-3-( 2,4,6- трифторфенил)мочевина			18.89 <sup>†</sup>	536.2
283	1-(2,6-дифторфенил)-3-(4- (диизобутиламино)-2'- (2H-тетразол-5-ил)-[1,1'- бифенил]-3-ил)мочевина			18.72 <sup>†</sup>	518.2
284	1-(4-(диизобутиламино)- 2'-(1H-тетразол-5-ил)- [1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2- фтор-4-(метилсульфонил) фенил)мочевина			17.93 <sup>†</sup>	580.1
285	1-(4-азидофенил)-3-(4- (диизобутиламино)-2'- (1H-тетразол-5-ил)-[1,1'- бифенил]-3-ил)мочевина			19.63 <sup>†</sup>	523.2
286	1-(3-хлор-4-фторфенил)-3- (4-(диизобутиламино)-2'- (1H-тетразол-5-ил)- ил)бифенил-3- ил)мочевина			20.51 <sup>†</sup>	534.0
287	1-(4-(диизобутиламино)- 2'-(1H-тетразол-5-ил)- [1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(3- фтор-4- метилфенил)мочевина			19.75 <sup>†</sup>	516.2

Пример 288. 1-(4-(Диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)мочевина



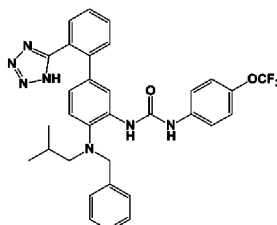
К раствору N<sub>4</sub>,N<sub>4</sub>-диизобутил-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3,4-диамина (30 мг, 0.082 ммоль) в THF (0.3 мл) добавляли 2,4,4-триметилпентан-2-амин (15.96 мг, 0.123 ммоль) и CDI (40 мг, 0.247 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником на протяжении ночи. Ход реакции контролировали с помощью TLC и О-ЖХ/МС. Наблюдался непрореагировавший исходный материал. CDI (1.0 экв.) добавляли к реакционной смеси, которую нагревали с обратным холодильником. Наблюдалось полное расходование исходного материала. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, органический слой отбирали, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и избыток растворителя выпаривали под пониженным давлением. Полученное в результате сырое вещество очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ и люфилльной сушкой получали 1-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)мочевину (6.0 мг, выход 13.27%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ/МС MS(ES): m/z = 520.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 289. 1-(4-(Бензил(изобутил)амино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина



Соединение получали из N4-бензил-N4-изобутил-2'-(2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамина с помощью общего способа, использованного для преобразования А в ПА, как было изложено ранее для примеров с 280 по 287, и с последующим детритилированием (DCM, TFA, 1 ч). MS(ES): m/z =531.2 [M+H]<sup>+</sup>, ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 19.8.

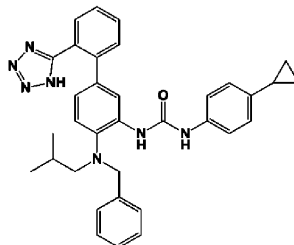
Пример 290. 1-(4-(Бензил(изобутил)амино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевина



Соединение получали из N4-бензил-N4-изобутил-2'-(2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамина с помощью общего способа, использованного для преобразования А в ПА, как было изложено ранее для примеров с 280 по 287, и с последующим детритилированием (DCM, TFA, 1 ч).

MS(ES): m/z =602.2 [M+H]<sup>+</sup>, ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 20.52.

Пример 291. 1-(4-(Бензил(изобутил)амино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-циклопропилфенил)мочевина



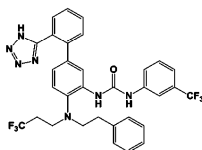
Соединение получали из N4-бензил-N4-изобутил-2'-(2-тримитил-2Н-тетразол-5-ил)бифенил-3,4-диамина с помощью общего способа, использованного для синтеза примера 250, и с последующим детритилированием (DCM, TFA, 1 ч). MS(ES): m/z =556.2 [M-H], ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 21.03.

Соединение 292 получали, применяя описанную в настоящем документе методику.

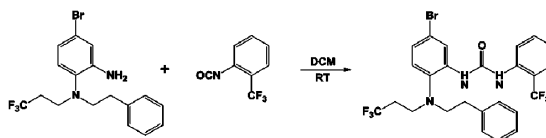
Таблица 16

Пример No.	Наименование	NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	ВЭЖХ Время удержива- ния	(M+H) <sup>+</sup> / (M-1)
292	1-(4-(бензил(изобутил)амино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина			19.80'	531.2

Пример 295. 1-(4-(Фенэтил(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(2-(трифторметил)фенил)мочевина



295А. 1-(5-Бром-2-(фенэтил(3,3,3-трифторпропил)амино)фенил)-3-(2-(трифторметил)фенил)мочевина



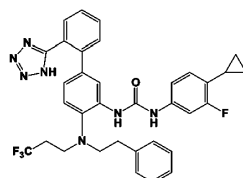
К перемешанному раствору 4-бром-N1-фенэтил-N1-(3,3,3-трифторпропил)бензол-1,2-диамина (30 мг, 0.077 ммоль) в DCM добавляли 1-изоцианато-2-(трифторметил)бензол (17 мг, 0.093 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением 1-(5-бром-2-(фенэтил(3,3,3-трифторпропил)амино)фенил)-3-(2-(трифторметил)фенил)мочевины (35 мг). MS(ES):  $m/z = 576.1 [M+H]^+$ .

295. 1-(4-(Фенэтил(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)-3-(2-(трифторметил)фенил)мочевина

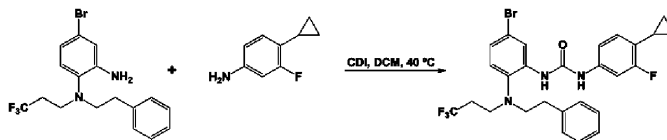
Используя описанные здесь методики, указанное в заголовке соединение получали из 1-(5-бром-2-(фенэтил(3,3,3-трифторпропил)амино)фенил)-3-(2-(трифторметил)фенил)мочевины (295А).

MS(ESF)  $m/z = 638.2 [M-H]$ .

Пример 296. 1-(4-Циклопропил-3-фторфенил)-3-(4-фенэтил(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)мочевина



296А. 1-(5-Бром-2-(фенэтил(3,3,3-трифторпропил)амино)фенил)-3-(4-циклопропил-3-фторфенил)мочевина

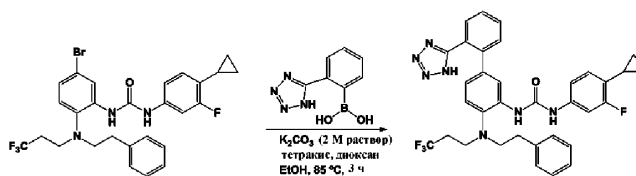


296A

К перемешанному раствору 4-бром-N1-фенэтил-N1-(3,3,3-трифторпропил)бензол-1,2-диамина (30 мг, 0.077 ммоль) в DCM добавляли 4-циклопропил-3-фторанилин (14 мг, 0.093 ммоль) и CDI (25 мг, 0.155 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой, раствором рассола, органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали с получением 1-(5-бром-2-(фенэтил(3,3,3-трифторпропил)амино)фенил)-3-(4-циклопропил-3-фторфенил)мочевины (35 мг).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8.49 (d, 1H,  $J=2.4$  Гц), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 4H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.06 (d, 1H,  $J=8.4$  Гц), 6.81-6.90 (m, 2H), 3.15-3.21 (m, 4H), 2.72-2.76 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H), 1.22-1.25 (m, 1H), 0.92-0.97 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H). MS(ES):  $m/z = 564.2 [M+H]^+$ .

296. 1-(4-Циклопропил-3-фторфенил)-3-(4-(фенэтил(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил)мочевина



296A

296

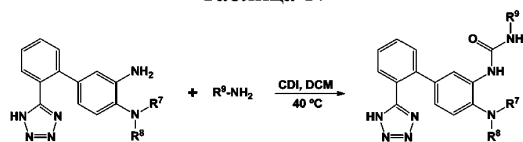
Указанное в заголовке соединение получали из 1-(5-бром-2-(фенэтил(3,3,3-трифторпропил)амино)фенил)-3-(4-циклопропил-3-фторфенил)мочевины (296А) как описано выше.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56-7.72 (m, 4H), 7.43 (dd, 1H,  $J=12.8, 2.0$  Гц), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.13-7.17 (m, 3H), 6.89-7.00 (m, 2H), 6.62 (dd, 1H,  $J=8.4, 2.0$  Гц), 3.15-3.22 (m, 4H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 2H), 1.93-1.97 (m, 1H), 0.89-0.93 (m, 2H), 0.65-0.67. MS(ES):  $m/z = 630.2 [M+H]^+$ .

Примеры с 297 по 304.

Следующие соединения получали, используя способ, показанный ниже, с соответствующими исходными материалами.

Таблица 17



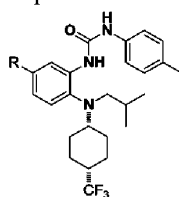
(получали как описано  
на Схемах с 1 по 6  
и в Примерах)

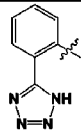
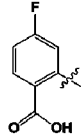
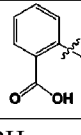
11A

Пример No.	Наименование	NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	ВЭЖХ Время удержи- вания	(M+H) / (M-1)
297	1-(4-((4-хлорбензил)(4,4,4-трифторбутил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-циклопропил-3-фторфенил)мочевина			21.77 <sup>†</sup>	664.2
298	1-(4-циклопропилфенил)-3-(4-(фенотил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			20.27 <sup>†</sup>	612.4
299	1-(4-циклопропилфенил)-3-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			20.98 <sup>†</sup>	684.5
300	1-(4-((4-фтор-2-(трифторметил)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)мочевина			20.79 <sup>†</sup>	730.4
301	1-(2'-(1H-тетразол-5-ил)-4-((4-(трифторметокси)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)мочевина			20.71 <sup>†</sup>	728.3
302	1-(2'-(1H-тетразол-5-ил)-4-((4-(трифторметокси)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-циклопропилфенил)мочевина			21.21 <sup>†</sup>	682.5
303	1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-3-(4-(пиридин-2-илметил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			16.28 <sup>†</sup>	645.3
304	1-(4-циклопропилфенил)-3-(4-(пиридин-2-илметил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			15.60 <sup>†</sup>	599.4

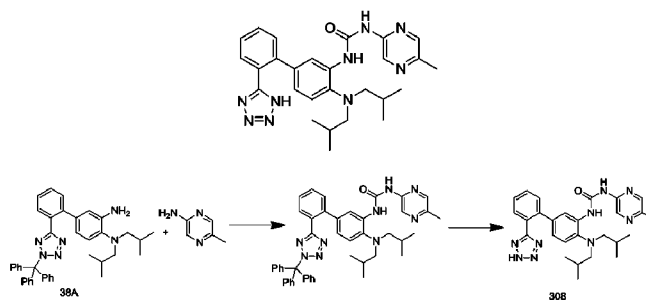
Примеры с 305 по 307.

Начиная с цис-N-изобутил-4-(трифторметил)циклогексанамина (1ху, табл. 3b) и 2-фтор-5-бромнитробензола, ниже следующие соединения общей структуры с заместителями, указанными в таблице, получали с использованием методики преобразования 1В в примере 1.



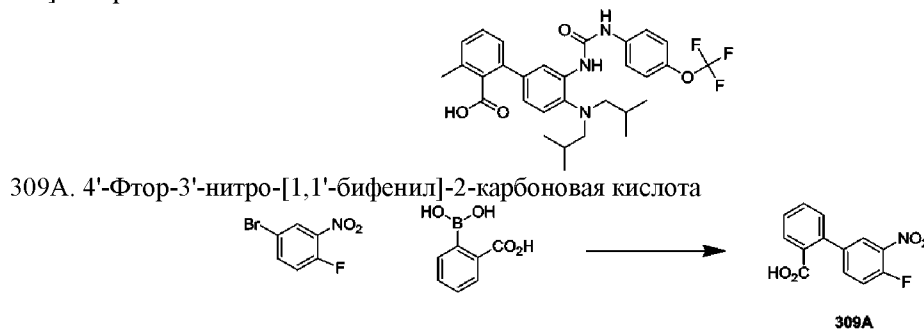
Пример №.	Наименование	R	ВЭЖХ Время удержи- вания	(M+H) <sup>+</sup>
305	1-(4-(изобутил(4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина		2.31 <sup>1</sup>	592
306	5-фтор-4'-(изобутил(4-(трифторметил)циклогексил)амино)-3'-(3-(4-p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота		2.12 <sup>1</sup>	586
307	4'-(изобутил(4-(трифторметил)циклогексил)амино)-3'-(3-(4-p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота		2.28 <sup>1</sup>	568

Пример 308. 1-(4-(Диизобутиламино)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(5-метилпиразин-2-ил)мочевина



В реакционную вialsу загружали N4,N4-диизобутил-2'-(2-третил-2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3,4-диамин ((38A), 99.3 мг, 0.164 ммоль) в сухом THF (2 мл) в атмосфере азота. Этот раствор обрабатывали 4-нитрофенилхлорформатом (36.3 мг, 0.180 ммоль) и перемешивали в течение 0.5 ч. Реакцию затем обрабатывали 5-метилпиразин-2-амином (53.6 мг, 0.491 ммоль) и триэтиламино (68.4 мкл, 0.491 ммоль). Реакцию нагревали до 50°C на протяжении ночи, затем охлаждали и обрабатывали 100 мкл 5-6 М HCl в изопропанол. Эту смесь кратковременно нагревали до 50°C, перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре, затем концентрировали и частично очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент метанол-вода + 0.1% TFA). Это вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-80% В на протяжении 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центростремительного выпаривания с получением 0.012 г (15%) 1-(4-(диизобутиламино)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(5-метилпиразин-2-ил)мочевины. MS(ES): m/z = 500 [M+H]<sup>+</sup>. ВЭЖХ время удерживания: 1.71<sup>1</sup>.

Пример 309. 4'-(Диизобутиламино)-3-метил-3'-(3-(4-(трифторметокси)фенил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

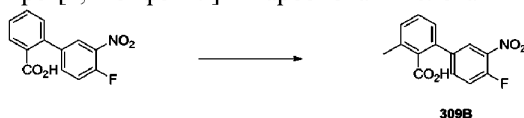


В реакционную вialsу загружали DMF (5.0 мл), 4-бром-1-фтор-2-нитробензол (304 мг, 1.382 ммоль) и 2-боронобензойную кислоту (459 мг, 2.76 ммоль). Через раствор барботировали азот в течение 20 минут. Добавляли раствор карбоната калия (2764 мкл, 2.76 ммоль) (1.0 М раствор) и барботирование азотом продолжали в течение еще нескольких минут. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (80 мг, 0.069 ммоль), и вialsу герметично закрывали. Реакцию нагревали до 90°C в течение 3 ч. Светло-

оранжевую реакционную смесь охлаждали и останавливали 10% уксусной кислотой. Образовалось некоторое количество осадка. Реакцию концентрировали в потоке азота. Реакцию фильтровали, и желтое твердое вещество прополаскивали водой. Эта первая порция содержала продукт, но не была чистой согласно TLC на силикагеле (1:1 этилацетат-гексаны + 0.5% уксусная кислота). После отстаивания дополнительное количество твердого вещества выпало в осадок из маточного раствора. Фильтрованием получали 4'-фтор-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (153 мг, 42%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.10-12.87 (m, 1H), 8.06 (dd,  $J=7.1, 2.3$  Гц, 1H), 7.90 (dd,  $J=7.8, 1.2$  Гц, 1H), 7.77 (ddd,  $J=8.6, 4.4, 2.4$  Гц, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.46 (dd,  $J=7.6, 0.9$  Гц, 1H).

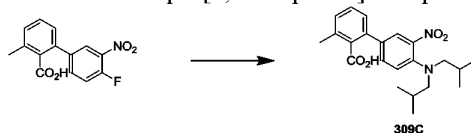
309B. 4'-Фтор-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



В реакционную виалу загружали 4'-фтор-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (111 мг, 0.425 ммоль), ацетат палладия (II) (9.5 мг, 0.042 ммоль), карбонат серебра (234 мг, 0.850 ммоль), карбонат лития (62.8 мг, 0.850 ммоль), t-Вос-L-фенилаланин (22.6 мг, 0.085 ммоль), метилтрифторборат калия (155 мг, 1.275 ммоль), DMF (32.9 мкл, 0.425 ммоль) и оборудовали мешалкой. Добавляли трет-бутанол (3.0 мл), и виалу откачивали и заполняли азотом три раза. Виалу герметично закрывали, и реакцию перемешивали в течение 5 мин при температуре окружающей среды. Реакцию затем нагревали до 90°C в течение трех дней. Охлажденную реакционную смесь останавливали 2 мл 1 н. соляной кислоты и обрабатывали ультразвуком. Метиленхлорид добавляли, и реакцию фильтровали. Фильтрат переносили в делительную воронку и разделяли между метиленхлоридом и водой. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Сырое вещество очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент метанол-вода + 0.1% TFA). Выпариванием соответствующих фракций получали 4'-фтор-3'-метил-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (26 мг, 0.094 ммоль, выход 22%) в виде желтого твердого вещества.

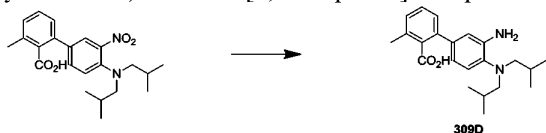
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.31 (s, 1H), 8.11 (dd,  $J=7.1, 2.3$  Гц, 1H), 7.82 (ddd,  $J=8.7, 4.4, 2.3$  Гц, 1H), 7.70 (dd,  $J=11.2, 8.7$  Гц, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.38 (d,  $J=6.0$  Гц, 1H), 7.31 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 2.38 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -121.18.

309C. 4'-(Диизобутиламино)-3'-метил-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



4'-Фтор-3'-метил-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (32 мг, 0.116 ммоль) растворяли в DMF (1 мл) и диизобутиламине (1 мл). Реакцию нагревали до 110°C и перемешивали в течение 4 ч. Охлажденную реакцию останавливали 10% уксусной кислотой. Образовалось твердое вещество. Твердое вещество фильтровали и прополаскивали водой. Сушкой на воздухе получали 4'-(диизобутиламино)-3'-метил-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (27.9 мг, 62%) в виде оранжевого твердого вещества. MS(ES):  $m/z = 385$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

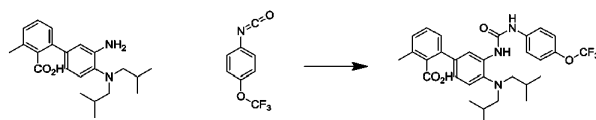
309D. 3'-Амино-4'-(диизобутиламино)-3-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



В сосуд Парра загружали 4'-(диизобутиламино)-3-метил-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (26 мг, 0.068 ммоль) в этилацетате (приблизительно 10 мл). Добавляли 10% Pd/C (26 мг), и сосуд подвергали давлению водорода 45 psi. Через 3 ч реакцию фильтровали и выпаривали с получением 20 мг оранжевого твердого вещества.

Это вещество использовали без очистки в последующей реакции. MS(ES):  $m/z = 355$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

309. 4'-(Диизобутиламино)-3-метил-3'-(3-(4-(трифторметокси)фенил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



3'-Амино-4'-(диизобутиламино)-3-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (10 мг, 0.028 ммоль) растворяли в сухом DMF (0.25 мл). Добавляли 1-изоцианато-4-(трифторметокси)бензол (10 мкл) и продолжали перемешивание в течение 4 ч. Реакцию затем разбавляли DMF (1.75 мл). Сырое вещество очи-

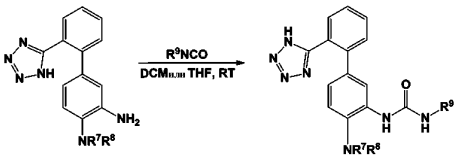




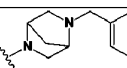

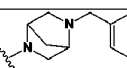

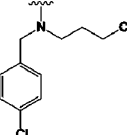

щали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-80% В на протяжении 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного выпаривания с получением 4'-(диизобутиламино)-3-метил-3'-(3-(4-(трифторметокси)фенил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (8.0 мг, 50%).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.72 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (d,  $J=8.8$  Гц, 2H), 7.46-7.34 (m, 1H), 7.30 (d,  $J=8.8$  Гц, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.19 (d,  $J=7.4$  Гц, 1H), 7.03 (d,  $J=7.1$  Гц, 1H), 2.71 (d,  $J=6.7$  Гц, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.70 (dt,  $J=13.1, 6.6$  Гц, 2H), 0.89 (d,  $J=6.4$  Гц, 12H). MS(ES):  $m/z = 558$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

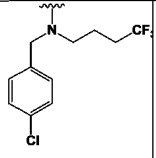
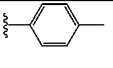
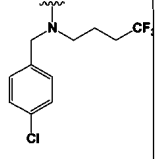
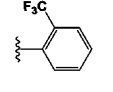
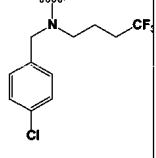
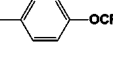
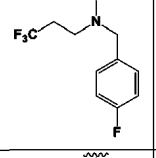
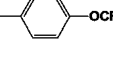
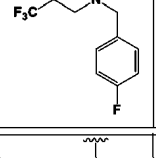
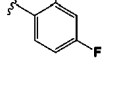
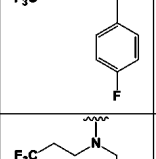

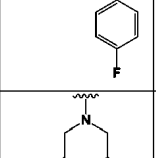
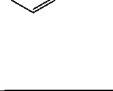
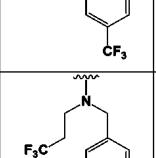

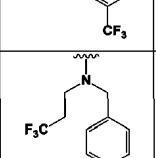
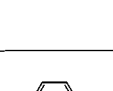
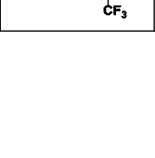
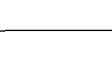
Примеры с 315 по 345.

Используя способ, показанный ниже, следующие соединения по изобретению получали из промежуточных соединений анилина L и соответствующего изоцианата  $\text{R}^9\text{NCO}$ .

