

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392860 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.12.18

(22) Дата подачи заявки  
2022.04.14

(51) Int. Cl. C07D 205/04 (2006.01)  
C07D 205/08 (2006.01)  
C07D 207/277 (2006.01)  
C07D 211/78 (2006.01)  
C07D 263/24 (2006.01)  
C07D 275/02 (2006.01)  
C07D 333/48 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 495/04 (2006.01)  
A61K 31/4015 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ TEAD

(31) 20217071

(32) 2021.04.16

(33) FI

(86) PCT/FI2022/050249

(87) WO 2022/219246 2022.10.20

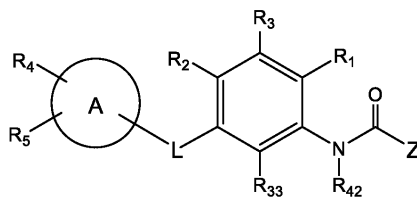
(71) Заявитель:  
ОРИОН КОРПОРЕЙШН (FI)

(72) Изобретатель:

Альмарк Марко, Дин Белл Дэвид,  
Ноутсиас Димитрис, Пиетикяйнен  
Пекка, Руммакко Петтери, Сипиля  
Юлиус (FI), Вольфарт Герд (DE)

(74) Представитель:  
Абильманова К.С. (KZ)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



где A, Z, L, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>33</sub> имеют значения, как определено в п.1, или их фармацевтически приемлемая соль. Соединения формулы (I) пригодны в качестве ингибиторов TEAD. Соединения могут применяться в качестве лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний, при которых желательно ингибирование TEAD, таких как рак и хроническая боль.

A1

202392860

202392860

A1

## ИНГИБИТОРЫ TEAD

### Область техники

Настоящее изобретение относится к терапевтически активным соединениям, способным ингибировать транскрипционный энхансерный ассоциированный домен (TEAD), и к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения. Соединения пригодны для лечения заболеваний или расстройств, связанных с повышенной активностью TEAD или экспрессией TEAD, таких как различные виды рака и хроническая боль.

### 10 Уровень техники

Факторы транскрипции с доменом TEA (TEAD1-4) - это семейство ДНК-связывающих факторов транскрипции, которые регулируют экспрессию генов, участвующих в клеточной пролиферации, гибели клеток, клеточной дифференцировке, росте и регенерации органов. YAP и TAZ - коактиваторы транскрипции TEAD, способные перемещаться между цитоплазмой и ядром. Изменение динамики актина и сигнальный путь Hippo способствуют фосфорилированию YAP и TAZ, их удержанию в цитоплазме и протеасомной деградации, что приводит к снижению ядерного уровня YAP и TAZ и транскрипционной активности TEAD.

Эволюционно сохраненный сигнальный путь Hippo состоит из большого опухолевого супрессора 1/2 (LATS1/2), серин/треониновых киназ, стерильной 20-подобной киназы 1/2 (MST1/2) и адапторных белков Salvador homolog 1 (SAV1) и активатора киназы MOB 1A/B (MOB1A/B). Опухолевый супрессор нейрофибромин 2 (NF2) (также известный как Merlin) участвует в действии этих киназ, подавляя активность YAP и TAZ, способствуя активации пути. Путь Hippo связан со многими аспектами онкогенеза, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку клеток, метастазирование рака и устойчивость к противоопухолевой терапии. Поэтому было показано, что нарушение регуляция сигнального пути Hippo является движущей силой онкогенеза при различных видах рака. Также сообщается, что YAP и TAZ являются основными механизмами, лежащими в основе патогенеза хронической боли, такой как хроническая нейропатическая боль и хроническая боль в опорно-двигательном аппарате.

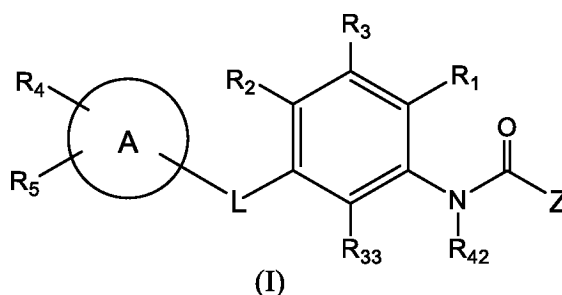
Соединения, обладающие активностью ингибирования TEAD, раскрыты, например, в WO 2020/081572, WO 2020/070181 и WO 2020051099. Противоопухолевое действие ингибитора TEAD K-975 *in vivo* на злокачественную плевральную мезотелиому описано в Am J Cancer Res, 2020; 10(12): 4399-4415.

Существует потребность в соединениях, направленных на лечение заболеваний, связанных с нарушением регуляции компонентов пути Нирро, например в соединениях, направленных на взаимодействие YAP-TEAD. Такие соединения могут быть пригодны для лечения заболеваний или состояний, при которых желательно ингибирование TEAD, таких как хроническая боль, включая нейропатическую боль, и различные онкологические заболевания, включая рак, устойчивый к другим методам лечения, таким как химиотерапия, иммунотерапия и таргетная терапия.

### Сущность изобретения

Было выявлено, что соединения формулы (I) являются мощными ингибиторами взаимодействия YAP-TEAD. Поэтому данные соединения могут применяться для лечения состояний и заболеваний, при которых желательно ингибирование TEAD. Такие состояния и заболевания включают, но не ограничиваясь этим, хроническую боль, в частности хроническую нейропатическую боль и хроническую боль в опорно-двигательном аппарате, и раковые заболевания, в частности раковые заболевания, связанные с нарушением регуляции компонентов пути Нирро, включая YAP-TEAD. К таким раковым заболеваниям относятся, в частности, мезотелиома, плоскоклеточная карцинома, гинекологические раковые заболевания, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак печени, рак легкого и рак толстой кишки.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



где

A - пиридил, тетрагидропиранил, 4-10-членное карбоциклическое кольцо;

L - -O-, -S-, -NH-, -C<sub>1-7</sub> алкил-, -C<sub>2-7</sub> алкенил-, -C<sub>1-7</sub> алкил-O-, -O-C<sub>1-7</sub> алкил- или -NH-C<sub>1-7</sub> алкил-;

R<sub>1</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, гидроксил, циано, -C(O)NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub> или необязательно замещенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

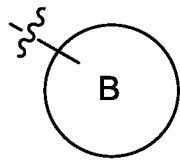
R<sub>2</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси или галоген;

$R_3$  - водород,  $C_{1-7}$  алкил,  $C_{1-7}$  алкокси, галоген, галоген  $C_{1-7}$  алкил или циано, или  $R_1$  и  $R_3$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