Таблица 18

					
Пример No.	Наименование	$\text{NR}^7\text{R}^8$	$\text{R}^9$	ВЭЖХ Время удержива- ния	( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ( $\text{M}-1$ )
315	1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина			16.93 <sup>3</sup>	476.2
316	1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевина			18.18 <sup>3</sup>	544.0
317	1-(4-(5-бензил-2,5-диазабисцикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина			8.80 <sup>3</sup>	555.2
318	1-(4-(5-бензил-2,5-диазабисцикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевина			14.93 <sup>3</sup>	627.2
319	1-(4-(4-хлорбензил)(4,4,4-трифторбутил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2,4-дифторфенил)мочевина			20.55 <sup>3</sup>	642



320	1-(4-(4-хлорбензил)(4,4,4-трифторбутил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил-3-(p-толил)мочевина			21.06 <sup>d</sup>	620.2
321	1-(4-(4-хлорбензил)(4,4,4-трифторбутил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил-3-(2-(триформетилфенил)мочевина			12.33 <sup>f</sup>	674.2
322	1-(4-(4-хлорбензил)(4,4,4-трифторбутил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил-3-(4-(триформетокси)фенил)мочевина			21.02 <sup>f</sup>	688.2
323	1-(4-(4-фторбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил-3-(4-(триформетокси)фенил)мочевина			20.13 <sup>f</sup>	660.2
324	1-(2,4-дифторфенил)-3-(4-(4-(4-фторбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			19.25 <sup>f</sup>	612
325	1-(4-(4-фторбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил-3-(p-толил)мочевина			19.87 <sup>f</sup>	588.2
326	1-(4-(4-фторбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил-3-(2-(триформетилфенил)мочевина			11.69 <sup>f</sup>	644.2
327	1-(2'-(1H-тетразол-5-ил)-4-(4-(триформетил)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил-3-(4-(триформетокси)фенил)мочевина			20.77 <sup>f</sup>	710.2
328	1-(2'-(1H-тетразол-5-ил)-4-(4-(триформетил)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил-3-(2-(триформетилфенил)мочевина			20.11 <sup>f</sup>	692
329	1-(2'-(1H-тетразол-5-ил)-4-(4-(триформетил)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил-3-(p-толил)мочевина			20.64 <sup>f</sup>	640.2

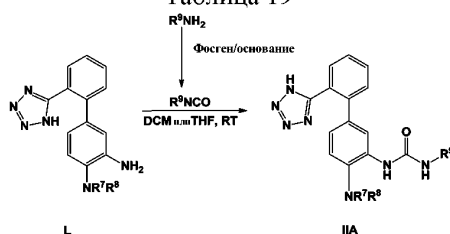
330	1-(2'-(1H-тетразол-5-ил)-4-((4-(трифторметил)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2,4-дифторфенил)мочевина			20.43 <sup>l</sup>	662.2
331	1-(4-(фенэтил(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевина			20.85 <sup>d</sup>	656.4
332	1-(2,4-дифторфенил)-3-(4-(фенэтил(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			19.51 <sup>l</sup>	608.2
333	1-(4-(фенэтил(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(трифторметил)фенил)мочевина			20.16 <sup>l</sup>	638.2 (M-1) <sup>r</sup>
334	1-(4-(фенэтил(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина			19.79 <sup>l</sup>	586.2
335	1-(4-(2,4-дихлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(трифторметил)фенил)мочевина			20.46 <sup>l</sup>	694.9
336	1-(4-(2,4-дихлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2,4-дифторфенил)мочевина			20.58 <sup>d</sup>	662
337	1-(4-(2,4-дихлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевина			21.25 <sup>l</sup>	710.9
338	1-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(трифторметил)фенил)мочевина			19.83 <sup>l</sup>	712.3
339	1-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевина			20.46 <sup>l</sup>	728.3
340	1-(2,4-дифторфенил)-3-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			19.58 <sup>d</sup>	680.3

341	1-(2'-(1H-тетразол-5-ил)-4-((4-(трифторметокси)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина			20.57 <sup>7</sup>	654
342	1-(2'-(1H-тетразол-5-ил)-4-((4-(трифторметокси)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(трифторметил)фенил)мочевина			20.10 <sup>8</sup>	708.2
343	1-(4-(пиридин-2-илметил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевина			16.06 <sup>4</sup>	643.3
344	1-(2,4-дифторфенил)-3-(4-(пиридин-2-илметил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			14.48 <sup>4</sup>	595.3
345	1-(4-(пиридин-2-илметил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(трифторметил)фенил)мочевина			14.63 <sup>1</sup>	627.3

Примеры с 346 по 354.

Следующие соединения получали, применяя методику, описанную ниже, с использованием соответствующих исходных материалов.

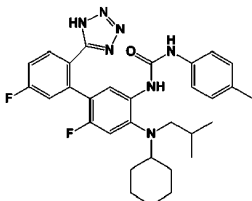
Таблица 19



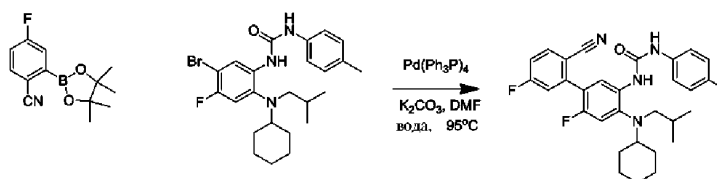
Пример No.	Наименование	NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	ВЭЖ Х Время удерживания	(M+H) <sup>+</sup> / (M-1)
346	1-(3-хлор-5-фторфенил)-3-(4-(диизобутиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			20.97 <sup>7</sup>	536.2
347	1-(4-циклопропилфенил)-3-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			17.98 <sup>8</sup>	502.2
348	1-(4-(5-бензил-2,5-дизабихило[2.2.1]гептан-2-ил)-2'-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-циклопропилфенил)мочевина			9.41 <sup>1</sup>	583.4
349	1-(4-(4-хлорбензил)(4,4,4-трифторбутил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-циклопропилфенил)мочевина			21.33 <sup>8</sup>	646.2

350	1-(4-циклопропилфенил)-3-(4-((4-фторбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			20.67 <sup>1</sup>	616.2
351	1-(4-циклопропил-3-фторфенил)-3-(4-((2,4-дихлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			16.70 <sup>1</sup>	684.9
352	1-(4-циклопропил-3-фторфенил)-3-(4-((4-фтор-2-(трифторметил)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			20.85 <sup>1</sup>	700.2 (M-1) <sup>1</sup>
353	1-(2'-(1H-тетразол-5-ил)-4-((4-(трифторметокси)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-циклопропил-3-фторфенил)мочевина			20.79 <sup>1</sup>	698 (M-H) <sup>1</sup>
354	1-(4-циклопропил-3-фторфенил)-3-(4-((пиридин-2-илметил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина			15.91 <sup>1</sup>	617.5

Пример 355. 1-(4-(Циклогексил(изобутил)амино)-5',6-дифтор-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина

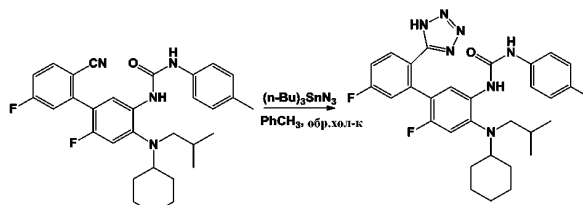


Часть А: 1-(2'-циано-4-(циклогексил(изобутил)амино)-5',6-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина



Вышеуказанное соединение получали из 1-(5-бром-2-(циклогексил(изобутил)амино)-4-фторфенил)-3-(p-толил)мочевина (табл. 7) и 4-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила в соответствии со способом, использованным для преобразования 1C в 1. MS(ES): m/z = 517 [M+H]<sup>+</sup>. ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 5.17<sup>1</sup>.

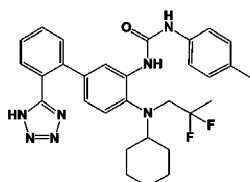
355. 1-(4-(Циклогексил(изобутил)амино)-5',6-дифтор-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина



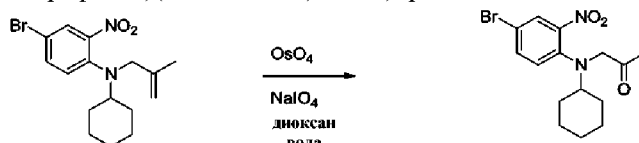
355: 1-(4-(циклогексил(изобутил)амино)-5',6-дифтор-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина

Соединение получали из 1-(2'-циано-4-(циклогексил(изобутил)амино)-5',6-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина с помощью общего способа, использованного для преобразования 7A в 7B. MS(ES): m/z = 560 [M + H]<sup>+</sup>. ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 2.94<sup>q</sup>.

Пример 356. 1-(4-(Циклогексил(2,2-дифторпропил)амино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(р-толил)мочевина

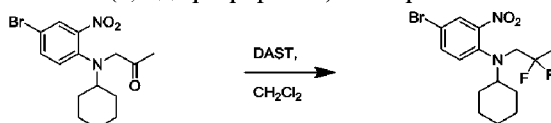


Часть А: 1-((4-бром-2-нитрофенил)(циклогексил)амино)пропан-2-он



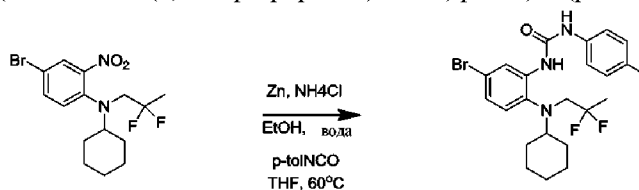
Раствор 4-бром-N-циклогексил-N-(2-метилаллил)-2-нитроанилина (0.05 г, 0.142 ммоль) в диоксане (2 мл) обрабатывали тетроксидом осмия (0.072 г, 7.08 мкмоль) и 2,6-лутидином (0.016 мл, 0.142 ммоль) с последующим добавлением кашицы пероксида натрия (0.121 г, 0.566 ммоль) в воде (0.5 мл). Эту смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, затем разбавляли простым эфиром и дважды промывали водой. Органическую фазу высушивали, очищали и хроматографировали на силикагеле (градиентное элюирование смесью простой эфир-гексаны). Концентрированием соответствующих фракций получали 1-((4-бром-2-нитрофенил)(циклогексил)амино)пропан-2-он в виде масла. MS(ES):  $m/z = 275$   $[M + H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 4.47<sup>1</sup>.

Часть В: 4-бром-N-циклогексил-N-(2,2-дифторпропил)-2-нитроанилин



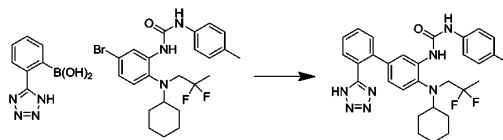
Раствор 1-((4-бром-2-нитрофенил)(циклогексил)амино)пропан-2-она (0.045 г, 0.127 ммоль) в дихлорметане (0.5 мл) обрабатывали DAST (0.067 мл, 0.507 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 24 ч добавляли дополнительное количество DAST (0.1 мл), и реакцию перемешивали дополнительные 24 ч. Реакцию наносили на колонку с силикагелем (гексан) и элюировали градиентом смеси простой эфир-гексан. Концентрированием соответствующих фракций получали 4-бром-N-циклогексил-N-(2,2-дифторпропил)-2-нитроанилин (0.04 г, 0.101 ммоль, выход 80%) в виде оранжевого масла. MS(ES):  $m/z = 297$   $[M + H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 2.30<sup>1</sup>.

Часть С: 1-(5-бром-2-(циклогексил(2,2-дифторпропил)амино)фенил)-3-(р-толил)мочевина



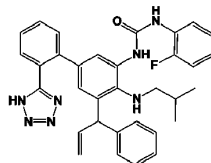
Раствор 4-бром-N-циклогексил-N-(2,2-дифторпропил)-2-нитроанилина (0.037 г, 0.098 ммоль) в этаноле (3 мл) обрабатывали хлоридом аммония (0.079 г, 1.471 ммоль) и 0.3 мл воды. Эту смесь перемешивали 10 мин при комнатной температуре, затем обрабатывали цинком (0.096 г, 1.471 ммоль). Реакцию перемешивали 5 мин при комнатной температуре, затем разбавляли дихлорметаном и фильтровали. Фильтрат промывали водой, высушивали и очищали с получением масла. Это масло растворяли в 0.5 мл THF и обрабатывали 0.03 мл р-толилизотиоцианата. Реакцию перемешивали 1 ч при комнатной температуре. ЖХ/МС на первой стадии показала, что присутствовала большая часть промежуточного соединения гидросиламина. Продолжали вторую стадию с получением смеси целевой мочевины и N-гидроксимочевины. Реакцию разбавляли 2 мл этанола и 0.2 мл воды с последующим добавлением 0.05 г хлорида аммония и 0.1 г цинка. Реакцию перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакцию концентрировали и наносили на колонку с силикагелем. Градиентным элюированием смесью простой эфир-гексаны получали 0.016 г (34%) 1-(5-бром-2-(циклогексил(2,2-дифторпропил)амино)фенил)-3-(р-толил)мочевины в виде стекла. MS(ES):  $m/z = 482$   $[M + H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 4.46<sup>1</sup>.

356: 1-(4-(циклогексил(2,2-дифторпропил)амино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(р-толил)мочевина

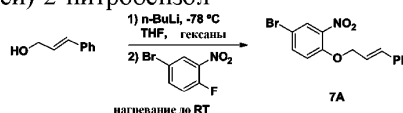


Указанное в заголовке соединение получали из 1-(5-бром-2-(циклогексил(2,2-дифторпропил)амино)фенил)-3-(*p*-толил)мочевины и (2-(1H-тетразол-5-ил)фенил)бороновой кислоты в соответствии со способом, использованным для преобразования 1С в 1. MS(ES):  $m/z = 546 [M + H]^+$ . ВЭЖХ  $T_R$ : 4.02<sup>1</sup>.

Пример 357. 1-(2-Фторфенил)-3-(4-(изобутиламино)-5-(1-фенилаллил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина



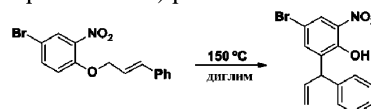
Часть А: 4-Бром-1-(циннамилокси)-2-нитробензол



К перемешанному охлажденному ( $-78^\circ\text{C}$ ) раствору (Е)-3-фенилпроп-2-ен-1-ола (2.415 г, 18.00 ммоль) в THF (3 мл) добавляли *n*-бутиллитий (5.76 мл, 14.40 ммоль) по каплям на протяжении 4-5 мин. Раствор перемешивали в течение 5 мин при  $-78^\circ\text{C}$ , затем обрабатывали 4-бром-1-фтор-2-нитробензолом (2.64 г, 12 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании. Перемешивание при комнатной температуре продолжали в течение 30 мин, после чего реакцию переносили в водную HCl, и эту смесь экстрагировали простым эфиром. Органический экстракт высушивали, очищали и хроматографировали на силикагеле (градиентное элюирование смесью простой эфир-гексаны). Концентрированием соответствующих фракций получали маслянистое желтое твердое вещество. Это вещество растирали с гептаном с получением 4-бром-1-(циннамилокси)-2-нитробензола (2.2 г, выход 52.1%) в виде светло-желтого порошка, температура плавления  $95-97^\circ\text{C}$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.13 (d, 1H,  $J=2.4$  Гц); 7.84 (dd, 1H,  $J=9.0, 2.4$  Гц); 7.47 (d, 2H,  $J=7.3$  Гц); 7.42 (d, 1H,  $J=9.2$  Гц); 7.35 (t, 2H,  $J=7.4$  Гц); 7.28 (t, 1H,  $J=7.8$  Гц); 6.78 (d, 1H,  $J=16.1$  Гц); 6.46 (dt, 1H,  $J=16.1, 5.8$  Гц); 4.92 (d, 2H,  $J=5.9$  Гц).

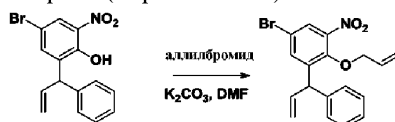
Часть В: (+/-)-4-Бром-2-нитро-6-(1-фенилаллил)фенол



Раствор 4-бром-1-(циннамилокси)-2-нитробензола (8А) (1.5 г, 4.49 ммоль) в диглиме (3 мл) помещали в атмосферу азота и нагревали до  $150^\circ\text{C}$  в течение 36 ч. Реакционную смесь охлаждали и очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентное элюирование от гексанов до 15% простой эфир-гексаны). Концентрированием соответствующих фракций получали 4-бром-2-нитро-6-(1-фенилаллил)фенол (1.08 г, выход 68.4%) в виде маслянистого желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10.73 (br. s, 1H); 8.04 (d, 1H,  $J=2.4$  Гц); 7.62 (d, 1H,  $J=2.4$  Гц); 7.31 (t, 2H,  $J=7.4$  Гц); 7.16-7.25 (m, 3H); 6.39 (ddd, 1H,  $J=17.1, 10.1, 7.5$  Гц); 5.23 (d, 1H,  $J=10.1$  Гц); 5.15 (d, 1H,  $J=7.3$  Гц); 5.00 (d, 1H,  $J=17.2$  Гц).

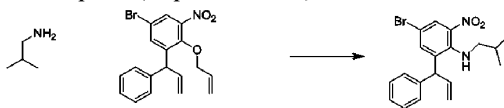
Часть С: 2-(аллилокси)-5-бром-1-нитро-3-(1-фенилаллил)бензол



К раствору 4-бром-2-нитро-6-(1-фенилаллил)фенола (0.1 г, 0.299 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли карбонат калия (0.124 г, 0.898 ммоль) с последующим добавлением 3-бромпроп-1-ена (0.145 г, 1.197 ммоль). Эту смесь доводили до  $60^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали, останавливали ледяной HOAc и очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентное элюирование смесью простой эфир-гексаны). Концентрированием соответствующих фракций получали 2-(аллилокси)-5-бром-1-нитро-3-(1-фенилаллил)бензол (0.105 г, выход 89%) в виде бесцветного масла.

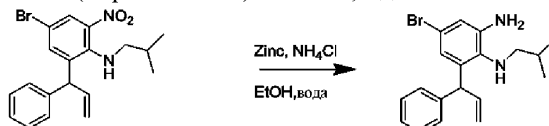
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.08 (d, 1H,  $J=2.2$  Гц); 7.69 (d, 1H,  $J=2.2$  Гц); 7.33 (dd, 2H,  $J=7.5, 7.3$  Гц); 7.24 (td, 1H,  $J=7.5, 1.8$  Гц); 7.19 (d, 2H,  $J=7.7$  Гц); 6.34-6.44 (m, 1H); 5.84-5.95 (m, 1H); 5.21-5.32 (m, 3H); 5.13 (d, 1H,  $J=7.0$  Гц); 5.02 (dd, 1H,  $J=17.0, 1.1$  Гц); 4.25-4.41 (m, 2H).

## Часть D: 4-бром-N-изобутил-2-нитро-6-(1-фенилаллил)анилин



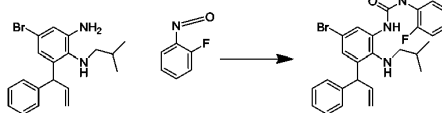
Раствор 2-(аллилокси)-5-бром-1-нитро-3-(1-фенилаллил)бензола (0.09 г, 0.240 ммоль) в NMP (0.2 мл) нагревали при 60°C в течение 20 мин. ЖХ/МС показала, что произошла LTN реакция. Раствор обрабатывали еще 0.05 мл изобутиламина и нагревали до 80°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала, что реакция произошла с получением двух продуктов. Реакционную смесь охлаждали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Axia Luna 30 × 100 мм, градиент MeOH-вода-TFA). Концентрированием соответствующих (элюированных раньше) фракций получали 4-бром-N-изобутил-2-нитро-6-(1-фенилаллил)анилин в виде желтого масла. MS(ES):  $m/z = 391$   $[M + H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 5.43<sup>1</sup>.

## Часть E: 4-бром-N1-изобутил-6-(1-фенилаллил)бензол-1,2-диамин



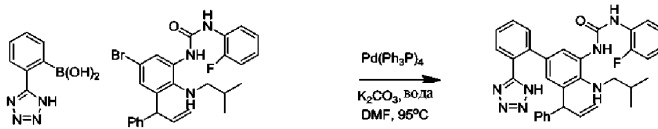
Раствор 4-бром-N-изобутил-2-нитро-6-(1-фенилаллил)анилина (0.06 г, 0.154 ммоль) в этаноле (4 мл) обрабатывали 0.4 мл воды, и полученную в результате смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Эту перемешанную суспензию обрабатывали цинком (0.151 г, 2.312 ммоль), и после перемешивания в течение 30 мин реакцию разбавляли дихлорметаном и фильтровали. Фильтрат промывали водой, высушивали и очищали с получением 4-бром-N1-изобутил-6-(1-фенилаллил)бензол-1,2-диамина (0.055 г, выход 92%) в виде бледно-янтарного масла. MS(ES):  $m/z = 359$   $[M + H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 4.35<sup>1</sup>.

## Часть F: 1-(5-бром-2-(изобутиламино)-3-(1-фенилаллил)фенил)-3-(2-фторфенил)мочевина



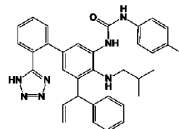
Раствор 4-бром-N1-изобутил-6-(1-фенилаллил)бензол-1,2-диамина (0.033 г, 0.092 ммоль) в THF (0.8 мл) обрабатывали 1-фтор-2-изоцианатобензолом (0.025 г, 0.184 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 30 мин при 60°C, затем охлаждали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентное элюирование смесью простой эфир-гексаны). Концентрированием соответствующих фракций получали 1-(5-бром-2-(изобутиламино)-3-(1-фенилаллил)фенил)-3-(2-фторфенил)мочевину (0.04 г, выход 88%) в виде бесцветного твердого вещества. MS(ES):  $m/z = 498$   $[M + H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 5.23<sup>1</sup>.

357. 1-(2-Фторфенил)-3-(4-(изобутиламино)-5-(1-фенилаллил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина

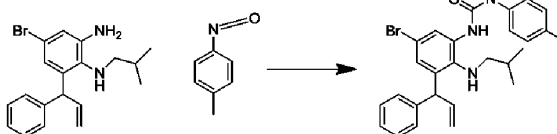


Указанное в заголовке соединение получали из 1-(5-бром-2-(изобутиламино)-3-(1-фенилаллил)фенил)-3-(2-фторфенил)мочевины и (2-(1H-тетразол-5-ил)фенил)бороновой кислоты в соответствии со способом, использованным для преобразования 1C в 1. MS(ES):  $m/z = 562$   $[M + H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 4.02<sup>1</sup>.

Пример 358. 1-(4-(Изобутиламино)-5-(1-фенилаллил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина

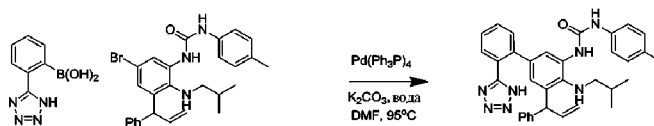


## Часть A: 1-(5-бром-2-(изобутиламино)-3-(1-фенилаллил)фенил)-3-(p-толил)мочевина



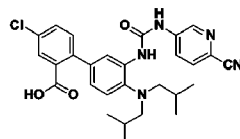
Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-N1-изобутил-6-(1-фенилаллил)бензол-1,2-диамина и 1-изоцианато-4-метилбензола в соответствии со способом, использованным для получения 1-(5-бром-2-(изобутиламино)-3-(1-фенилаллил)фенил)-3-(2-фторфенил)мочевины. MS(ES):  $m/z = 492$   $[M + H]^+$ . ВЭЖХ  $T_r$ : 5.09<sup>1</sup>.

358: 1-(4-(Изобутиламино)-5-(1-фенилаллил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина

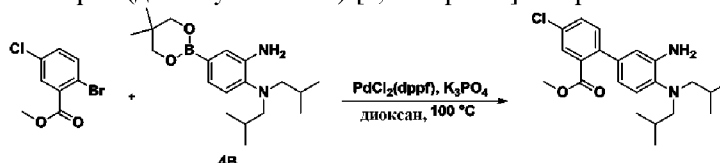


Указанное в заголовке соединение получали из 1-(5-бром-2-(изобутиламино)-3-(1-фенилаллил)фенил)-3-(p-толил)мочевины и (2-(1H-тетразол-5-ил)фенил)бороновой кислоты в соответствии со способом, использованным для преобразования 1C в 1. MS(ES):  $m/z = 558$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ Т<sub>r</sub>: 4.48<sup>1</sup>.

Пример 359. 4-Хлор-3'-(3-(6-цианопиридин-3-ил)уреидо)-4'-(диизобутиламино)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



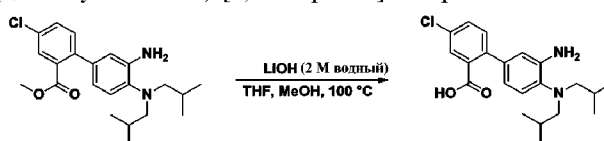
А. Метил 3'-амино-4-хлор-4'-(диизобутиламино)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат



4-(5,5-Диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамин (4B) (128 мг, 0.385 ммоль), метил 2-бром-5-хлорбензоат (80 мг, 0.321 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукт (23.5 мг, 0.032 ммоль) и фосфат калия, трехосновный (204 мг, 0.962 ммоль) добавляли в вialу 2 драм, которую затем откачивали и заполняли азотом 3 раза. Добавляли диоксан (2 мл), и полученную в результате смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь затем нагревали при 100°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали под вакуумом, после чего очищали с помощью ISCO Companion (12 г колонка с силикагелем с градиентом 0-10% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (99.4 мг, 75%).

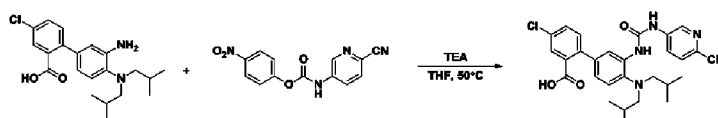
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.45 (dd, J=8.2, 2.1 Гц, 1H), 7.33 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.06 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.66 (d, J=1.9 Гц, 1H), 6.60 (dd, J=8.0, 1.9 Гц, 1H), 4.17 (br. s., 2H), 2.65 (d, J=7.2 Гц, 4H), 1.79 (m, 2H), 0.93 (d, J=6.7 Гц, 12H). MS(ES):  $m/z = 389$   $[M+H]^+$ .

В. 3'-Амино-4-хлор-4'-(диизобутиламино)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



К смеси метил 3'-амино-4-хлор-4'-(диизобутиламино)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата (99.4 мг, 0.256 ммоль) в MeOH (1 мл) и THF (0.6 мл) добавляли LiOH (2 М водный раствор, 1.28 мл, 2.56 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали при 100°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали HCl (1 н. в диэтиловом эфире, 2.56 мл, 2.56 ммоль). Смесь концентрировали для удаления летучих веществ, затем экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (75 мг, 77%), которое использовали без дополнительной очистки. MS(ES):  $m/z = 375$   $[M+H]^+$ .

359. 4-Хлор-3'-(3-(6-цианопиридин-3-ил)уреидо)-4'-(диизобутиламино)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

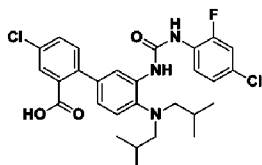


К смеси 5-аминопиколинонитрила (20 мг, 0.168 ммоль) в безводном THF (1 мл) добавляли 4-нитрофенилкарбонохлоридат (41 мг, 0.201 ммоль). Смесь перемешивали при 35°C в течение 20 мин с получением 4-нитрофенил(6-цианопиридин-3-ил)карбамата. MS(ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  285.2  $(M+H)^+$ . Всю реакционную смесь использовали без дополнительной очистки. К реакционной смеси 4-нитрофенил(6-цианопиридин-3-ил)карбамата добавляли 3'-амино-4-хлор-4'-(диизобутиламино)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (25 мг, 0.067 ммоль) с последующим добавлением TEA (0.04 мл, 0.267 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной



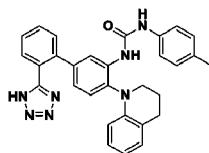
температуры соединения очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 150 мм, размер частиц 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19 × 10 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 15 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (17.7 мг, выход 51%). MS(ES):  $m/z = 520 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 1.73<sup>1</sup>.

Пример 360. 4-Хлор-3'-(3-(4-хлор-2-фторфенил)уреидо)-4'-(диизобутиламино)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

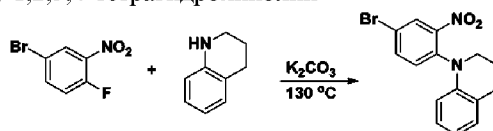


К смеси 3'-амино-4-хлор-4'-(диизобутиламино)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0.067 ммоль) в безводном THF (0.5 мл) добавляли 4-хлор-2-фтор-1-изоцианатобензол (19 мг, 0.113 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 50°C в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры соединение очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 150 мм, размер частиц 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19 × 10 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 15 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (28.1 мг, выход 76%). MS(ES):  $m/z = 546 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.03<sup>1</sup>.

Пример 361. 1-(4-(3,4-Дигидрохинолин-1-(2Н)-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина

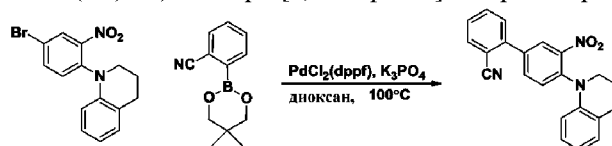


А. 1-(4-Бром-2-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин



К смеси 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (2.02 мл, 16.4 ммоль) и 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (8.72 г, 65.5 ммоль) в 100 мл колбе под давлением добавляли  $K_2CO_3$  (11.31 г, 82.0 ммоль). Колбу герметично закрывали и полученную в результате смесь нагревали при 130°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры, затем разделяли между водой и EtOAc. Слои разделяли и водный слой дважды дополнительно экстрагировали EtOAc. Эти органические экстракты объединяли с первоначальным органическим слоем и промывали рассолом, затем высушивали над безводным сульфатом натрия. Сырое вещество фильтровали, затем концентрировали под вакуумом с получением остатка, который обрабатывали 1-метилпиперазином (1.64 г, 16.4 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Сырую реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1.43 г, 26%). MS(ES):  $m/z = 333 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.62<sup>1</sup>.

В. 4'-(3,4-Дигидрохинолин-1-(2Н)-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил



К раствору 1-(4-бром-2-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (1.43 г, 4.3 ммоль) в диоксане (14.3 мл) в герметичной реакционной вials добавляли 2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)бензонитрил (1.20 г, 5.6 ммоль),  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  аддукт (0.18 г, 0.22 ммоль) и фосфат калия, трехосновный (2.24 г, 12.9 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин, затем вials герметично закрывали и реакцию нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердые вещества удаляли путем вакуумного фильтрования через пористую стеклянную воронку. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и сырую реакционную смесь очищали с помощью флэш-

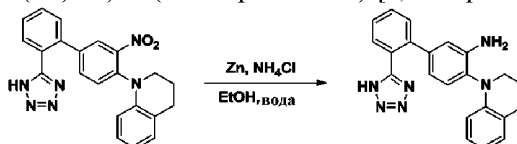
хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-красного твердого вещества (1.26 г, 83%). MS(ES):  $m/z = 356$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.40<sup>1</sup>.

С. 1-(3-Нитро-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин



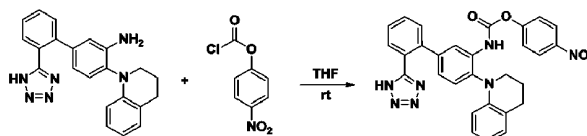
К раствору 4'-(3,4-Дигидрохинолин-1-(2Н)-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (0.6 г, 1.7 ммоль) в толуоле (7 мл) в герметичной реакционной виае добавляли азидотрибутилстаннан (3 мл, 10.9 ммоль). Реакцию затем нагревали при 105°C в течение 16 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0.61 г, 86%). MS(ES):  $m/z = 399$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.07<sup>1</sup>.

Д. 4-(3,4-Дигидрохинолин-1-(2Н)-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин



К раствору хлорида аммония (0.49 г, 9.2 ммоль) в воде (0.92 мл) добавляли EtOH (6.4 мл). Смесь охлаждали до 0°C, затем обрабатывали цинком (325 меш, чешуйки, 0.83 г, 12.6 ммоль). К этой смеси добавляли раствор 1-(3-нитро-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (0.61 г, 1.53 ммоль) в EtOH (1 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1.5 ч. После этого времени реакционную смесь фильтровали через слой Celite и выделенные твердые вещества тщательно прополаскивали DCM. Объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом для удаления летучих веществ, затем разделяли между водой и DCM. Слои разделяли и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением коричневого остатка. Очисткой с помощью флэш-хроматографии с последующей обработкой DCM, удалением оставшихся твердых веществ и концентрированием под вакуумом получали указанное в заголовке соединения (0.21 г, 29%), которое использовали без дополнительной очистки. MS(ES):  $m/z = 369$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 3.57<sup>1</sup>.

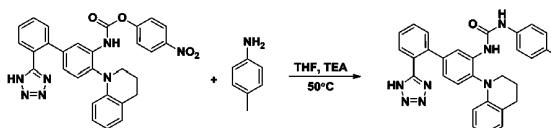
Е. 4-Нитрофенил (4-(3,4-Дигидрохинолин-1-(2Н)-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат



К гомогенной смеси 4-(3,4-дигидрохинолин-1-(2Н)-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин (0.03 г, 0.08 ммоль) в безводном THF (1.3 мл) добавляли 4-нитрофенил карбохлоридат (0.02 г, 0.10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин с получением 4-нитрофенил (4-(3,4-дигидрохинолин-1-(2Н)-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамата. MS(ES):  $m/z = 534$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 4.50<sup>1</sup>.

Всю реакционную смесь использовали без дополнительной очистки.

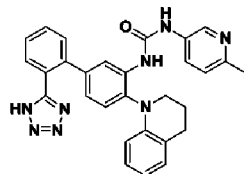
361. 1-(4-(3,4-Дигидрохинолин-1-(2Н)-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(р-толил)мочевина



К реакционной смеси со стадии Е, содержащей 4-нитрофенил (4-(3,4-дигидрохинолин-1-(2Н)-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат, добавляли р-толуидин (12 мг, 0.11 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0.05 мл, 0.33 ммоль). Смесь затем нагревали при 50°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали под вакуумом, затем повторно растворяли в DMF (1 мл), после чего очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 150 мм, размер частиц 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19 × 10 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного выпаривания с

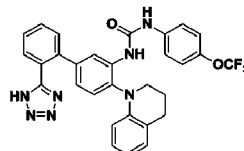
получением указанного в заголовке соединения (11.9 мг, выход 29%). MS(ES):  $m/z = 502$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 1.60<sup>l</sup>.

Пример 362. 1-(4-(3,4-Дигидрохинолин-1-(2Н)-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(6-метилпиридин-3-ил)мочевина



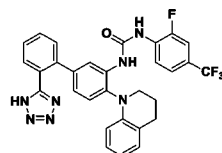
Указанное в заголовке соединение (25.2 мг, 60%) получали, следуя методике, аналогичной использованной для синтеза соединения примера 361, за исключением того, что 6-метилпиридин-3-амин (12 мг, 0.11 ммоль) был использован вместо р-толуидина. MS(ES):  $m/z = 503$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 1.36<sup>l</sup>.

Пример 363. 1-(4-(3,4-Дигидрохинолин-1-(2Н)-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевина



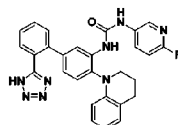
Указанное в заголовке соединение (5.4 мг, 12%) получали, следуя методике, аналогичной использованной для синтеза соединения примера 361, за исключением того, что 4-(трифторметокси)анилин (20 мг, 0.11 ммоль) был использован вместо р-толуидина. MS(ES):  $m/z = 572$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 1.82<sup>l</sup>.

Пример 364. 1-(4-(3,4-Дигидрохинолин-1-(2Н)-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)мочевина



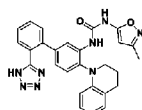
Указанное в заголовке соединение (9.3 мг, 20%) получали, следуя методике, аналогичной использованной для синтеза соединения примера 361, за исключением того, что 2-фтор-4-(трифторметил)анилин (20 мг, 0.11 ммоль) был использован вместо р-толуидина. MS(ES):  $m/z = 574$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 1.80<sup>l</sup>.

Пример 365. 1-(4-(3,4-Дигидрохинолин-1-(2Н)-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(6-фторпиридин-3-ил)мочевина



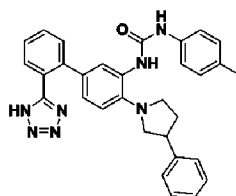
Указанное в заголовке соединение (24.7 мг, 59%) получали, следуя методике, аналогичной использованной для синтеза соединения примера 361, за исключением того, что 6-фторпиридин-3-амин (13 мг, 0.11 ммоль) был использован вместо р-толуидина. MS(ES):  $m/z = 507$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 1.42<sup>l</sup>.

Пример 366. 1-(4-(3,4-Дигидрохинолин-1-(2Н)-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(3-метилизоксазол-5-ил)мочевина

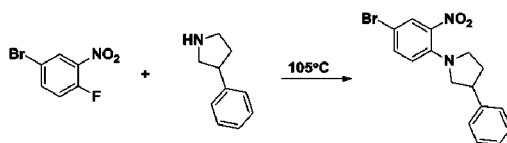


Указанное в заголовке соединение (11.5 мг, 26%) получали, следуя методике, аналогичной использованной для синтеза соединения примера 361, за исключением того, что 3-метилизоксазол-5-амин (11 мг, 0.11 ммоль) был использован вместо р-толуидина. MS(ES):  $m/z = 493$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 1.39<sup>l</sup>.

Пример 367. (±)-1-(4-(3-Фенилпирролидин-1-ил)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(р-толил)мочевина



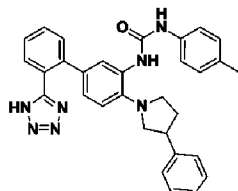
А. (±)-1-(4-Бром-2-нитрофенил)-3-фенилпирролидин



Смесь 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (0.39 мл, 3.2 ммоль) и 3-фенилпирролидина (1.0 г, 6.79 ммоль) в герметичной вials с крышкой сброса давления нагревали при 105°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Сырую реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1.04 г, 94%).

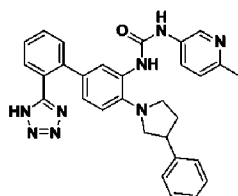
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.46 (dd, J=9.2, 2.4 Гц, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.31-7.21 (т, 3H), 6.83 (d, J=9.2 Гц, 1H), 3.59-3.39 (т, 4H), 3.28 (ddd, J=10.1, 7.5, 2.9 Гц, 1H), 2.41 (dtd, J=12.1, 6.1, 2.6 Гц, 1H), 2.16 (dtd, J=12.0, 9.7, 7.7 Гц, 1H). MS(ES): m/z = 347 [M+H]<sup>+</sup>, ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 4.81<sup>l</sup>.

367. (±)-1-(4-(3-Фенилпирролидин-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина



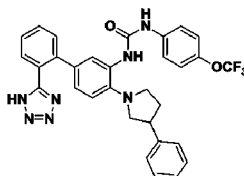
Указанное в заголовке соединение (19.8 мг, 52%) получали, следуя методике, аналогичной использованной для синтеза соединения примера 361, за исключением того, что (±)-1-(4-бром-2-нитрофенил)-3-фенилпирролидин был использован вместо 1-(4-бром-2-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина. MS(ES): m/z = 516 [M+H]<sup>+</sup>, ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 1.65<sup>l</sup>.

Пример 368. (±)-1-(6-Метилпиридин-3-ил)-3-(4-(3-фенилпирролидин-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина



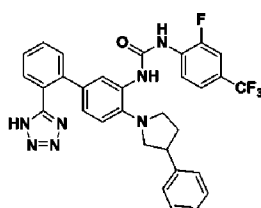
Указанное в заголовке соединение (20.6 мг, 54%) получали, следуя методике, аналогичной использованной для синтеза соединения примера 362, за исключением того, что (±)-1-(4-бром-2-нитрофенил)-3-фенилпирролидин был использован вместо 1-(4-бром-2-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина. MS(ES): m/z = 517 [M+H]<sup>+</sup>, ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 1.36<sup>l</sup>.

Пример 369. (±)-1-(4-(3-Фенилпирролидин-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевина



Указанное в заголовке соединение (22.6 мг, 52%) получали, следуя методике, аналогичной использованной для синтеза соединения примера 363, за исключением того, что (±)-1-(4-бром-2-нитрофенил)-3-фенилпирролидин был использован вместо 1-(4-бром-2-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина. MS(ES): m/z = 586 [M+H]<sup>+</sup>, ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 1.79<sup>l</sup>.

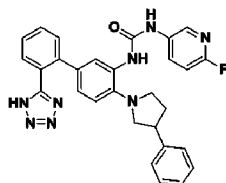
Пример 370. (±)-1-(2-Фтор-4-(трифторметил)фенил)-3-(4-(3-фенилпирролидин-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина



Указанное в заголовке соединение (9.5 мг, 22%) получали, следуя методике, аналогичной использованной для синтеза соединения примера 364, за исключением того, что (±)-1-(4-бром-2-нитрофенил)-3-фенилпирролидин был использован вместо 1-(4-бром-2-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина.

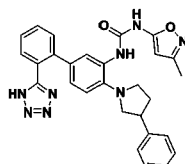
MS(ES):  $m/z = 588 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 1.85<sup>l</sup>.

Пример 371. (±)-1-(6-Фторпиридин-3-ил)-3-(4-(3-фенилпирролидин-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина



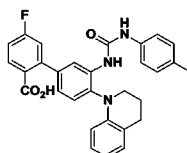
Указанное в заголовке соединение (11.8 мг, 31%) получали, следуя методике, аналогичной использованной для синтеза соединения примера 365, за исключением того, что (±)-1-(4-бром-2-нитрофенил)-3-фенилпирролидин был использован вместо 1-(4-бром-2-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина. MS(ES):  $m/z = 521 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 1.42<sup>l</sup>.

Пример 372. (±)-1-(3-Метилизоксазол-5-ил)-3-(4-(3-фенилпирролидин-1-ил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина

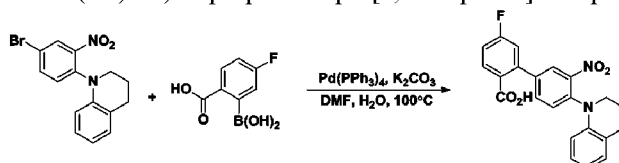


Указанное в заголовке соединение (8.8 мг, 23%) получали, следуя методике, аналогичной использованной для синтеза соединения примера 366, за исключением того, что (±)-1-(4-бром-2-нитрофенил)-3-фенилпирролидин был использован вместо 1-(4-бром-2-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина. MS(ES):  $m/z = 507 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 1.38<sup>l</sup>.

Пример 373. 4'-(3,4-Дигидрохинолин-1-(2H)-ил)-5-фтор-3'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

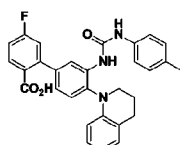


А. 4'-(3,4-Дигидрохинолин-1-(2H)-ил)-5-фтор-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



К раствору 1-(4-бром-2-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (0.40 г, 1.20 ммоль) в DMF (10.5 мл) в герметичной реакционной вials добавляли 2-бормо-4-фторбензойную кислоту (0.29 г, 1.57 ммоль),  $K_2CO_3$  (0.83 г, 6.02 ммоль) и воду (1.5 мл). Гетерогенную смесь продували азотом в течение 15 мин, после чего в колбу добавляли тетраakis(три-фенилфосфин)палладий (0) (0.07 г, 0.06 ммоль). Смесь продували азотом в течение дополнительных 5 мин, после чего вialу герметично закрывали и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего обрабатывали  $Et_2O$  и водой. Добавляли водную HCl (1 н.) до тех пор, пока водный слой не достиг pH 4. Смесь тщательно экстрагировали  $Et_2O$ , и эти органические экстракты объединяли, промывали водой, затем рассолом, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Осушающий агент удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0.34 г, 72%). MS(ES):  $m/z = 393 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 1.27<sup>l</sup>.

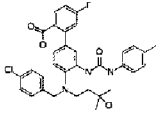
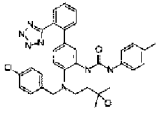
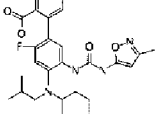
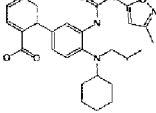
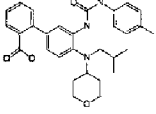
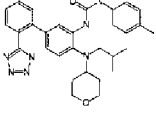
373. 4'-(3,4-Дигидрохинолин-1-(2H)-ил)-5-фтор-3'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

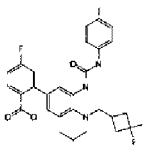
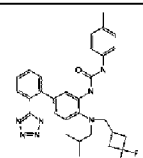
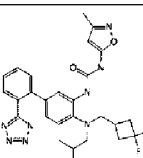
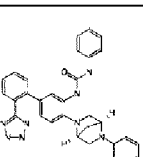
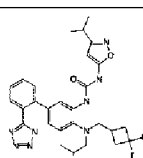
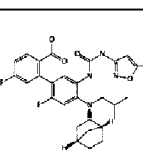


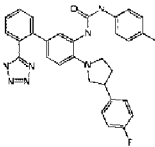
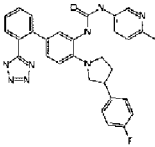
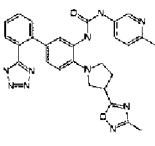
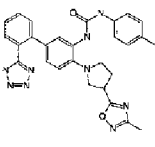
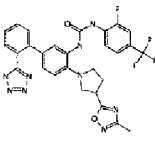
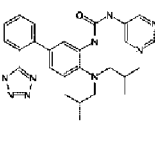
Указанное в заголовке соединение (11.8 мг, 41%) получали, следуя методике, аналогичной использованной для синтеза соединения примера 361, за исключением того, что 4'-(3,4-дигидрохинолин-1-(2H)-ил)-5-фтор-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота была использована вместо 1-(3-нитро-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина. MS(ES):  $m/z = 496 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ :

1.67<sup>l</sup>.

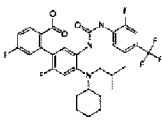
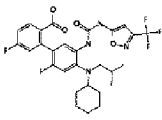
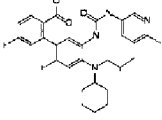
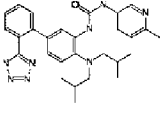
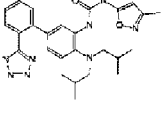
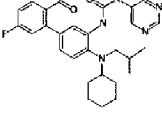
Используя описанные здесь способы, получали следующие дополнительные соединения по изобретению.

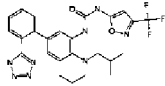
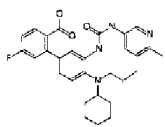
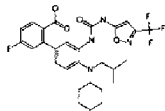
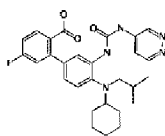
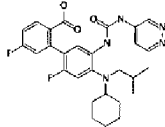
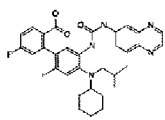
Пример №.	Соединение	ВЭЖХ T <sub>r</sub>	(M+H) <sup>+</sup>
374		1.86 <sup>l</sup>	590
375		1.92 <sup>l</sup>	596
376		1.74 <sup>l</sup>	527
377		1.64 <sup>l</sup>	491
378		1.53 <sup>l</sup>	502
379		1.65 <sup>l</sup>	526

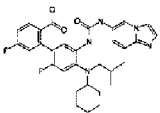
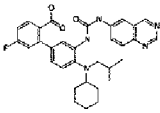
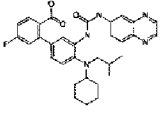
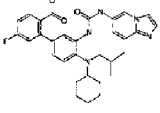
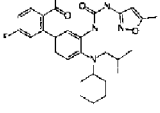
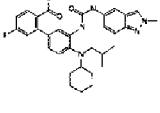
380		2.52 <sup>j</sup>	540
381		1.90 <sup>j</sup>	546
382		1.53 <sup>j</sup>	537
383		1.64 <sup>j</sup>	561
384		1.70 <sup>j</sup>	565
385		2.14 <sup>j</sup>	539

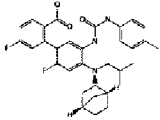
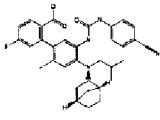
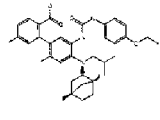
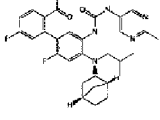
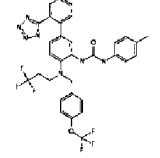
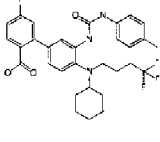
386		1.67 <sup>J</sup>	534
387		1.38 <sup>J</sup>	535
388		1.08 <sup>J</sup>	523
389		1.38 <sup>J</sup>	522
390		1.59 <sup>J</sup>	594
391		1.51 <sup>J</sup>	486

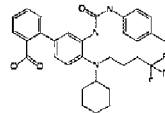
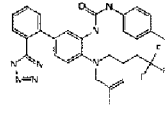
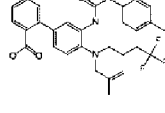
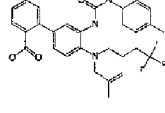
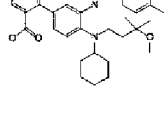
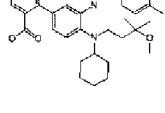


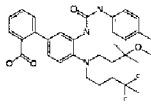
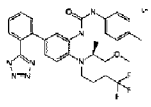
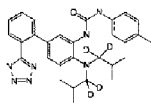
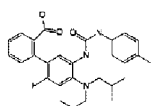
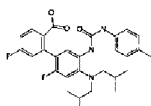
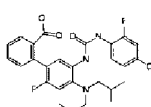
392		2.28 <sup>l</sup>	608
393		2.13 <sup>l</sup>	581
394		1.74 <sup>l</sup>	537
395		1.61 <sup>l</sup>	499
396		1.40 <sup>l</sup>	489
397		1.64 <sup>l</sup>	506

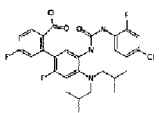
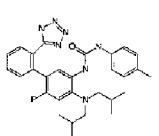
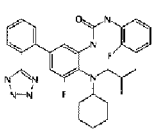
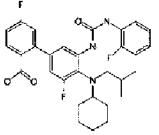
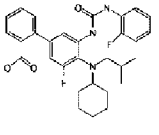
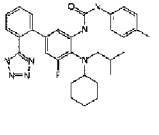
398		1.92 <sup>J</sup>	543
399		1.46 <sup>J</sup>	519
400		1.73 <sup>J</sup>	563
401		0.82 <sup>J</sup>	506
402		1.37 <sup>J</sup>	524
403		1.51 <sup>J</sup>	574

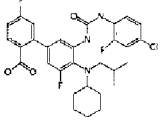
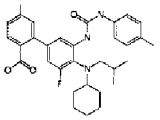
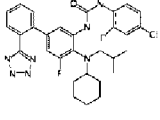
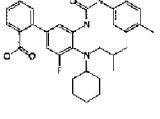
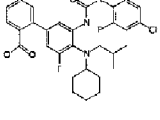
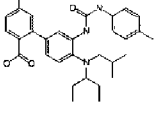
404		1.41 <sup>j</sup>	562
405		1.68 <sup>j</sup>	556
406		1.47 <sup>j</sup>	556
407		1.40 <sup>j</sup>	544
408		1.59 <sup>j</sup>	509
409		1.68 <sup>j</sup>	558

410		2.19 <sup>j</sup>	548
411		1.72 <sup>j</sup>	559
412		2.10 <sup>j</sup>	578
413		1.49 <sup>j</sup>	550
414		2.13 <sup>v</sup>	654
415		1.67 <sup>j</sup>	572

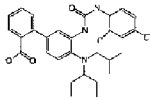
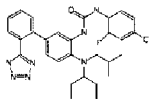
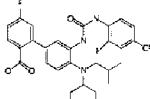
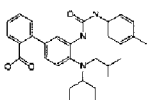
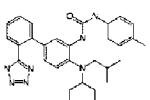
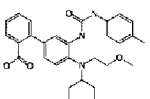
416		1.92 <sup>j</sup>	554
417		17.27 <sup>a</sup>	550
418		1.84 <sup>j</sup>	526
419		1.87 <sup>j</sup>	544
420		1.95 <sup>j</sup>	544
421		1.97 <sup>k</sup>	562

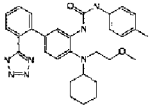
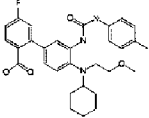
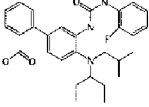
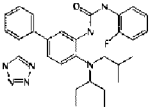
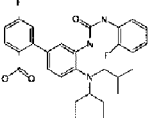
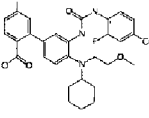
422		2.00 <sup>k</sup>	572
423		1.80 <sup>l</sup>	568
424		17.73 <sup>a</sup>	502
425		1.94 <sup>l</sup>	492
426		1.96 <sup>l</sup>	510
427		1.77 <sup>l</sup>	530

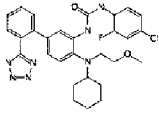
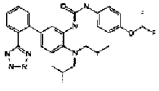
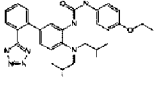
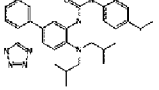
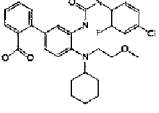
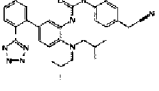
428		2.05 <sup>j</sup>	548
429		2.27 <sup>k</sup>	516
430		1.66 <sup>j</sup>	546
431		1.71 <sup>j</sup>	540
432		1.69 <sup>j</sup>	522
433		2.00 <sup>j</sup>	542

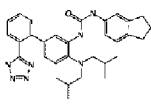
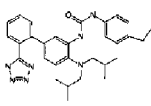
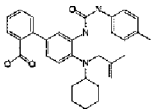
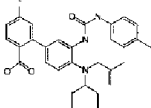
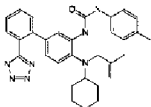
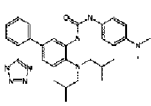
434		2.12 <sup>j</sup>	574
435		2.06 <sup>j</sup>	536
436		2.08 <sup>j</sup>	580
437		2.03 <sup>j</sup>	518
438		2.10 <sup>j</sup>	556
439		1.67 <sup>j</sup>	506

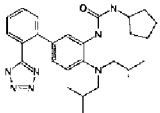
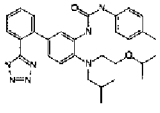
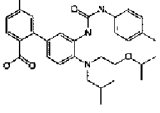
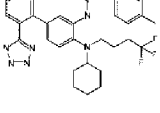
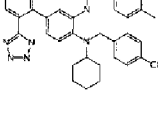
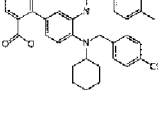


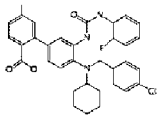
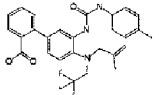
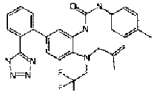
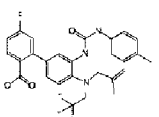
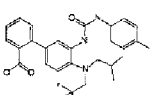
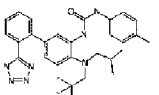
440		1.72 <sup>j</sup>	526
441		1.73 <sup>j</sup>	550
442		174 <sup>j</sup>	544
443		1.66 <sup>j</sup>	488
444		1.65 <sup>j</sup>	512
445		1.69 <sup>j</sup>	502

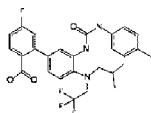
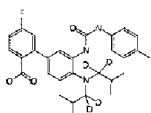
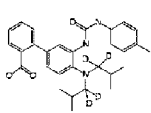
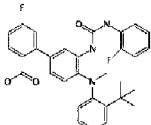
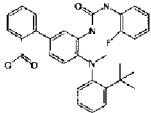
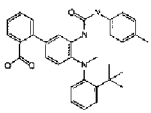
446		1.51 <sup>l</sup>	526
447		1.51 <sup>l</sup>	520
448		1.91 <sup>l</sup>	492
449		1.93 <sup>l</sup>	516
450		1.93 <sup>l</sup>	510
451		1.89 <sup>l</sup>	558

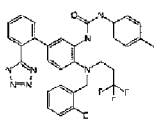
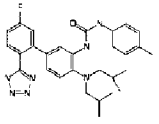
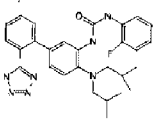
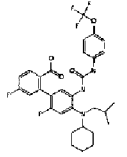
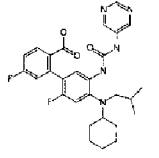
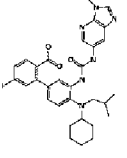
452		1.90 <sup>j</sup>	564
453		1.92 <sup>j</sup>	550
454		1.93 <sup>j</sup>	528
455		1.60 <sup>k</sup>	526
456		4.56 <sup>l</sup>	540
457		1.75 <sup>j</sup>	523

458		2.08 <sup>j</sup>	524
459		2.05 <sup>j</sup>	512
460		1.93 <sup>j</sup>	498
461		1.95 <sup>j</sup>	516
462		1.95 <sup>j</sup>	522
463		1.89 <sup>j</sup>	527

464		1.88 <sup>j</sup>	476
465		1.90 <sup>j</sup>	528
466		1.92 <sup>j</sup>	522
467		17.73 <sup>a</sup>	578
468		2.11 <sup>j</sup>	592
469		2.05 <sup>j</sup>	586

470		1.97 <sup>l</sup>	590
471		4.53 <sup>l</sup>	498
472		4.45 <sup>l</sup>	522
473		4.68 <sup>l</sup>	516
474		4.64 <sup>l</sup>	500
475		4.58 <sup>l</sup>	524

476		4.80 <sup>l</sup>	518
477		2.78 <sup>q</sup>	496
478		2.67 <sup>q</sup>	478
479		2.73 <sup>q</sup>	530
480		2.68 <sup>q</sup>	512
481		2.36 <sup>k</sup>	508

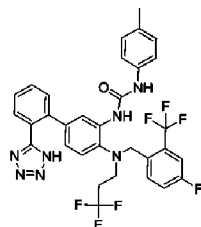
482		4.81 <sup>l</sup>	606
483		4.75 <sup>l</sup>	516
484		4.64 <sup>l</sup>	520
485		1.64 <sup>w</sup>	606
486		1.26 <sup>w</sup>	524
487		4.21 <sup>s</sup>	559



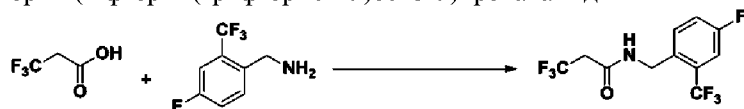
488		4.75 <sup>x</sup>	530
489		4.38 <sup>x</sup>	510
491		1.18 <sup>y</sup>	518
492		2.15 <sup>k</sup>	508
493		2.24 <sup>k</sup>	508
494		1.09 <sup>y</sup>	542

495		4.97 <sup>x</sup>	558
496		5.17 <sup>x</sup>	596
497		2.02 <sup>k</sup>	504
498		1.93 <sup>k</sup>	516
499		1.26 <sup>w</sup>	516
500		4.81 <sup>x</sup>	542
501		4.90 <sup>x</sup>	570

Пример 502. 1-(4-((4-Фтор-2-(трифторметил)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(р-толил)мочевина

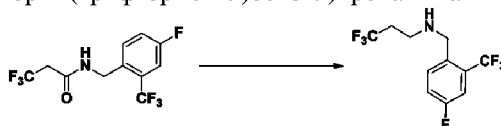


502А. 3,3,3-Трифтор-N-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)пропанамид



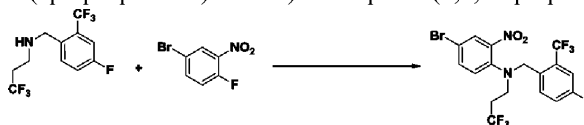
Указанное в заголовке соединение получали из 3,3,3-трифторпропановой кислоты и (4-фтор-2-(трифторметил)фенил)метанамина путем общей методики, использованной для синтеза соединения примера 651 А. MS(ES):  $m/z = 304.32 [M+H]^+$ .

502В. 3,3,3-Трифтор-N-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)пропан-1-амин



Указанное в заголовке соединение получали из 3,3,3-трифтор-N-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)пропанамина путем общей методики, использованной для синтеза соединения примера 651B. MS(ES):  $m/z = 290$   $[M+H]^+$ .

502C. 4-Бром-N-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-2-нитро-N-(3,3,3-трифторпропил)анилин

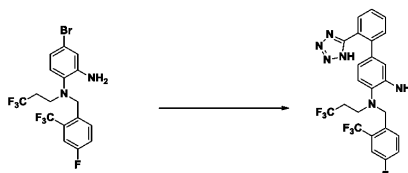


К раствору 3,3,3-трифтор-N-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)пропан-1-амина (631 мг, 2.182 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли LiHMDS (5.45 мл, 5.45 ммоль, 1 М) при  $-78^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 4-бром-1-фтор-2-нитробензол (400 мг, 1.818 ммоль). Через 3 ч TLC показала полный расход исходного материала. Реакционную смесь выливали в охлажденный насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш), применяя этилацетат и гексан. Растворитель выпаривали с получением 4-бром-N-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-2-нитро-N-(3,3,3-трифторпропил)анилина (550 мг, выход 47.0%) в виде желтой жидкости. MS(ES):  $m/z = 489$   $[M+H]^+$ .

502D. 4-Бром-N1-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-N1-(3,3,3-трифторпропил)бензол-1,2-диамин

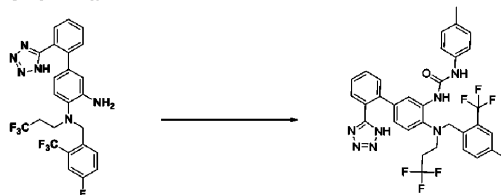
Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-N-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-2-нитро-N-(3,3,3-трифторпропил)анилина при  $0^\circ\text{C}$  с помощью общего способа, использованного для преобразования 1A в 1B. MS(ES):  $m/z = 461.14$   $[M+H]^+$ .

502E. N4-(4-Фтор-2-(трифторметил)бензил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-N4-(3,3,3-трифторпропил)-[1,1'-бифенил]-3,4-диамин



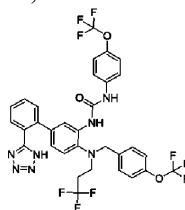
Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-N1-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-N1-(3,3,3-трифторпропил)бензол-1,2-диамина путем общей методики, использованной для синтеза соединения примера 651 MS(ES):  $m/z = 525$   $[M+H]^+$ .

502. 1-(4-((4-Фтор-2-(трифторметил)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина



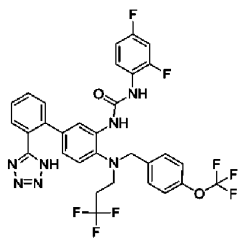
К перемешанному раствору N4-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-N4-(3,3,3-трифторпропил)-[1,1'-бифенил]-3,4-диамина (20 мг, 0.038 ммоль) в метиленхлориде (200 мкл) добавляли 1-изоцианато-4-метилбензол (5.08 мг, 0.038 ммоль). Реакцию перемешивали на протяжении ночи. Растворитель выпаривали, и сырое вещество очищали с помощью обращено-фазовой ВЭЖХ (градиент ацетонитрил-вода + TFA). Продукт, содержащий фракцию, частично выпаривали для удаления ацетонитрила и затем лиофилизировали с получением продукта (15 мг). MS(ES):  $m/z = 656$   $[M+H]^+$  ВЭЖХ  $T_r$ : 22.46".

Пример 503. 1-(2'-(1H-Тетразол-5-ил)-4-((4-(трифторметокси)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевина



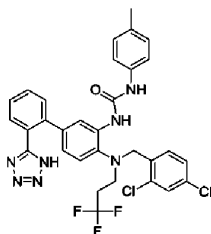
Пример 503 получали, применяя методики, использованные для получения соединения примера 503. MS(ES):  $m/z = 724$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 23.63".

Пример 504. 1-(2'-(1H-Тетразол-5-ил)-4-((4-(трифторметокси)бензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2,4-дифторфенил)мочевина

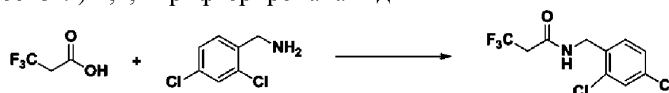


Пример 504 получали, применяя методики, использованные для получения соединения Примера 503. MS(ES):  $m/z = 676$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 22.63<sup>u</sup>.

Пример 505. 1-(4-((2,4-Дихлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бибензил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина



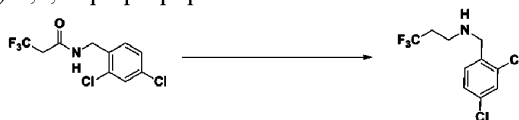
505A. N-(2,4-дихлорбензил)-3,3,3-трифторпропанамид



К перемешанному раствору (2,4-дихлорфенил)метанамина (2.0 г, 11.36 ммоль), 3,3,3-трифторпропановой кислоты (1.74 г, 13.63 ммоль) и пиридина (1.79 г, 22.72 ммоль) в метиленхлориде добавляли оксихлорид фосфора (1.27 мл, 13.63 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом и промывали водой, затем раствором рассола. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N-(2,4-дихлорбензил)-3,3,3-трифторпропанамид (2.93 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.40 (d, 1H, J=2.0 Гц), 7.32 (d, 1H, J=14.4 Гц), 7.24 (dd, 1H, J=8.4, 2.0 Гц), 6.17 (brs, 1H), 4.53 (d, 2H, J=6.0 Гц), 3.06-3.14 (q, 2H).

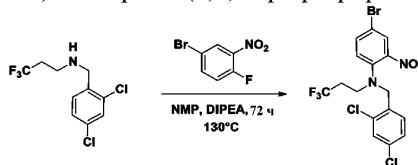
505B. N-(2,4-дихлорбензил)-3,3,3-трифторпропан-1-амин



К перемешанному раствору N-(2,4-дихлорбензил)-3,3,3-трифторпропанамид (2.9 г, 10.14 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) добавляли комплекс боран-метилсульфид (4.81 мл, 50.7 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, медленно останавливали метанолом (наблюдалось бурное выделение газа), затем избыток растворителя удаляли полностью при пониженном давлении. Метанол добавляли при 0°C и смесь нагревали с обратным холодильником на протяжении ночи. Удаляли метанол и добавляли 1.5 н. соляную кислоту. Смесь экстрагировали метиленхлоридом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N-(2,4-дихлорбензил)-3,3,3-трифторпропан-1-амина (2.25 г, 8.27 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.78 (d, 1H, J=8.4 Гц), 7.32 (d, 1H, J=14.4 Гц), 7.24 (dd, 1H, J=8.4, 2.0 Гц), 4.22 (d, 2H, J=8.4 Гц), 3.08-3.11 (q, 2H), 2.78-2.84 (q, 2H).

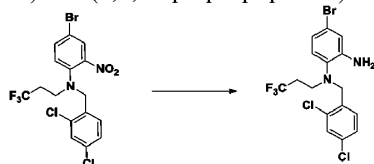
505C. 4-Бром-N-(2,4-дихлорбензил)-2-нитро-N-(3,3,3-трифторпропил)анилин



В сосуд под давлением загружали 4-бром-1-фтор-2-нитробензол (1.5 г, 6.82 ммоль), N-(2,4-дихлорбензил)-3,3,3-трифторпропан-1-амин (2.22 г, 8.18 ммоль), DIPEA (2.38 мл, 13.64 ммоль) в растворителе NMP (10.5 мл). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли МТВЕ, промывали водой (3х), рассолом (1х). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением сырого темно-коричневого твердого вещества. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиент от 0 до 5% этилацетата/гексана) получали 4-бром-N-(2,4-дихлорбензил)-2-

нитро-N-(3,3,3-трифторпропил)анилин (0.750 г).

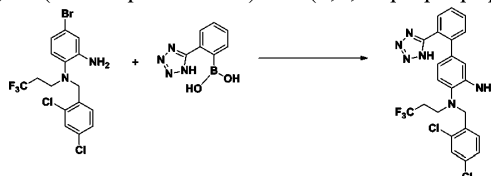
505D. 4-Бром-N1-(2,4-дихлорбензил)-N1-(3,3,3-трифторпропил)бензол-1,2-диамин



Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-N1-(2,4-дихлорбензил)-2-нитро-N-(3,3,3-трифторпропил)анилина с помощью общего способа, использованного для образования 1В.

MS(ES):  $m/z = 443.0$   $[M+H]^+$ .

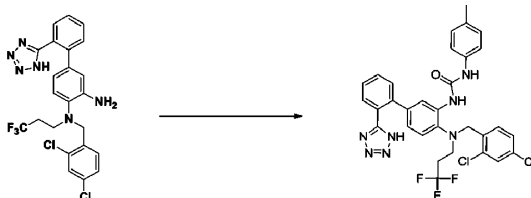
505E. N4-(2,4-дихлорбензил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-N4-(3,3,3-трифторпропил)бифенил-3,4-диамин



К перемешанному раствору 4-бром-N1-(2,4-дихлорбензил)-N1-(3,3,3-трифторпропил)бензол-1,2-диамина (140 мг, 0.317 ммоль), 2 М раствора карбоната калия (3.33 мл, 6.65 ммоль) в смеси диоксан-этанол добавляли (2-(1H-тетразол-5-ил)фенил)бороновую кислоту (60 мг, 0.317 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 30 мин. Добавляли  $Pd(Ph_3P)_4$  (18 мг, 0.016 ммоль), и реакцию снова дегазировали в течение 5 минут, затем нагревали при  $85^\circ C$  в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток растворяли в этилацетате и промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Очисткой с помощью флэш-хроматографии получали (80 мг).

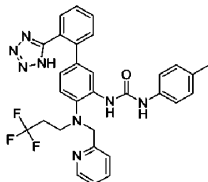
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.63-7.67 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.44 (d, 1H,  $J=2.0$  Гц), 7.27 (dd, 1H,  $J=8.0, 2.0$  Гц), 7.17 (d, 1H,  $J=8.4$  Гц), 7.01 (d, 1H,  $J=8.0$  Гц), 6.61 (d, 1H,  $J=2.0$  Гц), 6.34 (dd, 1H,  $J=8.0, 2.0$  Гц), 4.20 (s, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.31-2.38 (m, 2H). MS(ES):  $m/z = 507$   $[M+H]^+$ .

505. 1-(4-((2,4-Дихлорбензил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина



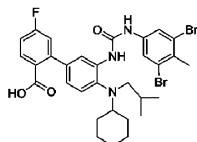
К перемешанному раствору N4-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-N4-(3,3,3-трифторпропил)-[1,1'-бифенил]-3,4-диамина (20 мг, 0.038 ммоль) в метиленхлориде (200 мкл) добавляли 1-изоцианато-4-метилбензол (5.08 мг, 0.038 ммоль). Реакцию перемешивали на протяжении ночи. Растворитель выпаривали, и сырое вещество очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент ацетонитрил-вода + TFA). Продукт, содержащий фракцию, частично выпаривали для удаления ацетонитрила и затем лиофилизировали с получением продукта (20 мг). MS(ES):  $m/z = 640$   $[M+H]^+$  ВЭЖХ  $T_r$ : 23.54<sup>а</sup>.

Пример 506. 1-(4-((Пиридин-2-илметил)(3,3,3-трифторпропил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(p-толил)мочевина

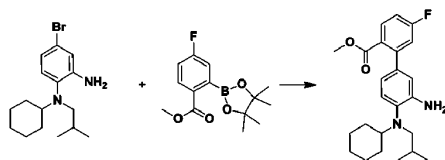


Пример 506 получали, используя способы, описанные для примера 505. MS(ES):  $m/z = 573$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 14.4<sup>а</sup>.

Пример 507. 4'-(Циклогексил(изобутил)амино)-3'-(3-(3,5-дибром-4-метилфенил)уреидо)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

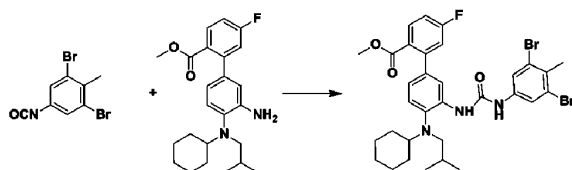


507A. Метил 3'-амино-4'-(циклогексил(изобутил)амино)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат



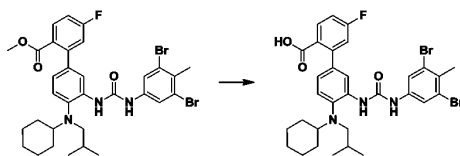
К перемешанному раствору 4-бром-N1-циклогексил-N1-изобутилбензол-1,2-диамина (200 мг, 0.615 ммоль) (Промежуточное соединение iii в табл. 1A) в сухом диоксане (4.0 мл) добавляли метил 4-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (207 мг, 0.738 ммоль) с последующим добавлением фосфата калия (0.153 мл, 1.845 ммоль). Реакцию продували аргоном в течение 15 мин и добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (90 мг, 0.123 ммоль). Реакцию снова продували аргоном в течение 5 мин. Реакцию затем герметично закрывали и нагревали при 80°C на протяжении ночи. Реакцию разбавляли этилацетатом (10 мл) и последовательно промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя силикагель 60-120 меш, применяя 0-20% этилацетат/петролейный эфир в качестве элюента. Выпариванием соответствующих фракций получали продукт в виде полутвердого вещества.

507B. Метил 4'-(циклогексил(изобутил)амино)-3'-(3-(3,5-дибром-4-метилфенил)уреидо)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат



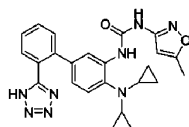
К перемешанному раствору 3,5-дибром-4-метиланилина (0.020 г, 0.075 ммоль) в сухом метиленхлориде (2.0 мл) в атмосфере азота добавляли карбонат натрия (0.040 г, 0.377 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли раствор фосгена (0.037 г, 0.075 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Реакцию фильтровали через целит, промывали сухим метиленхлоридом (2 мл) и концентрировали под пониженным давлением. После откачки под высоким вакуумом получали продукт 1,3-дибром-5-изоцианато-2-метилбензол (20 мг, 0.069 ммоль, выход 91%). Это промежуточное соединение 1,3-дибром-5-изоцианато-2-метилбензол (0.02 г, 0.069 ммоль) растворяли в сухом метиленхлориде (1.0 мл) и добавляли метил 3'-амино-4'-(циклогексил(изобутил)амино)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат (0.027 г, 0.069 ммоль) (растворенный в метиленхлориде (2 мл)). Реакцию перемешивали в течение 30 мин, затем смесь концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной TLC, применяя 10% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенный продукт экстрагировали метиленхлоридом и фильтровали через слой целита. Выпариванием затем получали очищенный продукт (22 мг).

507. 4'-(Циклогексил(изобутил)амино)-3'-(3-(3,5-дибром-4-метилфенил)уреидо)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

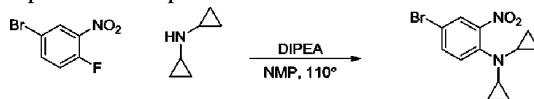


К перемешанному раствору метил 4'-(циклогексил(изобутил)амино)-3'-(3-(3,5-дибром-4-метилфенил)уреидо)-5-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата (0.02 г, 0.029 ммоль) в смеси сухого тетрагидрофурана (1.0 мл), метанола (1.0 мл) и воды (0.200 мл), охлажденному до 0°C, добавляли гидроксид лития моногидрат (6.09 мг, 0.145 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 36 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением не совсем белого твердого вещества. Реакцию разбавляли МТВЕ и промывали водой. Водный слой экстрагировали МТВЕ (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением не совсем белого твердого вещества. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (10 мг). MS(ES):  $m/z = 676 [M+H]^+$  ВЭЖХ  $T_r$ : 27.32<sup>u</sup>.

Пример 509. 1-(4-(Дициклопропиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевина

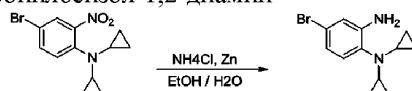


## 509A. 4-Бром-N,N-дициклопропил-2-нитроанилин



К гомогенной смеси 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (700 мг, 3.18 ммоль) в N-метилпирролидине (3.2 мл) в герметичной пробирке добавляли DIPEA (2.2 мл, 12.60 ммоль) с последующим добавлением дициклопропиламина гидрохлорида (510 мг, 3.82 ммоль). Пробирку герметично закрывали, и смесь нагревали до 110°C. Реакцию нагревали в течение 3 ч, затем охлаждали. Реакцию останавливали водой, затем экстрагировали тремя порциями этилацетата. Объединенные органические слои промывали рассолом, затем высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением кроваво-красного масла (1.3035 г). Сырой продукт очищали с помощью системы Isco CombiFlash, используя колонку с силикагелем 40 г. Соединение элюировали смесью 0-50% этилацетата в гексанах. Поскольку разделение не было успешным, хроматографирование повторяли; однако, достаточное разделение в этой попытке тоже не произошло. Выпариванием продукта, содержащего фракции, под вакуумом, получали янтарное масло (609.8 мг). Этот материал все еще содержал значительные примеси, но, так как очистка являлась проблематичной, соединение переносили на следующую стадию реакции.

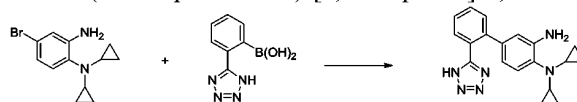
## 509B. 4-Бром-N1,N1-дициклопропилбензол-1,2-диамин



К раствору 4-бром-N,N-дициклопропил-2-нитроанилина (609.8 мг, 2.052 ммоль) в этаноле (15 мл) и воде (3.00 мл) в атмосфере азота добавляли хлорид аммония (2195 мг, 41.0 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 5 мин перед добавлением цинка (2683 мг, 41.0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, который затем тщательно прополаскивали хлороформом. Объединенные органические фильтраты концентрировали под вакуумом с получением темно-коричневого остатка, который повторно растворяли в хлороформе. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на Isco CombiFlash System, используя 40 г колонку с силикагелем. Соединение элюировали градиентом 0-100% этилацетата в гексанах. Выпариванием соответствующих фракций получали целевой продукт в виде золотистого масла (180 мг).

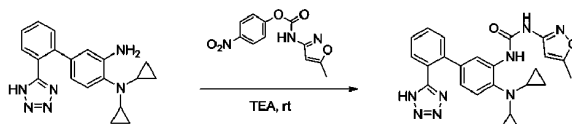
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.09 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.77 (d, J=2.2 Гц, 1H), 6.64 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 4.93 (s, 2H), 0.48-0.34 (m, 8H) (циклопропилметины закрыты DMSO).

## 509C. N4,N4-дициклопропил-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3,4-диамин



К перемешанному раствору 4-бром-N1,N1-дициклопропилбензол-1,2-диамина (45 мг, 0.168 ммоль) в продутом аргонном диметилформамиде (1 мл) добавляли 2-(тетразол-5-ил)фенилбороновую кислоту (64.0 мг, 0.337 ммоль) с последующим добавлением карбоната цезия (0.561 мл, 0.842 ммоль, 1.5 М водный). Реакцию продували аргонном в течение 15 мин, затем добавляли Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (19.46 мг, 0.017 ммоль). Реакцию продували аргонном в течение еще 5 мин, затем флакон закрывали и нагревали до 100°C. Реакцию нагревали в течение 4.5 ч и затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры на протяжении ночи. Сырой продукт очищали с помощью колоночной RediSep флэш-хроматографии с нормальными фазами на системе Isco CombiFlash System (12 г). Соединение элюировали градиентом 0-100% этилацетата в гексанах. Выпариванием продукта, содержащего фракции, получали целевой продукт в виде золотистого остатка (15.5 мг). MS(ES): m/z = 333 [M+H]<sup>+</sup>.

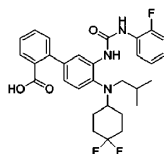
## 509. 1-(4-(Дициклопропиламино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевина



К раствору 5-метилизоксазол-3-амина (11 мг, 0.112 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1 мл) при комнатной температуре в герметичной вiale добавляли 4-нитрофенил хлорформат (27.1 мг, 0.135 ммоль). Смесь перемешивали в течение 0.5 ч, когда ЖХ/МС показала присутствие промежуточного соединения целевого карбамата. Реакцию разделяли пополам по объему и одну порцию использовали в этом получении. Это вещество добавляли к раствору N4,N4-дициклопропил-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3,4-диамина (15.5 мг, 0.047 ммоль) в метилхлориде (2 мл) в герметичной вiale. Затем добавляли триэтиламин (0.01 мл, 0.072 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 10 дней. Реакцию концентрировали досуха, затем повторно растворяли в 1.5 мл диметилформамида. Реакцию фильтровали через шприцевой фильтр Acrodisc (13 мм шприцевой фильтр с 0.45 мкм нейлоновой мембраной). Сырое веще-

ство очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 100 мм, размер частиц 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19 x 10 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; градиент: 20-100% В на протяжении 10 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного выпаривания с получением 0.6 мг. MS(ES):  $m/z = 457 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 1.85<sup>k</sup>.

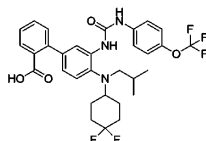
Пример 510. 4'-((4,4-Дифторциклогексил)(изобутил)амино)-3'-(3-(2-фторфенил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



Пример 510 получали, применяя методики, использованные для получения соединения примера 532.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.06 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.38 (td, J=7.4, 1.5 Гц, 1H), 7.19 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.16-7.07 (m, 3H), 7.06 (dd, J=7.9, 2.0 Гц, 1H), 2.82 (br. s., 3H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.88 (br. s., 2H), 1.79-1.60 (m, 4H), 1.51 (dquin, J=13.3, 6.7 Гц, 1H), 0.86 (d, J=6.9 Гц, 6H). MS(ES):  $m/z = 539 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.18<sup>k</sup>.

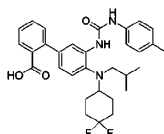
Пример 511. 4'-((4,4-Дифторциклогексил)(изобутил)амино)-3'-(3-(4-(трифторметокси)фенил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



Пример 511 получали, применяя методики, использованные для получения соединения примера 532. MS(ES):  $m/z = 606 [M+H]^+$  ВЭЖХ  $T_r$ : 2.39<sup>k</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.13 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.52 (d, J=9.4 Гц, 2H), 7.45 (d, J=4.0 Гц, 3H), 7.36 (dq, J=8.2, 4.0 Гц, 1H), 7.20 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.17 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.11 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 2.83 (br. s., 3H), 2.05 (d, J=6.4 Гц, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.79-1.58 (m, 4H), 1.50 (dquin, J=13.3, 6.7 Гц, 1H), 0.87 (d, J=6.4 Гц, 6H).

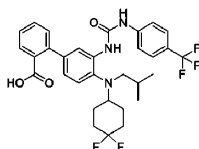
Пример 512. 4'-((4,4-Дифторциклогексил)(изобутил)амино)-3'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



Пример 512 получали, применяя методики, использованные для получения соединения Примера 532. MS(ES):  $m/z = 536 [M+H]^+$  ВЭЖХ  $T_r$ : 2.25<sup>k</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.16 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.38 (td, J=7.6, 1.2 Гц, 1H), 7.28 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.19-7.10 (m, 3H), 6.99 (dd, J=7.9, 2.0 Гц, 1H), 2.82-2.68 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.83-1.53 (m, 6H), 1.51-1.42 (m, 1H), 0.82 (d, J=6.4 Гц, 6H).

Пример 513. 4'-((4,4-Дифторциклогексил)(изобутил)амино)-3'-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

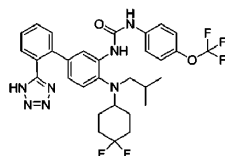


Пример 513 получали, применяя методики, использованные для получения соединения примера 532. MS(ES):  $m/z = 590 [M+H]^+$  ВЭЖХ  $T_r$ : 2.38<sup>k</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.12 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.67 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.44 (d, J=4.0 Гц, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.13 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 2.84 (br. s., 3H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.96 (d, J=8.9 Гц, 2H), 1.78-1.60 (m, 4H), 1.51 (dquin, J=13.3, 6.6 Гц, 1H), 0.88 (d, J=6.9 Гц, 6H).

Пример 514. 1-(4-((4,4-Дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевина

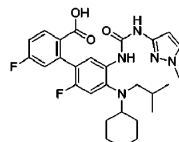




Пример 514 получали, применяя методики, использованные для получения соединения Примера 531. MS(ES):  $m/z = 630$   $[M+H]^+$  ВЭЖХ  $T_r$ : 2.35<sup>k</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.95 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.66 (d,  $J=7.4$  Гц, 1H), 7.57 (d,  $J=4.0$  Гц, 2H), 7.52 (d,  $J=8.9$  Гц, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.17 (d,  $J=8.9$  Гц, 2H), 6.99 (d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 6.55 (dd,  $J=7.9$ , 2.0 Гц, 1H), 2.77 (d,  $J=6.9$  Гц, 3H), 2.05 (br. s., 2H), 1.86 (br. s., 2H), 1.77-1.57 (m, 4H), 1.43 (dquin,  $J=13.3$ , 6.6 Гц, 1H), 0.84 (d,  $J=6.9$  Гц, 6H).

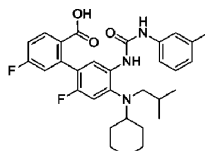
Пример 515. 4'-(Циклогексил(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



Пример 515 получали, используя методику, описанную для примера 522. MS(ES):  $m/z = 526$   $[M+H]^+$  ВЭЖХ  $T_r$ : 1.79<sup>k</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.86-11.94 (m, 1H), 9.65 (br. s., 1H), 8.08 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.91 (dd,  $J=8.9$ , 5.9 Гц, 1H), 7.55 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.34 (td,  $J=8.4$ , 2.5 Гц, 1H), 7.26 (dd,  $J=9.7$ , 2.7 Гц, 1H), 7.07 (d,  $J=11.9$  Гц, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 3.74 (s, 3H), 2.82 (br. s., 2H), 2.69-2.58 (m, 1H), 1.88 (d,  $J=11.4$  Гц, 2H), 1.69 (d,  $J=11.9$  Гц, 2H), 1.53 (d,  $J=10.9$  Гц, 1H), 1.41 (dquin,  $J=13.3$ , 6.7 Гц, 1H), 1.35-1.20 (m, 2H), 1.16-0.97 (m, 3H), 0.87 (d,  $J=6.4$  Гц, 6H).

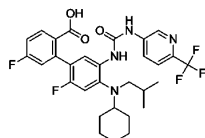
Пример 516. 4'-(Циклогексил(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(4-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



Пример 516 получали, используя методику, описанную для примера 522. MS(ES):  $m/z = 536$   $[M+H]^+$  ВЭЖХ  $T_r$ : 2.06<sup>k</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.02-7.96 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 3H), 7.12 (td,  $J=8.2$ , 2.5 Гц, 1H), 6.92 (d,  $J=5.9$  Гц, 1H), 6.86 (d,  $J=11.4$  Гц, 1H), 2.76 (d,  $J=6.9$  Гц, 2H), 2.60 (t,  $J=11.6$  Гц, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.73 (d,  $J=9.9$  Гц, 4H), 1.58 (d,  $J=11.9$  Гц, 1H), 1.51 (dquin,  $J=13.3$ , 6.7 Гц, 1H), 1.35-1.21 (m, 2H), 1.21-0.99 (m, 3H), 0.84 (d,  $J=6.4$  Гц, 6H).

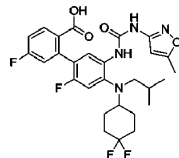
Пример 517. 4'-(Циклогексил(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



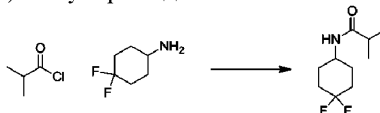
Пример 517 получали, используя методику, описанную для примера 522. MS(ES):  $m/z = 591$   $[M+H]^+$  ВЭЖХ  $T_r$ : 2.06<sup>k</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.64 (d,  $J=2.5$  Гц, 1H), 8.34 (dd,  $J=8.7$ , 2.2 Гц, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.67 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.18 (dd,  $J=9.4$ , 3.0 Гц, 1H), 7.13 (td,  $J=8.3$ , 2.7 Гц, 1H), 6.92 (d,  $J=11.4$  Гц, 1H), 2.84 (d,  $J=6.9$  Гц, 2H), 2.75-2.65 (m, 1H), 1.93 (d,  $J=11.4$  Гц, 2H), 1.78 (d,  $J=12.9$  Гц, 2H), 1.60 (d,  $J=11.9$  Гц, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.44-1.33 (m, 2H), 1.28-1.04 (m, 4H), 0.90 (d,  $J=6.4$  Гц, 6H).

Пример 518. 4'-(4,4-Дифторциклогексил(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(5-метилизоксазол-3-ил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



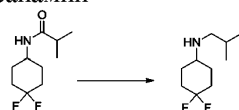
## 518 A. N-(4,4-дифторциклогексил)изобутирамид



Раствор 4,4-дифторциклогексанамина гидрохлорида (426.3 мг, 2.484 ммоль) в безводном метиленхлориде (15 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Затем добавляли триэтиламин (0.74 мл, 5.31 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем изобутирилхлорид (0.25 мл, 2.386 ммоль) добавляли по каплям с помощью шприца. Смесь перемешивали и оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры на протяжении ночи. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем экстрагировали четырьмя порциями метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывали 1 н. соляной кислотой и рассолом. Эту органическую фазу высушивали над сульфатом натрия. ЖХ/МС кислого водного слоя показала отсутствие продукта. Экстрагировали тремя порциями 5% MeOH/CHCl<sub>3</sub> ВЭЖХ водного слоя показала отсутствие продукта, и он отбраковывался. Метанольно-хлороформный экстракт промывали рассолом, и органический слой добавляли к первоначальному экстракту метиленхлорида. Объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением белого твердого вещества (513.9 мг).

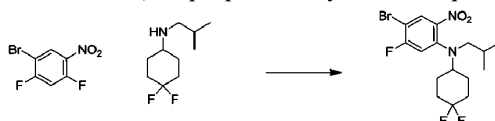
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.46-5.23 (m, 1H), 4.03-3.78 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 1H), 2.22-1.98 (m, 4H), 1.98-1.73 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H), 1.18 (d, J=7.0 Гц, 6H).

## 518 B. 4,4-Дифтор-N-изобутилциклогексанамина



К раствору N-(4,4-дифторциклогексил)изобутирамида (510 мг, 2.485 ммоль) в безводном THF (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли комплекс боран-THF (6 мл, 6.00 ммоль, 1 M раствор в THF) с помощью шприца. Перемешивание продолжали на протяжении ночи. Реакцию осторожно останавливали метанолом, после чего концентрировали под вакуумом с получением не совсем белого остатка (491.9 мг). Это вещество использовали в последующем преобразовании без дополнительной очистки.

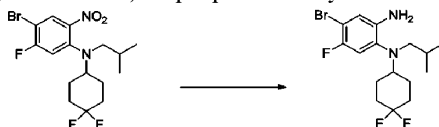
## 518 C. 4-Бром-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-фтор-N-изобутил-2-нитроанилин



К раствору 5-бром-2,4-дифторнитробензола (537 мг, 2.258 ммоль) в безводном NMP (1 мл) в атмосфере азота добавляли DIPEA (1.183 мл, 6.77 ммоль) с последующим добавлением 4,4-дифтор-N-изобутилциклогексанамина (475 мг, 2.484 ммоль) в NMP (2 мл). Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение трех дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли простым эфиром. Разбавленную реакционную смесь дважды промывали 1 н. соляной кислотой. Органический слой затем дважды промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем рассолом. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением темно-коричневого остатка (925.2 мг). Сырой продукт очищали на Isco CombiFlash System, используя 24 г колонку с силикагелем. Продукт элюировали градиентом 0-100% этилацетата в гексанах. Выпариванием соответствующих фракций получали целевой продукт в виде красно-оранжевого твердого вещества (682 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.04 (d, J=7.3 Гц, 1H), 6.95 (d, J=10.8 Гц, 1H), 3.13-2.95 (m, 1H), 2.87 (d, J=7.3 Гц, 2H), 2.16 (dd, J=11.0, 3.3 Гц, 2H), 1.99-1.75 (m, 5H), 1.75-1.63 (m, 2H), 0.92 (d, J=6.6 Гц, 6H). MS(ES): m/z = 409 [M+H]<sup>+</sup>.

## 518 D. 4-Бром-N1-(4,4-дифторциклогексил)-5-фтор-N1-изобутилбензол-1,2-диамин

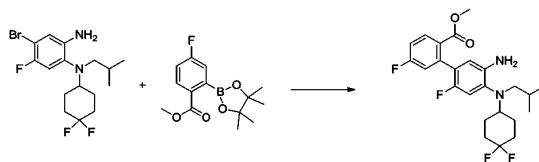


Раствор 4-бром-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-фтор-N-изобутил-2-нитроанилина (680 мг, 1.662 ммоль) в этаноле (6 мл) и воде (1.200 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Реакцию обрабатывали цинком (652 мг, 9.97 ммоль) и хлоридом аммония (533 мг, 9.97 ммоль). Реакцию затем перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь затем фильтровали через слой Celite, который затем тщательно прополаскивали хлороформом. Объединенные органические фильтраты концентрировали под вакуумом с получением темного остатка, который разделяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли, и органический слой концентрировали под вакуумом с получением темно-пурпурного маслянистого остатка (722.0 мг). Сырой продукт очищали на Isco CombiFlash System, используя 40 г колонку с силикагелем.

Продукт элюировали градиентом 0-100% этилацетата в гексанах. Выпариванием соответствующих фракций получали целевой продукт в виде пурпурного масла (308 мг).

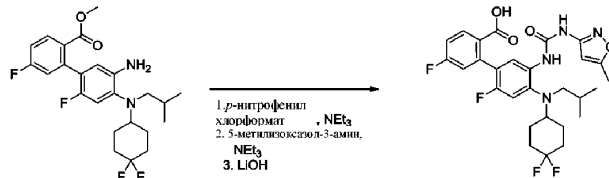
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.06 (d,  $J=10.6$  Гц, 1H), 6.93 (d,  $J=7.5$  Гц, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.95-2.64 (m, 3H), 1.91-1.68 (m, 4H), 1.58 (d,  $J=11.4$  Гц, 2H), 1.36 (dq,  $J=13.4, 6.7$  Гц, 1H), 0.81 (d,  $J=6.6$  Гц, 6H). MS(ES):  $m/z = 379$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

518E. Метил 5'-амино-4'-((4,4-дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2',5-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат



К перемешанному раствору 4-бром-N1-(4,4-дифторциклогексил)-5-фтор-N1-изобутилбензол-1,2-диамина (305 мг, 0.804 ммоль) в сухом диоксане (5 мл) добавляли метил 4-фтор-2-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (270 мг, 0.965 ммоль) и фосфат калия (512 мг, 2.413 ммоль). Реакцию продували аргоном в течение 15 мин и затем добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (118 мг, 0.161 ммоль). Реакцию продували аргоном в течение еще 5 мин. Реакцию герметично закрывали и нагревали до  $80^\circ\text{C}$  на протяжении ночи. Охлажденную реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления летучих веществ, после чего повторно растворяли в этилацетате. Смесь промывали последовательно водой, затем рассолом, после чего высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением темно-коричневого масла (928.9 мг). Сырой продукт очищали на Isco CombiFlash System, используя 40 г колонку с силикагелем. Продукт элюировали градиентом 0-50% этилацетата в гексанах. Выпариванием соответствующих фракций получали целевой продукт в виде масла (224.3 мг). MS(ES):  $m/z = 453$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

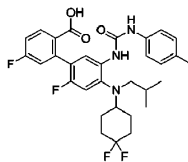
518. 4'-((4,4-Дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(5-метилизоксазол-3-ил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



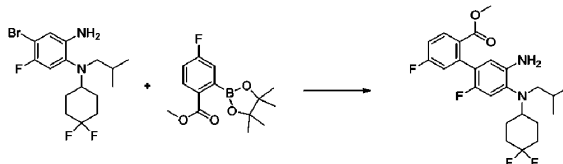
В реакционную вialsу загружали метил 5'-амино-4'-((4,4-дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2',5-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат (37 мг, 0.082 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2 мл). Добавляли 4-нитрофенилхлорформат (18.13 мг, 0.090 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0.23 мл, 1.650 ммоль). Через 40 мин добавляли 5-метилизоксазол-3-амин (64.2 мг, 0.654 ммоль) и реакцию нагревали до  $50^\circ\text{C}$ . Реакцию перемешивали на протяжении ночи. ЖХ/МС показала частичное превращение в продукт. Реакцию останавливали водой и затем дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали рассолом и затем концентрировали под вакуумом с получением золотисто-желтого остатка. Это вещество повторно подвергали реакционным условиям. Охлажденную реакцию останавливали водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом и концентрировали под вакуумом с получением желтого остатка (49 мг). ЖХ/МС согласуется с наличием целевого продукта. К гомогенной смеси метил 4'-((4,4-дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(5-метилизоксазол-3-ил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата (47.1 мг, 0.082 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2 мл), метаноле (2 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (19.56 мг, 0.817 ммоль). Смесь перемешивали в течение 21 ч. Реакцию концентрировали под вакуумом для удаления летучих веществ, затем обрабатывали 2 мл воды. Затем добавляли 1 н. соляную кислоту приблизительно до pH 4. Полученную в результате смесь дважды экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические экстракты промывали рассолом, затем концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Остаток повторно растворяли в 1.5 мл DMF и пропускали через шприцевой фильтр. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18,  $19 \times 150$  мм, размер частиц 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18,  $19 \times 10$  мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 15 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного выпаривания. Выход продукта составил 17.6 мг. MS(ES):  $m/z = 563$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  ВЭЖХ  $T_r$ : 1.88<sup>k</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.44 (br. s., 1H), 8.84 (br. s., 1H), 8.24-8.07 (m, 1H), 7.94-7.73 (m, 1H), 7.33 (t,  $J=8.2$  Гц, 1H), 7.24 (d,  $J=9.4$  Гц, 1H), 7.20 (d,  $J=11.4$  Гц, 1H), 6.38 (br. s., 1H), 2.88-2.76 (m, 2H), 2.35 (d,  $J=3.0$  Гц, 3H), 2.09-1.91 (m, 4H), 1.87-1.69 (m, 2H), 1.58 (q,  $J=12.2$  Гц, 2H), 1.44-1.31 (m, 1H), 0.89-0.82 (m, 6H).

Пример 519. 4'-((4,4-Дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

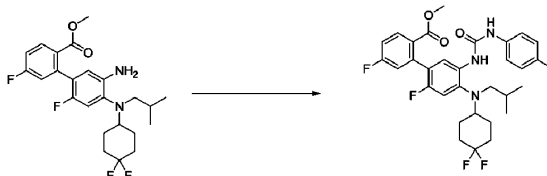


519А. Метил 5'-амино-4'-((4,4-дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2',5-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат



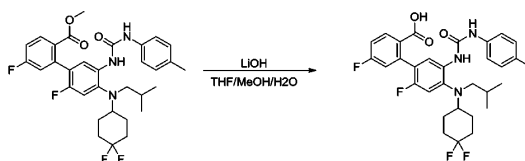
К перемешанному раствору 4-бром-N1-(4,4-дифторциклогексил)-5-фтор-N1-изобутилбензол-1,2-диамина (150 мг, 0.396 ммоль) в сухом диоксане (3 мл) добавляли метил 4-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (133 мг, 0.475 ммоль) с последующим добавлением фосфата калия (252 мг, 1.187 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин, после чего добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (57.9 мг, 0.079 ммоль). Реакционную смесь снова продували аргоном в течение еще 5 мин, затем реакцию оборудовали дистилляционной колонной Вигро и нагревали до  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона. После нагревания в течение 5 ч ЖХ/МС показала частичное превращение в продукт. Реакцию снова продували аргоном в течение 15 мин, после чего добавляли 62.5 мг боронатного реагента и 49 мг Pd катализатора. Аргон барботировали через реакционную смесь в течение 5 мин, после чего снова нагревали при  $80^\circ\text{C}$ . Реакцию перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Смесь промывали последовательно водой, затем рассолом. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением темно-коричневого масла (528.3 мг). Сырой продукт очищали на Isco CombiFlash System, используя 24 г колонку с силикагелем. Продукт элюировали градиентом 0-50% этилацетата в гексанах. Выпариванием соответствующих фракций получали целевой продукт (53 мг). MS(ES):  $m/z = 453 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

519В. Метил 4'-((4,4-дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат



К раствору метил 5'-амино-4'-((4,4-дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2',5-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата (52.8 мг, 0.117 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 1-изоцианато-4-метилбензол (21.75 мг, 0.163 ммоль). Смесь нагревали до  $50^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Через 2 ч нагревание прекращали и реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию разделяли между водой и этилацетатом. Слои разделяли, и водный слой еще дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали по одному разу водой и рассолом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением темно-коричневого остатка (106.6 мг). Сырой продукт очищали с помощью Isco CombiFlash System, используя 12 г колонку с силикагелем. Продукт элюировали градиентом 0-100% этилацетата в гексанах. Выпариванием соответствующих фракций получали целевой продукт в виде бесцветного стекла (56 мг). MS(ES):  $m/z = 586 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

519. 4'-((4,4-Дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

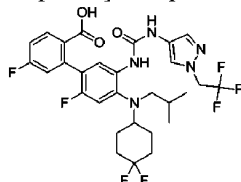


К гомогенной смеси метил 4'-((4,4-дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата (56.0 мг, 0.096 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1 мл), метаноле (1 мл) и воде (0.5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли гидроксид лития (22.90 мг, 0.956 ммоль). Реакцию перемешивали на протяжении ночи. Реакцию концентрировали под вакуумом для удаления летучих веществ, затем обрабатывали 2 мл воды. Затем добавляли соляную кислоту (1 н.) до достижения приблизительно pH 4. Полученную в результате смесь дважды экстрагиро-

вали этилацетатом, и объединенные органические экстракты промывали рассолом. Выпариванием затем получали стеклообразный остаток. Сырой продукт очищали на Isco CombiFlash System, используя 12 г колонку с силикагелем. Продукт элюировали градиентом 0-100% этилацетата в гексанах. Соответствующие фракции, содержащие пик целевого продукта, объединяли и концентрировали для удаления летучих веществ, затем лиофилизировали с получением белого твердого вещества (21.1 мг). MS(ES):  $m/z = 572$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 12.97<sup>g</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.79 (br. s., 1H), 9.45 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 8.00-7.87 (m, 2H), 7.46-7.32 (m, 3H), 7.25 (dd,  $J=9.6, 2.5$  Гц, 1H), 7.16 (d,  $J=11.4$  Гц, 1H), 7.10 (d,  $J=8.4$  Гц, 2H), 2.96-2.78 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.14-1.93 (m, 4H), 1.93-1.68 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.42 (dquin,  $J=13.2, 6.7$  Гц, 1H), 0.88 (d,  $J=6.6$  Гц, 6H).

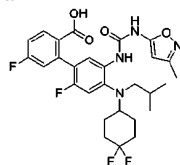
Пример 520. 4'-((4,4-Дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



Пример 520 получали, используя химические преобразования, описанные для примера 518. MS(ES):  $m/z = 630$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.13<sup>k</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.54 (br. s., 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01-7.88 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (td,  $J=8.5, 2.7$  Гц, 1H), 7.26 (dd,  $J=9.4, 2.5$  Гц, 1H), 7.18 (d,  $J=11.4$  Гц, 1H), 5.06 (q,  $J=9.2$  Гц, 2H), 2.88-2.78 (m, 3H), 2.14-1.92 (m, 4H), 1.91-1.71 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 2H), 1.38 (dquin,  $J=13.3, 6.6$  Гц, 1H), 0.86 (d,  $J=6.9$  Гц, 6H).

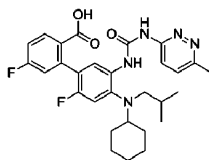
Пример 521. 4'-((4,4-дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



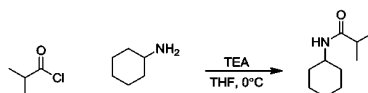
Пример 521 получали, используя химические преобразования, описанные для примера 518. MS(ES):  $m/z = 675$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.12<sup>k</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.29 (br. s., 1H), 8.28 (br. s., 1H), 8.09 (dd,  $J=8.2, 3.2$  Гц, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.27 (d,  $J=8.9$  Гц, 1H), 7.22 (d,  $J=11.4$  Гц, 1H), 2.82 (br. s., 3H), 2.16 (d,  $J=3.5$  Гц, 3H), 2.09-1.94 (m, 4H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 1H), 0.91-0.80 (m, 6H).

Пример 522. 4'-((Циклогексил)(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(6-метилпиридазин-3-ил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



522A. N-Циклогексилизобутирамид

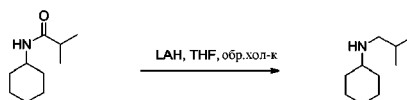


Раствор циклогексанамина (3.65 г, 36.8 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (30 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли триэтиламин (5.60 мл, 40.1 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем добавляли по каплям изобутирилхлорид (3.51 мл, 33.5 ммоль) с помощью шприца. Смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. Через три дня реакцию останавливали насыщенным раствором а натрия, затем экстрагировали четырьмя порциями метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывали 1 н. соляной кислотой и рассолом. Водный слой дополнительно экстрагировали тремя порциями 5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>. В водном слое не обнаружилось продукта и его затем отбраковывали. Органические экстракты объединяли с первоначальным органическим слоем и концентрировали под вакуумом с получением не совсем белого твердого вещества (5.43 г). Сырой продукт очищали на Isco CombiFlash System, используя 120 г колонку с силикагелем. Продукт элюировали градиентом 0-100% этилацетата в гексанах. Выпариванием соответствующих фракций получали целевой продукт в виде бесцветного твердого вещества (5.05 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  5.28 (br. s., 1H), 3.92-3.60 (m, 1H), 2.32 (spt,  $J=6.9$  Гц, 1H), 2.01-

1.86 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.51-1.33 (m, 2H), 1.17 (d,  $J=6.8$  Гц, 6H) (некоторые резонансы затемняются метилами изобутиловой группы).

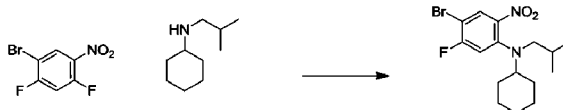
522B. N-Изобутилциклогексанамин



Алюмогидрид лития (48 мл, 48.0 ммоль, 1M в тетрагидрофуране) медленно добавляли к раствору N-циклогексизобутирамида (4 г, 23.63 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) в атмосфере азота. Полученный в результате раствор нагревали при 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли простым эфиром и охлаждали на ледяной бане до 0°C. К реакционной смеси медленно добавляли воду (2 мл) с последующим добавлением 15% водного гидроксида натрия (2 мл). Затем добавляли воду (6 мл) и реакционную смесь удаляли из ледяной бани и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, затем добавляли сульфат магния и смесь перемешивали в течение еще 15 мин. Смесь фильтровали через пористую стеклянную воронку для удаления солей. Фильтрат переносили в делительную воронку, где слои разделяли. Водный слой еще дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой, затем рассолом. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением масла (2.9573 г). Это вещество использовали без очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.52 (dt,  $J=3.6, 1.9$  Гц, 1H), 2.33 (d,  $J=6.8$  Гц, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.27-1.09 (m, 4H), 1.06-0.93 (m, 2H), 0.87 (d,  $J=6.6$  Гц, 6H).

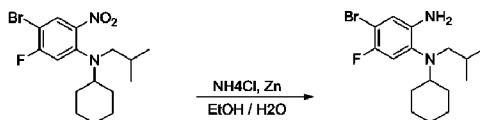
522C. 4-Бром-N-циклогексил-5-фтор-N-изобутил-2-нитроанилин



К раствору 5-бром-2,4-дифторнитробензола (1.806 г, 7.59 ммоль) в безводном NMP (3 мл) добавляли диизопропилэтиламин (3.98 мл, 22.77 ммоль) с последующим добавлением N-изобутилциклогексанамина (1.2964 г, 8.35 ммоль) в NMP (6 мл). Смесь нагревали при 110°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 19 ч реакцию оставляли охлаждаться до комнатной температуры, после чего разбавляли простым эфиром. Раствор простого эфира дважды промывали 1 н. соляной кислотой. Органический слой затем дважды промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем рассолом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением темного остатка (3.06 г). Сырой продукт очищали на Isco CombiFlash System, используя 80 г колонку с силикагелем. Продукт элюировали градиентом 0-100% этилацетата в гексанах. Выпариванием соответствующих фракций получали целевой продукт в виде красно-оранжевого твердого вещества (2.30 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7.99 (d,  $J=7.3$  Гц, 1H), 6.89 (d,  $J=11.0$  Гц, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.89 (d,  $J=7.3$  Гц, 2H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.71 (dt,  $J=13.5, 6.8$  Гц, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.34-1.18 (m, 2H), 1.16-1.02 (m, 1H), 0.92 (d,  $J=6.6$  Гц, 6H). MS(ES):  $m/z = 373$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

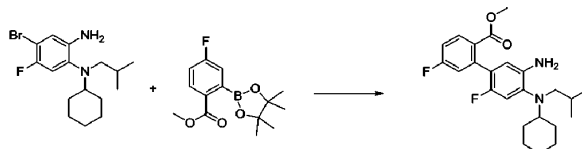
522D. 4-Бром-N1-циклогексил-5-фтор-N1-изобутилбензол-1,2-диамин



Раствор 4-бром-N-циклогексил-5-фтор-N-изобутил-2-нитроанилина (1.116 г, 2.99 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (4.00 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Затем добавляли цинк (3.91 г, 59.8 ммоль) и хлорид аммония (3.20 г, 59.8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, который затем тщательно прополаскивали хлороформом. Объединенные органические фильтраты концентрировали под вакуумом с получением воскообразного золотистого остатка (1.1283 г). Вещество суспендировали в хлороформе. Образец фильтровали, и фильтрат наносили на 40 г колонку Isco с силикагелем. Продукт элюировали 0-100% этилацетата в гексанах. Была достигнута только частичная очистка. Продукт, содержащий фракции, концентрировали. Частично очищенный продукт очищали с помощью Isco CombiFlash System, используя 40 г колонку с силикагелем. Продукт элюировали градиентом 0-50% этилацетата в гексанах. Выпариванием соответствующих фракций получали целевой продукт в виде золотистого масла (246 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.00 (d,  $J=10.8$  Гц, 1H), 7.11-6.96 (m, 1H), 6.91 (d,  $J=7.3$  Гц, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.89-2.67 (m, 2H), 2.60 (tt,  $J=11.7, 3.2$  Гц, 1H), 1.73 (br. s., 4H), 1.55 (d,  $J=9.9$  Гц, 1H), 1.44-1.28 (m, 3H), 1.16-0.95 (m, 3H), 0.80 (d,  $J=6.6$  Гц, 6H). MS(ES):  $m/z = 343$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 522Е. Метил 5'-амино-4'-(циклогексил(изобутил)амино)-2',5-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат



К перемешанному раствору 4-бром-N1-циклогексил-5-фтор-N1-изобутилбензол-1,2-диамина (246 мг, 0.717 ммоль) в сухом диоксане (5 мл) добавляли метил 4-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (241 мг, 0.860 ммоль) с последующим добавлением фосфата калия (456 мг, 2.150 ммоль). Реакцию продували аргоном в течение 15 мин. Добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (105 мг, 0.143 ммоль) и продувание аргоном продолжали в течение 5 мин. Реакцию затем нагревали до  $80^\circ\text{C}$ . Реакцию нагревали приблизительно в течение 24 ч. Охлажденную реакцию выпаривали, затем повторно суспендировали в этилацетате. Смесь промывали последовательно водой и затем рассолом, Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением темно-коричневого остатка (953.5 мг). Очистку проводили на CombiFlash System, используя 40 г колонку Isco с силикагелем. Колонку элюировали градиентом 0-100% этилацетата в гексанах. Так как была достигнута только частичная очистка, вещество очищали второй раз на Isco CombiFlash System, используя 24 г колонку с силикагелем. Продукт элюировали градиентом 0-50% этилацетата в гексанах. Выпариванием соответствующих фракций получали целевой продукт в виде масла (144.7 мг).

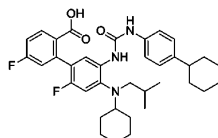
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.88 (dd,  $J=8.7$ , 6.1 Гц, 1H), 7.34 (td,  $J=8.5$ , 2.6 Гц, 1H), 7.28 (dd,  $J=9.9$ , 2.6 Гц, 1H), 6.87 (d,  $J=12.1$  Гц, 1H), 6.67 (d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.78 (br. s., 2H), 2.75-2.64 (m, 1H), 1.77 (t,  $J=11.1$  Гц, 4H), 1.58 (d,  $J=10.6$  Гц, 1H), 1.49 - 1.35 (m, 3H), 1.19-1.00 (m, 3H), 0.84 (d,  $J=6.6$  Гц, 6H).

522. 4'-(Циклогексил(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(6-метилпиридазин-3-ил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

Оставшаяся часть получения осуществлялась как в примере 518. MS(ES):  $m/z = 538 [\text{M}+\text{H}]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 1.82<sup>j</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.32 (br. s., 1H), 8.09 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.91 (dd,  $J=8.7$ , 6.2 Гц, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.51 (d,  $J=9.4$  Гц, 1H), 7.33 (td,  $J=8.4$ , 2.5 Гц, 1H), 7.26 (dd,  $J=9.7$ , 2.2 Гц, 1H), 7.11 (d,  $J=11.9$  Гц, 1H), 2.84 (d,  $J=6.4$  Гц, 2H), 2.69 (t,  $J=11.6$  Гц, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.67 (d,  $J=9.4$  Гц, 2H), 1.52 (br. s., 1H), 1.44 (dt,  $J=13.4$ , 6.7 Гц, 1H), 1.40-1.27 (m, 2H), 1.14-0.97 (m, 3H), 0.86 (d,  $J=6.4$  Гц, 6H).

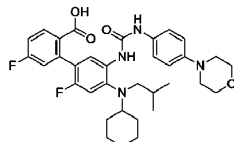
Пример 523. 4'-(Циклогексил(изобутил)амино)-5'-(3-(4-циклогексилфенил)уреидо)-2',5-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



Пример 523 получали, используя химические преобразования, описанные для примера 522. MS(ES):  $m/z = 604 [\text{M}+\text{H}]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.78<sup>k</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.41 (s, 1H), 7.97 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.91 (dd,  $J=8.7$ , 6.2 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.36 (d,  $J=8.9$  Гц, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H) (частично закрыт), 7.25 (dd,  $J=9.4$ , 2.5 Гц, 1H), 7.13 (d,  $J=8.4$  Гц, 2H), 7.07 (d,  $J=11.4$  Гц, 1H), 2.81 (d,  $J=5.9$  Гц, 2H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 1.87 (d,  $J=10.9$  Гц, 2H), 1.81-1.66 (m, 7 ч), 1.53 (d,  $J=11.4$  Гц, 1H), 1.46-1.17 (m, 8H), 1.16-0.95 (m, 3H).

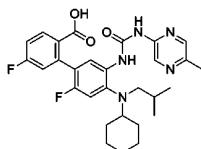
Пример 524. 4'-(Циклогексил(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(4-морфолинофенил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



Пример 524 получали, используя химические преобразования, описанные для примера 522. MS(ES):  $m/z = 607 [\text{M}+\text{H}]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.04<sup>k</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.23 (br. s., 1H), 8.00 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.91 (dd,  $J=8.9$ , 5.9 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.31 (d,  $J=8.9$  Гц, 2H), 7.25 (dd,  $J=9.7$ , 2.7 Гц, 1H), 7.07 (d,  $J=11.4$  Гц, 1H), 6.90 (d,  $J=8.9$  Гц, 2H), 3.79-3.69 (m, 4H), 3.08-3.00 (m, 4H), 2.79 (d,  $J=5.0$  Гц, 2H), 2.59 (t,  $J=11.4$  Гц, 1H), 1.84 (d,  $J=9.9$  Гц, 2H), 1.71 (d,  $J=12.4$  Гц, 2H), 1.53 (d,  $J=11.4$  Гц, 1H), 1.39 (dq,  $J=13.3$ , 6.6 Гц, 1H), 1.32-1.19 (m, 2H), 1.16 - 0.95 (m, 3H), 0.85 (d,  $J=6.4$  Гц, 6H).

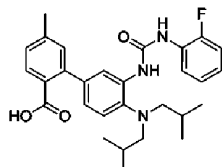
Пример 525. 4'-(Циклогексил(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(5-метилпиразин-2-ил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



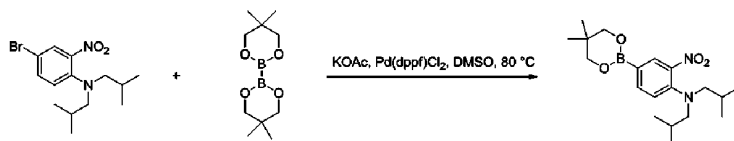
Пример 525 получали, используя химические преобразования, описанные для примера 522. MS(ES):  $m/z = 538 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.28<sup>k</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.24 (s, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.35 (td,  $J=8.4, 2.5$  Гц, 1H), 7.29 (dd,  $J=9.7, 2.7$  Гц, 1H), 7.13 (d,  $J=11.4$  Гц, 1H), 2.86 (d,  $J=5.4$  Гц, 2H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.87 (d,  $J=10.9$  Гц, 2H), 1.67 (d,  $J=12.4$  Гц, 2H), 1.52 (d,  $J=10.9$  Гц, 1H), 1.43 (dquin,  $J=13.4, 6.7$  Гц, 1H), 1.37-1.25 (m, 2H), 1.13-0.96 (m, 3H), 0.87 (d,  $J=6.4$  Гц, 6H).

Пример 526. 4'-(Диизобутиламино)-3'-(3-(2-фторфенил)уреидо)-5-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



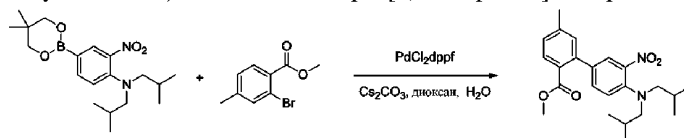
526A. 4-(5,5-Диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-N,N-диизобутил-2-нитроанилин



4-Бром-N,N-диизобутил-2-нитроанилин (20 г, 60.7 ммоль) (1A), 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборинан) (15.09 г, 66.8 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукт (1.111 г, 1.519 ммоль) и ацетат калия (17.89 г, 182 ммоль) объединяли в круглодонной колбе. Добавляли диметилсульфоксид (200 мл) и колбу откачивали и снова заполняли азотом 3 раза. Реакцию затем нагревали при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разделяли пополам и пропускали через две короткие пробки силикагеля. Силикагель прополаскивали гексаном/этилацетатом (4:1) (3 × 100 мл). После удаления растворителя сырой продукт очищали на 750 г RediSep колонке с силикагелем, применяя градиент 0-10% этилацетата в гексанах. 4-(5,5-Диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-N,N-диизобутил-2-нитроанилин (22.17 г) получали в виде желто-оранжевого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8.15 (d,  $J=1.5$  Гц, 1H), 7.75 (dd,  $J=8.4, 1.5$  Гц, 1H), 7.06 (d,  $J=8.6$  Гц, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.09-2.89 (m, 4H), 1.95 (dquin,  $J=13.5, 6.8$  Гц, 2H), 1.03 (s, 6H), 0.85 (d,  $J=6.6$  Гц, 12H).

526B. Метил 4'-(диизобутиламино)-5-метил-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат

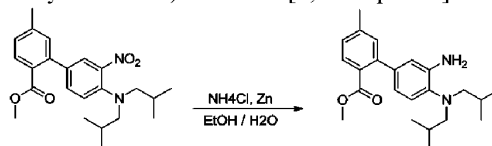


В 20 мл виалу загружали 4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-N,N-диизобутил-2-нитроанилин (300 мг, 0.828 ммоль), метил 2-бром-4-метилбензоат (158 мг, 0.690 ммоль) и карбонат цезия (675 мг, 2.070 ммоль). Виалу герметично закрывали, откачивали и снова заполняли аргоном (x3). Затем добавляли смесь диоксан-вода (3:1, 3.0 мл), и смесь снова продували аргоном. Добавляли аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (56.4 мг, 0.069 ммоль), и реакционную виалу затем герметично закрывали и нагревали при 100°C. Реакцию нагревали в течение приблизительно 5 часов. Охлажденную реакцию переносили в делительную воронку и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой. Слои разделяли, и водный слой еще дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой, затем рассолом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением темно-коричневого остатка (637 мг). Сырой продукт очищали с помощью Isco CombiFlash System, используя 12 г колонку с силикагелем. Продукт элюировали градиентом 0-100% этилацетата в гексанах. Выпариванием соответствующих фракций получали целевой продукт в виде вязкого оранжево-красного масла (292.5 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7.82 (d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 7.73 (d,  $J=2.2$  Гц, 1H), 7.33 (dd,  $J=8.6, 2.2$  Гц, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.15 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.00 (d,  $J=7.0$  Гц, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 2H), 0.90 (d,  $J=6.6$  Гц, 12H).



## 526С. Метил 3'-амино-4'-(диизобутиламино)-5-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат



К раствору метил 4'-(диизобутиламино)-5-метил-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата (275 мг, 0.690 ммоль) в этаноле (3.5 мл) и воде (0.5 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли цинк (271 мг, 4.14 ммоль) и хлорид аммония (221 мг, 4.14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем помещали в холодильник на протяжении ночи. Реакцию фильтровали через слой Celite, который затем тщательно прополаскивали хлороформом. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением маслянистого остатка (313.3 мг). Сырой продукт очищали с помощью Isco CombiFlash System, используя 12 г колонку с силикагелем. Продукт элюировали градиентом 0-100% этилацетата в гексанах. Выпариванием соответствующих фракций получали целевой продукт в виде янтарного масла (150.1 мг).

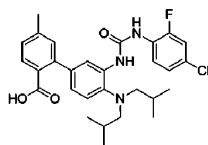
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.69 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.23 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.08 (d, J=7.9 Гц, 1H), 6.72 (d, J=2.0 Гц, 1H), 6.65 (dd, J=8.0, 2.1 Гц, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.68 (d, J=7.3 Гц, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.82 (dquin, J=13.5, 6.8 Гц, 2H), 0.96 (d, J=6.6 Гц, 12H).

526. 4'-(Диизобутиламино)-3'-(3-(2-фторфенил)уреидо)-5-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

Остальная часть получения осуществлялась как в примере 519. MS(ES): m/z = 492 [M+H]<sup>+</sup>, ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 2.11<sup>k</sup>.

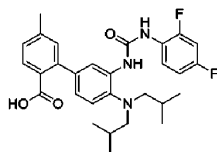
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.38 (br. s., 1H), 8.16 (d, J=4.0 Гц, 1H), 8.05-7.94 (m, 1H), 7.90 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.58 (dd, J=7.4, 4.5 Гц, 1H), 7.30-7.09 (m, 5H), 7.08-6.99 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 1H), 2.73 (d, J=2.0 Гц, 4H), 2.38 (d, J=3.5 Гц, 3H), 1.79-1.64 (m, 2H), 0.96-0.81 (m, 12H).

Пример 527. 3'-(3-(4-Хлор-2-фторфенил)уреидо)-4'-(диизобутиламино)-5-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



Пример 527 получали, используя способы, описанные для примера 526. MS(ES): m/z = 526 [M+H]<sup>+</sup>, ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 2.20<sup>k</sup>.

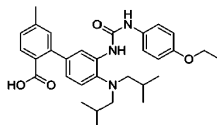
Пример 528. 3'-(3-(2,4-Дифторфенил)уреидо)-4'-(диизобутиламино)-5-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



Пример 528 получали, используя способы, описанные для примера 526. MS(ES): m/z = 510 [M+H]<sup>+</sup>, ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 2.16<sup>k</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7.94 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.78 (td, J=8.9, 5.9 Гц, 1H), 7.66 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.02 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 6.95-6.79 (m, 2H), 2.70 (d, J=7.4 Гц, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.78 (dquin, J=13.4, 6.7 Гц, 2H), 0.91 (d, J=6.4 Гц, 12H).

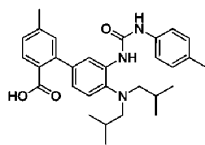
Пример 529. 4'-(Диизобутиламино)-3'-(3-(4-этоксифенил)уреидо)-5-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



Пример 529 получали, используя способы, описанные для примера 526. MS(ES): m/z = 518 [M+H]<sup>+</sup>, ВЭЖХ T<sub>r</sub>: 2.14<sup>k</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8.02 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.68 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.15 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.98 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 6.89-6.80 (m, 2H), 4.02 (q, J=6.9 Гц, 2H), 2.64 (d, J=6.9 Гц, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.72 (dquin, J=13.5, 6.7 Гц, 2H), 1.40 (t, J=6.9 Гц, 3H), 0.86 (d, J=6.4 Гц, 12H).

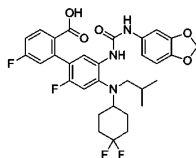
Пример 530. 4'-(Диизобутиламино)-5-метил-3'-(3-(p-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



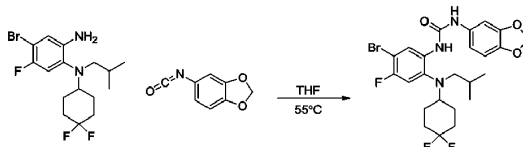
Пример 530 получали, используя способы, описанные для примера 526. MS(ES):  $m/z = 488 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_R$ : 2.16<sup>k</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.39 (s, 1H), 8.00 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58 (d,  $J=7.4$  Гц, 1H), 7.36 (d,  $J=8.4$  Гц, 2H), 7.22 (dd,  $J=7.7, 3.7$  Гц, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d,  $J=8.4$  Гц, 2H), 6.90 (dd,  $J=7.9, 2.0$  Гц, 1H), 2.71 (d,  $J=6.9$  Гц, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (dquin,  $J=13.3, 6.6$  Гц, 2H), 0.88 (d,  $J=6.4$  Гц, 12H).

Пример 531. 5'-(3-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)уреидо)-4'-((4,4-дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2',5-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

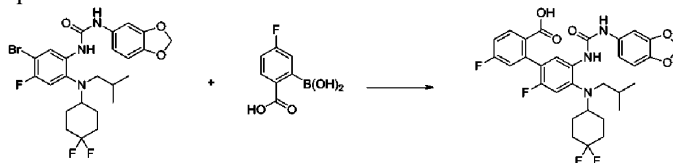


531A. 1-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(5-бром-2-((4,4-дифторциклогексил)(изобутил)амино)-4-фторфенил)мочевина



К раствору 4-бром-N1-(4,4-дифторциклогексил)-5-фтор-N1-изобутилбензол-1,2-диамина (60 мг, 0.158 ммоль) (Промежуточное соединение 518D) в безводном тетрагидрофуране (1 мл) добавляли 3,4-(метилendioкси)фенилизотиоанат (43.9 мг, 0.269 ммоль). Пробирку герметично закрывали, и полученную в результате смесь нагревали при 50°C в течение 0.5 ч и затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре на протяжении ночи. Сырой продукт очищали на Isco CombiFlash System, используя 24 г колонку с силикагелем. Продукт элюировали градиентом 0-50% этилацетата в гексанах. Выпариванием соответствующих фракций получали целевой продукт в виде стекла (71.2 мг). MS(ES):  $m/z = 542 [M+H]^+$ .

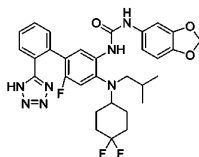
531. 5'-(3-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)уреидо)-4'-((4,4-дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2',5-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



К перемешанному раствору 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(5-бром-2-((4,4-дифторциклогексил)(изобутил)амино)-4-фторфенил)мочевины (35.6 мг, 0.066 ммоль) в продутом аргоном диметилформамиде (1 мл) добавляли 2-бороно-4-фторбензойную кислоту (24.14 мг, 0.131 ммоль) с последующим добавлением карбоната калия (0.219 мл, 0.328 ммоль, 1.5 М водная). Реакцию продували аргоном в течение 15 мин и затем добавляли Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (7.58 мг, 6.56 мкмоль). Продувание аргоном продолжали в течение еще 5 мин. Вials затем закрывали и нагревали до 100°C. Реакцию нагревали в течение 2.25 ч, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакцию обрабатывали по каплям добавлением ледяной уксусной кислоты до приблизительно pH 4, затем разбавляли 1.5 мл диметилформамида. Реакцию фильтровали через Acrodisc (13 мм шприцевой фильтр с 0.45 мкм нейлоновой мембраной) шприцевой фильтр. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 150 мм, размер частиц 5 мкм; пред колонка: Waters XBridge C18, 19 x 10 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-100% В на протяжении 15 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центростремительного выпаривания с получением целевого продукта (7.2 мг). MS(ES):  $m/z = 602 [M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_R$ : 2.18<sup>k</sup>.

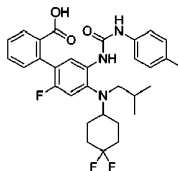
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.05 (d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.19-7.06 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.89 (d,  $J=11.4$  Гц, 1H), 6.79-6.74 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 2.75 (d,  $J=6.4$  Гц, 3H), 2.04 (br. s., 2H), 1.82-1.58 (m, 6H), 1.55-1.43 (m, 1H), 0.84 (d,  $J=6.4$  Гц, 6H).

Пример 532. 1-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(4-((4,4-дифторциклогексил)(изобутил)амино)-6-фтор-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина



Пример 532 получали, используя методику, показанную для примера 531. MS(ES):  $m/z$  = 608  $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.07<sup>k</sup>.

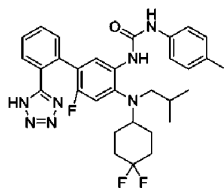
Пример 533. 4'-((4,4-Дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2'-фтор-5'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



Пример 533 получали, используя методику, показанную для примера 531. MS(ES):  $m/z$  = 554  $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.26<sup>k</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.93 (d,  $J$ =7.9 Гц, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.28 (d,  $J$ =8.4 Гц, 2H), 7.14 (d,  $J$ =8.4 Гц, 2H), 6.88 (d,  $J$ =10.9 Гц, 1H), 2.75 (d,  $J$ =5.9 Гц, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.81-1.56 (m, 6H), 1.50 (dquin,  $J$ =13.4, 6.7 Гц, 1H), 0.85 (d,  $J$ =6.4 Гц, 6H).

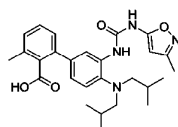
Пример 534. 1-(4'-((4,4-Дифторциклогексил)(изобутил)амино)-6-фтор-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(*p*-толил)мочевина



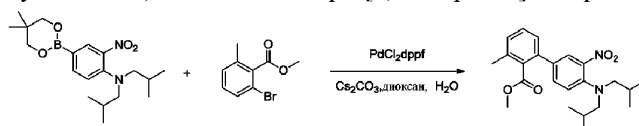
Пример 534 получали, используя методику, показанную для примера 531. MS(ES):  $m/z$  = 578  $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.23<sup>k</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.86 (d,  $J$ =7.9 Гц, 1H), 7.79 (d,  $J$ =7.4 Гц, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.30 (d,  $J$ =7.9 Гц, 2H), 7.14 (d,  $J$ =8.4 Гц, 2H), 6.74 (d,  $J$ =11.4 Гц, 1H), 2.83-2.68 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.81-1.57 (m, 6H), 1.46 (dquin,  $J$ =13.4, 6.7 Гц, 1H), 0.84 (d,  $J$ =6.4 Гц, 6H).

Пример 535. 4'-(Диизобутиламино)-3-метил-3'-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



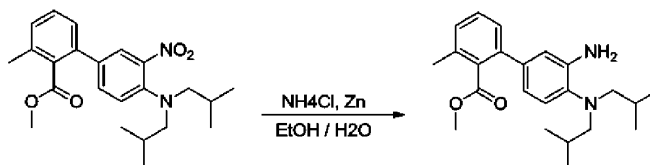
535A. Метил 4'-(диизобутиламино)-3-метил-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат



В сцинтилляционную вialу загружали 4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-N,N-диизобутил-2-нитроанилин (300 мг, 0.828 ммоль) (Промежуточное соединение 526A) и метил 2-бром-6-метилбензоат (158 мг, 0.690 ммоль). Затем добавляли диоксан (3.00 мл) и воду (1 мл). К этой смеси добавляли карбонат цезия (675 мг, 2.070 ммоль), и полученную в результате смесь продували аргоном в течение 15-20 мин. К реакционной смеси затем добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукт (56.4 мг, 0.069 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном еще в течение 5 мин, затем вialу герметично закрывали и нагревали до 100°C. После перемешивания на протяжении ночи охлажденную реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли, и водный слой еще дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой и затем рассолом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением темно-коричневого масла (428.0 мг). Сырой продукт очищали с помощью Isco CombiFlash System, используя 24 г колонку с силикагелем. Продукт элюировали градиентом 0-100% этилацетата в гексанах. Выпариванием соответствующих фракций получали целевой продукт в виде оранжевого масла (244.2 мг).

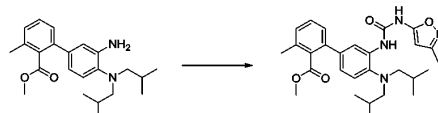
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7.78 (d,  $J$ =2.4 Гц, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.24 (dd,  $J$ =7.4, 5.0 Гц, 2H), 7.15 (d,  $J$ =8.6 Гц, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.99 (d,  $J$ =7.3 Гц, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.97 (dquin,  $J$ =13.5, 6.8 Гц, 2H), 0.89 (d,  $J$ =6.6 Гц, 12H).

## 535В. Метил 3'-амино-4'-(диизобутиламино)-3-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат



К раствору метил 4'-(диизобутиламино)-3-метил-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата (230.9 мг, 0.579 ммоль) в этаноле (4.90 мл) и воде (0.7 мл) в атмосфере азота добавляли хлорид аммония (310 мг, 5.79 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли цинк (379 мг, 5.79 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 2 ч. Реакцию разбавляли метилхлоридом и фильтровали через слой Celite. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением маслянистого остатка (206.7 мг). MS(ES):  $m/z = 369$   $[M+H]^+$ .

535С. Метил 4'-(диизобутиламино)-3-метил-3'-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат



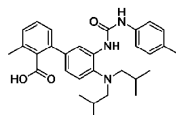
Раствор метил 3'-амино-4'-(диизобутиламино)-3-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата (34.4 мг, 0.093 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2 мл) обрабатывали 4-нитрофенил хлорформатом (20.70 мг, 0.103 ммоль). Смесь перемешивали в течение приблизительно 2 ч. Добавляли 5-амино-3-метилизоксазол (73.3 мг, 0.747 ммоль) и триэтиламин (0.23 мл, 1.650 ммоль) и реакцию нагревали до 50°C. После перемешивания на протяжении ночи реакцию разделяли между водой и этилацетатом. Слои разделяли и водный слой затем дважды экстрагировали этилацетатом. Эти объединенные органические экстракты промывали рассолом. Органический слой затем концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали на Isco CombiFlash System, используя 12 г колонку с силикагелем. Продукт элюировали градиентом 0-100% этилацетата в гексанах. Выпариванием соответствующих фракций получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (14.8 мг). MS(ES):  $m/z = 493$   $[M+H]^+$ .

535. 4'-(Диизобутиламино)-3-метил-3'-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



К гомогенной смеси метил 4'-(диизобутиламино)-3-метил-3'-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата (14.8 мг, 0.030 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл), метаноле (1 мл) и воде (0.5 мл) добавляли гидроксид лития (7.20 мг, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дня. Добавляли еще гидроксид лития (7.20 мг, 0.300 ммоль) и воду (0.5 мл). Реакцию перемешивали в течение 3 дней, затем температуру повышали до 40°C. Через приблизительно 5 ч добавляли раствор гидроксида натрия (0.060 мл, 0.300 ммоль, 5 М) и реакцию нагревали при 50°C. Через 4 ч реакцию оставляли охлаждаться до комнатной температуры. На следующее утро реакцию нагревали до 70°C и перемешивали в течение 5 дней. Реакцию оставляли стоять в течение 16 дней, после чего анализ ЖХ/МС показал присутствие некоторого количества целевого продукта. Реакционную смесь обрабатывали ледяной уксусной кислотой до приблизительно pH 4. Подкисленную реакционную смесь разбавляли 1.5 мл диметилформамида, после чего фильтровали через Acrodisc (13 мм шприцевой фильтр с 0.45 мкм нейлоновой мембраной) шприцевой фильтр. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 150 мм, размер частиц 5 мкм; пред колонка: Waters XBridge C18, 19 × 10 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 15 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного выпаривания с получением 0.8 мг целевого продукта. MS(ES):  $m/z = 479$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ Т<sub>r</sub>: 1.74<sup>k</sup>.

Пример 536. 4'-(Диизобутиламино)-3-метил-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

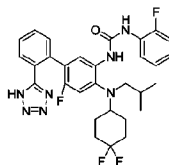


К раствору 4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-N1,N1-диизобутилбензол-1,2-диамина (80 мг, 0.241 ммоль) (Промежуточное соединение 4В) в безводном тетрагидрофуране (2.5 мл) добавляли 1-

изоцианато-4-метилбензол (54.5 мг, 0.409 ммоль). Пробирку герметично закрывали, и полученную в результате смесь перемешивали при 50°C. Реакцию нагревали на протяжении ночи. Реакцию затем охлаждали, и сырой продукт очищали на Isco CombiFlash System, используя 12 г колонку с силикагелем. Продукт элюировали градиентом 0-100% этилацетата в гексанах. Выпариванием соответствующих фракций получали целевой продукт, который высушивали под вакуумом на протяжении ночи (107.4 мг). ЖХ/МС показала присутствие бороновой кислоты (MS(ES):  $m/z = 479$   $[M+H]^+$ ). Порцию этого вещества 1-(2-(диизобутиламино)-5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)фенил)-3-(*p*-толил)мочевина (26.8 мг, 0.058 ммоль) растворяли в продутом аргоном диметилформамиде (1 мл). Добавляли 2-бром-6-метилбензойную кислоту (24.76 мг, 0.115 ммоль) с последующим добавлением карбоната калия (0.192 мл, 0.288 ммоль, 1.5 М водный). Продолжали продувание аргоном в течение 15 мин, затем добавляли  $Pd(Ph_3P)_4$  (6.65 мг, 5.76 мкмоль). Реакцию продували аргоном в течение 5 мин, закрывали и нагревали до 100°C. Реакцию нагревали в течение 4 ч и затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакцию обрабатывали по каплям добавлением ледяной уксусной кислоты до приблизительно pH 4, затем разбавляли диметилформамидом (1.5 мл). Реакцию пропускали через Acrodisc (13 мм шприцевой фильтр с 0.45 мкм нейлоновой мембраной) шприцевой фильтр. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XB ridge C18, 19 × 250 мм, размер частиц 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19 × 10 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-100% B на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного выпаривания с получением 0.8 мг целевого продукта. MS(ES):  $m/z = 488$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.13<sup>k</sup>.

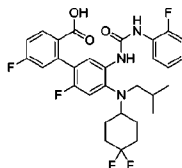
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 3H), 2.65 (d, J=7.4 Гц, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.73 (dq<sub>quin</sub>, J=13.4, 6.7 Гц, 2H), 0.87 (d, J=6.4 Гц, 12H).

Пример 537. 1-(4-((4,4-Дифторциклогексил)(изобутил)амино)-6-фтор-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина



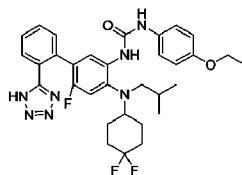
Пример 537 получали, используя способы, описанные для примера 531. MS(ES):  $m/z = 582$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 2.18<sup>k</sup>.

Пример 538. 4'-((4,4-Дифторциклогексил)(изобутил)амино)-2',5-дифтор-5'-(3-(2-фторфенил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



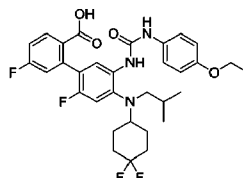
Пример 538 получали, используя способы, описанные для примера 531. MS(ES):  $m/z = 576$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 1.93<sup>k</sup>.

Пример 539. 1-(4-((4,4-Дифторциклогексил)(изобутил)амино)-6-фтор-2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-этоксифенил)мочевина



Пример 539 получали, используя способы, описанные для примера 531. MS(ES):  $m/z = 608$   $[M+H]^+$ , ВЭЖХ  $T_r$ : 1.88<sup>k</sup>.

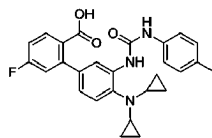
Пример 540. 4'-((4,4-Дифторциклогексил)(изобутил)амино)-5'-(3-(4-этоксифенил)уреидо)-2',5-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



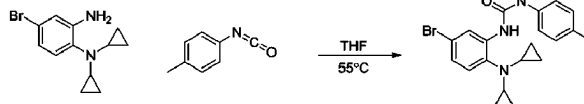
Пример 540 получали, используя способы, описанные для примера 531. MS(ES):  $m/z = 602$   $[M+H]^+$ ,

ВЭЖХ  $T_r$ : 1.96<sup>k</sup>.

Пример 541. 4'-(Дициклопропиламино)-5-фтор-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

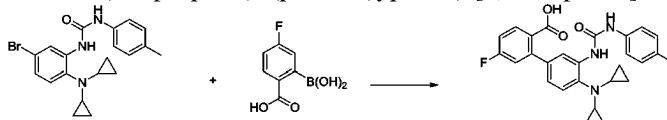


541А. 1-(5-Бром-2-(дициклопропиламино)фенил)-3-(*p*-толил)мочевина



К раствору 4-бром-N1,N1-дициклопропилбензол-1,2-диамина (30 мг, 0.112 ммоль) (Промежуточное соединение 509В) в безводном тетрагидрофуране (1 мл) в герметичной пробирке добавляли 1-изоцианато-4-метилбензол (0.024 мл, 0.191 ммоль). Пробирку герметично закрывали, и полученную в результате смесь нагревали при 50°C. Реакцию нагревали в течение приблизительно 1.5 ч. Реакцию останавливали водой, затем разделяли между этилацетатом и рассолом. Слои разделяли и водный слой еще дважды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли и концентрировали под вакуумом с получением рыжевато-коричневого твердого вещества (60.8 мг). ЖХ/МС подтвердила присутствие целевого продукта и N,N'-дитолилмочевины. Это вещество сразу использовали в следующем преобразовании.

541. 4'-(Дициклопропиламино)-5-фтор-3'-(3-(*p*-толил)уреидо)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота

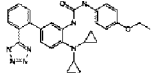
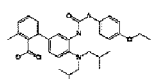


К перемешанному раствору 1-(5-бром-2-(дициклопропиламино)фенил)-3-(*p*-толил)мочевины (22.5 мг, 0.056 ммоль) в продутном аргоном диметилформамиде (1 мл) добавляли 2-бороно-4-фторбензойную кислоту (20.68 мг, 0.112 ммоль) с последующим добавлением водного раствора карбоната калия (0.187 мл, 0.281 ммоль, 1.5 М). Реакцию продували аргоном в течение 15 мин, затем добавляли Pd(PH<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (6.49 мг, 5.62 мкмоль). Продувание аргоном продолжали в течение еще 5 мин, затем вials закрывали и нагревали до 100°C. Продолжали нагревание в течение 6 ч, затем реакцию оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Через 3 дня реакцию обрабатывали по каплям добавлением ледяной уксусной кислоты до приблизительно pH 4. Реакцию затем разбавляли 1.5 мл диметилформамида и фильтровали через Acrodisc (13 мм шприцевой фильтр с 0.45 мкм нейлоновой мембраной) шприцевой фильтр. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 250 мм, размер частиц 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19 × 10 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного выпаривания. Выход продукта составил 3.3 мг. MS(ES):  $m/z$  = 460 [M+H]<sup>+</sup>, ВЭЖХ  $T_r$ : 2.17<sup>k</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8.11 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.80 (dd, J=8.4, 5.9 Гц, 1H), 7.27 (dd, J=7.9, 3.0 Гц, 3H), 7.16 (dd, J=9.9, 2.5 Гц, 1H), 7.13 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.07 (td, J=8.4, 2.5 Гц, 1H), 7.01 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 0.49 (d, J=5.9 Гц, 4H), 0.39 (br. s., 4H).

Используя описанные здесь способы, получали следующие дополнительные соединения по изобретению.

Пример No.	Соединение	ВЭЖХ $T_r$	(M+H) <sup>+</sup>
542			
543		2.14 <sup>k</sup>	490

544		2.04 <sup>k</sup>	496
545		2.15 <sup>k</sup>	518

#### Оценка биологической активности

Иллюстративные соединения испытывали на их способность ингибировать активность IDO. Методика эксперимента и результаты представлены ниже.

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

Человеческие клетки IDO1/HEK293 высевали в количестве 10,000 клеток на 50 мкл лунку на среде RPMI/ без фенола красного, содержащую 10% FBS, в 384-луночном планшете для тканевых культур с чёрными стенками и прозрачным дном (Matrix Technologies LLC). Затем в каждую лунку добавляли 125 нл раствора с определённой концентрацией соединения, используя автоматизированную систему дозирования жидкостей ECHO. Клетки инкубировали в течение 20 ч при температуре в термостате 37°C с 5% CO<sub>2</sub>. Обработку соединениями останавливали путем добавления трихлоруксусной кислоты (Sigma-Aldrich) до конечной концентрации 0.2%. Культуральный планшет дополнительно инкубировали при 50°C в течение 30 мин. В новом 384-луночном планшете с прозрачным дном смешивали равный объём супернатанта (20 мкл) и 0.2% (вес/об.) реагента Эрлиха (4-диметиламинобензальдегид, Sigma-Aldrich) в ледяной уксусной кислоте. Этот планшет затем инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Поглощение считывали при длине волны 490 нм на планшет-ридере Envision. Величины IC<sub>50</sub> соединений рассчитывали, используя значения 500 нМ при эталонной стандартной обработке как сто процентов ингибирования, и значения в отсутствие соединений, но с обработкой DMSO, как ноль процентов ингибирования.

Реагенты: Клетки Hela (ATCC, CCL-2)

IFN $\gamma$  (R&D, 28-IF-100)-ресуспендировали из расчета 10 мкг/мл в PBS с 0.1% BSA;

30% TCA;

Реагент Эрлиха (2% мас./об. п-диметиламинобензальдегид в ледяной уксусной кислоте);

Клетки Титр 96 Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay, MTS (Promega, Cat #G5430).

#### Клеточные линии и условия культивирования

Линии раковых клеток Hela получали от American Type Culture Collection. Клетки выдерживали в среде RPMI1640, не содержащей фенола красного, с высоким содержанием глюкозы и L-глутамина (Invitrogen), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS; Invitrogen). Клеточные культуры инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и влажности 100%.

#### Обработка клеток и анализ на кинуренин

Клетки Hela высевали на 96-луночные планшеты (40,000 клеток на лунку) и оставляли для адгезии в течение 5-6 ч. Клетки затем обрабатывали растворителем (DMSO) или ингибитором IDO при максимальной дозе 30 мкМ (3-кратное разбавление вплоть до 1.5 нМ). Человеческий рекомбинантный IFN- $\gamma$  (R&D, 28-IF-100) с конечной концентрацией 100 нг/мл немедленно добавляли к клеткам, чтобы стимулировать экспрессию IDO.

Обработанные клетки затем инкубировали в течение 20 ч при 37°C. В конце инкубирования через 20 ч реакцию останавливали добавлением 30% ТСА в каждую лунку. Планшеты инкубировали в течение 30 мин при 50°C, чтобы гидролизовать N-формилкинуренин до кинуренина. Клетки центрифугировали в течение 10 мин при 2400 оборотах в минуту. 100 мкл супернатантов переносили в новые 96-луночные планшеты с плоским дном и смешивали со 100 мкл реагента Эрлиха. Полученный раствор инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Поглощение при 490 нм считывали с помощью Spectra Max 384 (Molecular Devices).

Результаты анализов IDO приведены в таблице ниже.

Пример No.	HEK человек. IDO-1 (IC50, мкМ)	Hela Кинуренин (IC50, мкМ)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, мкМ)
1	3.31E-03	1.37E-03	3.45E-03
2		0.02	0.09

3		0.01	0.06
4			0.08
5			4.05E-03
6			6.47E-03
7			0.02
8			0.18
9			0.35
10			0.10
11			0.25
12			0.22
13	0.06		0.03
14	0.10		0.08
15			0.09
16	0.02		0.01
17			0.27
18			0.63
19	0.04		0.02
20			0.13
21			0.15
22			0.03
23			0.45
24			0.01
25			0.03
26			0.37
27			2.55E-03
28			0.01
29			4.76E-03
30			5.19E-03
31			5.18E-03
32			2.54E-03
33			4.99E-03
34			4.01E-03
35			0.01
36			5.90E-03
37		0.01	0.04
38	1.78E-03		1.84E-03
39	2.37E-03		1.00E-03
40	0.01		3.79E-03
41	6.31E-03		1.78E-03
42		1.17	



43		1.43	
44		1.72E-03	7.93E-03
45		0.01	0.06
46		0.09	0.13
47		0.01	0.04
48		0.85	0.50
49		0.18	0.16
50		0.06	0.31
51		2.13	
52		5.57E-03	0.01
53		7.72E-04	3.45E-03
54		0.08	0.30
55		0.11	0.23
56		3.12	3.59
57		0.22	0.27
58		0.06	0.10
59		0.01	0.02
60		0.14	0.14
61		0.70	0.51
62		2.28	4.12
63			0.12
64			0.29
65			3.70
66			0.03
67			0.35
68			0.56
69			0.89
70			0.11
71			1.74
72			0.85
73			0.15
74			5.77
75			3.24E-03
76			0.02
77			3.26
78			1.92
79			1.81E-03
80			8.75E-03
81			0.27
82			0.0038

83			0.02
84			2.11
85			1.65E-03
86			4.16E-03
87			3.68E-03
88			9.82E-03
89			0.05
90			0.01
91			0.06
92			0.02
93			0.08
94			9.24E-03
95			0.20
96			1.18
97			4.64
98			0.03
99			0.09
100			0.09
101			0.01
102			0.21
103			1.76
104			0.10
105			0.19
106			8.81E-03
107			1.86
108			0.25
109			0.41
110			0.04
111			0.21
112			0.03
113			0.40
114			0.16
115			0.35
116			2.34
117			0.01
118			4.76E-03
119			5.19E-03
120			0.03
121			2.59E-03
122			3.47E-03

123			0.02
124			5.18E-03
125			5.92E-03
126	0.01		0.02
127	0.08		0.13
128			0.39
129			9.53E-03
130			0.04
131			0.05
132			0.05
133			6.45E-03
134			0.03
135			0.02
136			0.07
137			5.24E-03
138			6.24E-03
139			1.98
140			2.96
141			0.43
142			0.95
143			0.15
144			0.01
145			0.08
146			0.01
147			0.01
148			0.04
149			0.06
150	0.06		0.04
151			4.62
152			0.77
153			5.16E-03
154			0.03
155			0.04
156			7.45E-03
157			0.02
158			0.03
159			0.98
160			0.19
161			0.24
162			1.27

163			1.03
164			5.40E-03
165			0.01
166			0.02
167			0.04
168			0.03
169			4.55E-03
170			5.68E-03
171			0.02
172			0.01
173			0.01
174			9.92E-03
175			4.36E-03
176			7.86E-03
177			9.59E-03
178			5.49E-03
179			0.05
180			0.23
181			0.27
182			0.05
183			0.02
184			0.01
185			2.63E-03
186			0.03
187			0.02
188			0.29
189			0.48
190			0.08
191			5.79E-03
192			7.82E-03
193	0.07		0.03
194			4.74E-03
195			4.79E-03
196			0.02
197			0.01
198			0.21
199			0.06
200			0.11
201			4.46E-03
202			0.01

203			7.31E-03
204			5.26E-03
205			0.02
206			0.60
207			0.13
208			0.05
209			0.56
210			0.21
211		0.11	0.49
212		0.20	1.27
213		6.56E-03	0.01
214		1.07E-03	2.36E-03
215		0.12	1.28
216		8.31E-04	8.35E-04
217		0.01	0.06
218		0.09	0.49
219		0.01	0.08
220		0.44	1.47
221		6.56E-03	9.05E-03
222		2.63E-03	0.01
223		0.16	0.42
224		0.44	0.64
225			2.52E-03
226			2.67E-03
227			2.91E-03
228			1.74E-03
229			2.56E-03
230			2.14E-03
231	2.13E-03		2.73E-03
232			0.66
233			0.81
234			9.37
235			0.79
236			2.14
237			1.29
238			0.75
239			3.86
240			2.23
241			0.02
242			4.72E-03

243			7.60E-04
244			9.30E-03
245			0.18
246			1.22
247			2.76
248			5.07
249			0.14
250			0.93
251			0.09
252			1.23
253			2.49
254			6.07
255			0.03
256			4.18
257			2.73E-03
258			0.09
259			2.44E-03
260			6.48E-03
261			4.31
262			0.19
263			7.97E-03
264			2.61E-03
266			4.49
267			1.46
268			0.83
269			0.25
270			1.83
271			1.01
272			2.72
273			0.18
274			0.46
275			0.50
276			0.78
277			0.16
278			1.31E-03
279			5.05
280			2.39
281			1.45
282			8.20E-03
283			0.01

284			2.09
285			2.28E-03
286			0.11
287			4.47E-03
288			9.12
289			1.21
290	0.05		0.03
291	1.83		0.09
292			4.03E-03
295			0.30
296			0.18
297			0.01
298			0.08
299	0.05		0.02
300			0.18
301	7.87E-03		2.85E-03
302	5.53E-03		3.26E-03
303	0.28		0.05
304			0.07
305	0.006		
306	0.04		
307	0.04		
308	0.27		
309	0.004		
315			7.77
316			7.72
317	0.05		0.03
318			0.12
319	0.02		0.02
320			4.85E-03
321			0.61
322	0.22		0.06
323			0.54
324			0.16
325			0.09
326			1.33
327			0.26
328			0.39
329			4.03E-03
330			0.02

331			0.16
332	0.11		0.08
333			0.30
334			0.02
335			1.08
336			0.34
337			0.41
338			0.49
339			0.16
340	0.04		0.03
341	8.45E-04		1.73E-03
342			0.17
343			0.23
344	0.05		0.03
345			0.82
346			0.09
347			5.26
348	0.01		0.01
349	0.13		7.49E-03
350			0.25
351			0.35
352	0.22		0.09
353	2.37E-03		5.10E-03
354			0.12
355	3.29E-03		2.37E-03
356	4.06E-03		
357	0.32		0.04
358	0.35		0.02
359	0.55		
360	0.02		
361	0.22		0.11
362			5.49
363			0.90
364			4.67
365			5.06
366			5.01
367	0.01		0.02
368			2.50
369			0.52
370	0.07		0.05



029981

371			3.74
372			1.94
373	4.00		3.34
374			6.84
375			4.74
376	2.15E-03		
377	1.68E-03		
378	0.07		0.06
379	0.03		0.02
380	0.07		0.05
381			0.11
382	0.35		0.50
383	0.13		0.07
384	1.89		1.64
385	0.20		
386			0.04
387			2.23
388			10.00
389			0.62
390			1.59
391	0.28		
392	0.01		
393	2.07E-03		
394	7.90E-03		
395	0.07		
396	6.07E-03		
397	0.01		
398	9.69E-03		
399	0.02		
400	5.35E-03		
401	1.18		
402	4.83		
403	2.32E-03		
404	2.56		
405	1.23		
406	7.59E-03		
407	3.11		
408	0.01		
409	0.11		
410	0.05		

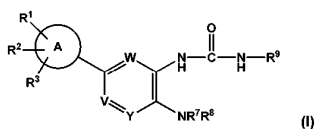
411	0.05		
412	0.06		
413	1.96		
414	8.45E-04		1.73E-03
415	0.13		
416	0.10		
417	1.89E-03		
418	4.63E-03		
419	5.08E-03		
420	5.25		
421	3.30		
422	1.48		
423	0.02		
424	5.27E-03		
425	0.01		
426	8.85E-03		
427	1.61E-03		
428	1.84E-03		
429	5.55E-03		
430	6.06E-04		
431	3.76E-03		
432	1.82E-03		
433	1.97E-03		
434	3.70E-03		
435	3.00E-03		
436	1.16E-03		
437	3.13E-03		
438	1.67E-03		
439	0.01		
440	1.55E-03		
441	1.14E-03		
442	2.23E-03		
443	0.01		
444	3.21E-03		
445	0.05		
446	2.45E-03		
447	0.06		
448	1.56E-03		
449	1.41E-03		
450	5.47E-03		

451	1.74E-03		
452	6.61E-04		
453	9.90E-03		
454	2.35E-03		
455	0.51		
456	8.63E-04		
457	0.37		
458	0.14		
459	7.09E-03		
460	2.40E-03		
461	4.24E-03		
462	1.11E-03		
463	0.02		
464	0.79		
465	0.20		
466	1.74		
467	0.01		
468			0.08
469			0.72
470			0.19
471			0.04
472	9.13E-03		0.01
473	0.06		0.07
474			0.09
475			0.05
476			0.14
477	7.65E-03		
478	0.01		
479			3.80
480			1.84
481			1.84
482	0.04		0.02
483	7.33E-03		6.12E-03
484	0.01		2.50E-03
485	5.75E-03		
486	0.03		
487	1.05		
488	3.46E-03		
489	0.22		
491	0.13		

492	0.16		
493	0.12		
494	0.03		
495	0.05		
496	0.01		
497	0.23		
498	0.59		
499	1.26		
500	0.02		
501	0.32		
502	0.02		5.01E-03
503	0.01		2.24E-03
504	5.14E-03		4.00E-04
505			0.04
506			0.04
507	2.87		
509	6.63		
510			1.38E-03
511			8.10E-03
512	0.05		2.88E-03
513			0.01
514	0.02		0.01
515	4.22		
516	0.05		
517	0.07		
518	0.02		
519	6.91E-03		
520	4.87		
521	8.44E-03		
522	1.22		
523	5.52		
524	2.72		
525	0.09		
526	0.24		
527	0.04		
528	0.16		
529	0.39		
530	0.30		
531	0.02		
532	4.82E-03		
533	8.02E-03		
534	3.05E-03		
535	0.14		
536	0.07		
537	6.08E-03		
538	0.01		
539	0.0033		
540	0.01		
541	3.43		
542	0.76		
543	7.24		
544	1.74		
545	0.06		

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



где W представляет собой  $CR^4$ ,

V представляет собой  $CR^5$  и

Y представляет собой  $CR^6$ ;

Ⓐ представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы;

$R^1$  представляет собой -COOH, 5-членный гетероцикл, содержащий четыре атома азота,

$-NHSO_2CF_3$ ,  $-NHSO_2CH_2CF_3$ ,  $\begin{array}{c} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} SO_2C_1-C_6 \text{ алкил} \\ \parallel \quad \mid \\ O \quad CN \end{array}$ ,  $-CONHSO_2CF_3$  или  $-CONHSO_2-C_3-C_8$ -циклоалкил;

$R^2$  и  $R^3$  независимо представляют собой H, галоген,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $N(C_1-C_6$ -алкил) $_2$ ;

$R^4$  представляет собой H или галоген;

$R^5$  представляет собой H или галоген;

$R^6$  представляет собой H, галоген или  $C_1-C_6$ -алкенил, необязательно замещенный фенилом;

$R^7$  и  $R^8$  независимо представляют собой H;  $C_1-C_6$ -алкил, необязательно замещенный  $CF_2$ ,  $CF_3$ ,  $C_3-C_8$ -циклоалкилом;  $C_2-C_6$ -алкинил;  $C_2-C_6$ -алкинил- $C_1-C_6$ -алкил;  $C_1-C_6$ -алкокси;  $C_1-C_6$ -алкокси- $C_1-C_6$ -алкил;  $C_1-C_6$ -алкенил, замещенный 1 или 2  $C_1-C_6$ -алкокси; фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $C_1-C_6$ -алкила; алкилфенил, в котором фенил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ;  $C_3-C_8$ -циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами галогена; дидейтеро- $C_1-C_6$ -алкил; тетрагидропиранил; пиридирил; или 7-членный бициклический циклоалкил;

при условии, что только один из  $R^7$  и  $R^8$  представляет собой H;

или  $R^7$  и  $R^8$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 атом азота, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из  $C_1-C_6$ -алкила, галогена, фенила, в свою очередь необязательно замещенного галогеном,  $C_1-C_6$ -алкилфенила, 5-членного гетероарила, содержащего 2 атома азота и 1 атом кислорода, в свою очередь необязательно замещенного  $C_1-C_6$ -алкилом; 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота; 7-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 2 атома азота, необязательно замещенное фенилом, в свою очередь необязательно замещенным галогеном, или  $C_1-C_6$ -алкилфенилом; или 9-10-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, образованное 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклом, содержащим 1 атом азота, сконденсированным с бензольным или с циклогексановым кольцом;

$R^9$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из  $C_1-C_6$ -алкила, галогена,  $CF_3$ ,  $OCF_2$ ,  $OCF_3$ ,  $SO_2-C_1-C_6$ -алкила,  $SO_2NH_2$ ,  $CONH_2$ ,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $C_2-C_6$ -алкинила,  $C_2-C_6$ -алкинил- $C_1-C_6$ -алкилокси,  $C(O)NH-C_1-C_6$ -алкила,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $N(C_1-C_6$ -алкил) $_2$ ,  $N_3$ ,  $OH$ ,  $C_3-C_8$ -циклоалкила, пиперидинила, морфолинила, 5-членного гетероарила, содержащего 2 или 3 атома азота, 5-членного гетероарила, содержащего 1 атом азота и 1 атом кислорода;  $C_3-C_8$ -циклоалкил;  $C_1-C_6$ -алкил, необязательно замещенный  $CF_3$ ; 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 атома азота, необязательно замещенный  $C_1-C_6$ -алкилом,  $C_1-C_6$ -алкил- $CF_3$ , галогеном,  $CN$ ; 5-членный гетероарил, содержащий 1 атом азота и 1 атом кислорода, необязательно замещенный  $C_1-C_6$ -алкилом,  $CF_3$ ; 5-членный гетероарил, содержащий 1 атом азота и 1 атом серы, необязательно замещенный  $-C(=O)O-C_1-C_6$ -алкилом; 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота и 1 атом серы; 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 2 или 3 атома азота, необязательно замещенный  $C_1-C_6$ -алкилом; 9-10-членный бициклический гетероарил, образованный бензольным кольцом, сконденсированным с 5-6-членным моноциклическим гетероарильным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и серы, необязательно замещенным  $C_1-C_6$ -алкилом; или 9-членное бициклическое кольцо, образованное бензольным кольцом сконденсированным с 5-членным гетероциклическим моноциклическим кольцом, содержащим 2 атома кислорода, или с цикlopentanовым кольцом;

или его фармацевтически приемлемая соль.

## 2. Соединение по п. 1, где

W представляет собой  $CR^4$ ;

V представляет собой  $CR^5$ ;

Y представляет собой  $CR^6$ ;

$R^4$  представляет собой H или галоген;

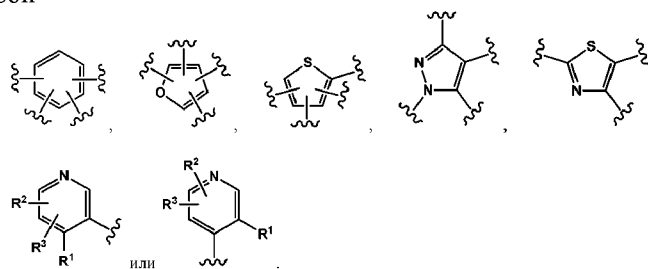
$R^5$  представляет собой H или галоген; и

R<sup>6</sup> представляет собой H или галоген;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, где

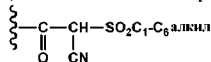


представляет собой



4. Соединение по п.1, где

R<sup>1</sup> представляет собой COOH, 5-членный гетероцикл, содержащий четыре атома азота,



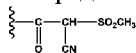
-NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CONHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> или -CONHSO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил,

R<sup>2</sup> представляет собой H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси и

R<sup>3</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил.

5. Соединение по п.4, где

R<sup>1</sup> представляет собой -COOH, 5-членный гетероцикл, содержащий 4 атома азота, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,



или -CONHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; -CONHO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил;

R<sup>2</sup> представляет собой H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>3</sub>, F или Cl; и

R<sup>3</sup> представляет собой H, CH<sub>3</sub> или C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, где

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный CF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкилом; фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила; алкилфенил, в котором фенил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами галогена; дидейтеро-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или пиридинил;

или R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием:

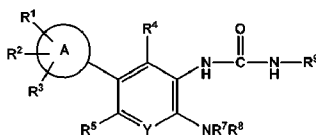
(а) 7-членного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 2 атома азота, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилфенильной группой, или

(б) 5-6-членного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1 атом азота, необязательно замещенного 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильными группами, фенилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-замещенным 5-членным моноциклическим гетероариллом, содержащим 2 атома азота и 1 атом кислорода, и/или 1 или 2 галогенами; или

(с) 5-членного моноциклического гетероарила, содержащего 2 атома азота;

R<sup>9</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, галогена, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHMe, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилокси, C(O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, CN, NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, OH, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, пиперидинила, морфолинила, 5-членного гетероарила, содержащего 2 или 3 атома азота, 5-членного гетероарила, содержащего 1 атом азота и 1 атом кислорода; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный CF<sub>3</sub>, 5-членный гетероарил, содержащий 1 атом азота и 1 атом серы, необязательно замещенный -C(=O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом; 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота и 1 атом серы; 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 атома азота, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-CF<sub>3</sub>, галогеном, CN; 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 2 или 3 атома азота, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом; 9-10-членный бициклический гетероарил, образованный бензольным кольцом, сконденсированным с 5-6-членным моноциклическим гетероарильным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и серы, необязательно замещенным C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом; или 9-членное бициклическое кольцо, образованное бензольным кольцом, сконденсированным с 5-членным гетероциклическим моноциклическим кольцом, содержащим 2 атома кислорода, или с циклопентановым кольцом.

7. Соединение формулы (II)



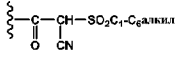
где Y представляет собой CR<sup>6</sup>;



представляет собой фенил, замещенный R<sup>1</sup>, и необязательно замещенный R<sup>2</sup> и/или R<sup>3</sup>, или



представляет собой от 5- до 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, замещенный R<sup>1</sup>, и необязательно замещенный R<sup>2</sup> и/или R<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> представляет собой тетразол-5-ил, -NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, , CONHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> или -CONHO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил;

R<sup>2</sup> представляет собой H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси или N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> представляет собой H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси;

R<sup>4</sup> представляет собой H или галоген;

R<sup>5</sup> представляет собой H или галоген;

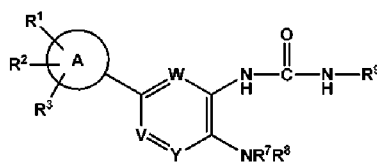
R<sup>6</sup> представляет собой H или галоген;

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо представляют собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный CF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкилом; фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила; алкилфенил, в котором фенил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами галогена; дидейтеро-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, тетрагидропиранил; пиридинил; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил; при условии, что только один из R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> представляет собой H, или R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом азота, необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, галогена, фенила, в свою очередь необязательно замещенного галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилфенила, 5-членного гетероарила, содержащего 2 атома азота и 1 атом кислорода, в свою очередь необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом; 7-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 2 атома азота, необязательно замещенное фенилом, в свою очередь необязательно замещенным галогеном, или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилфенилом; 5-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 2 атома азота; или 9-10-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, образованное 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклом, содержащим 1 атом азота, сконденсированным с бензольным или с циклогексановым кольцом;

R<sup>9</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, галогена, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHMe, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилокси, C(O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, CN, NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, OH, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, пиперидинила, морфолинила, 5-членного гетероарила, содержащего 2 или 3 атома азота, 5-членного гетероарила, содержащего 1 атом азота и 1 атом кислорода; 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 атома азота, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-CF<sub>3</sub>, галогеном, CN; 5-членный гетероарил, содержащий 1 атом азота и 1 атом кислорода, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, CF<sub>3</sub>, 5-членный гетероарил, содержащий 1 атом азота и 1 атом серы, необязательно замещенный -C(=O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом; 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота и 1 атом серы; 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 2 или 3 атома азота, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом; 9-10-членный бициклический гетероарил, образованный бензольным кольцом, сконденсированным с 5-6-членным моноциклическим гетероарильным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и серы, необязательно замещенным C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом; или 9-членное бициклическое кольцо, образованное бензольным кольцом, сконденсированным с 5-членным гетероциклическим моноциклическим кольцом, содержащим 2 атома кислорода, или с цикlopentanовым кольцом;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение формулы (I)



(II),

где все заместители такие, как указаны в п.1, у которого IC<sub>50</sub> в исследовании HEK Human IDO-1 имеет значение < 10 нМ.

9. Фармацевтическая композиция для лечения рака, вирусных инфекций, депрессии, отторжения

трансплантата или аутоиммунного заболевания, содержащая одно или более соединений по любому из пп. 1-8 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

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

11. Применение по п.10, где указанный тип рака выбран из рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, рака яичников, рака шейки матки, рака почки, рака головы и шеи, лимфомы, лейкоза и меланомы.

12. Способ ингибирования активности индоламин-2,3-диоксигеназы, включающий контактирование указанной индоламин-2,3-диоксигеназы с соединением по любому из пп. 1-8 или с его фармацевтически приемлемой солью.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2

---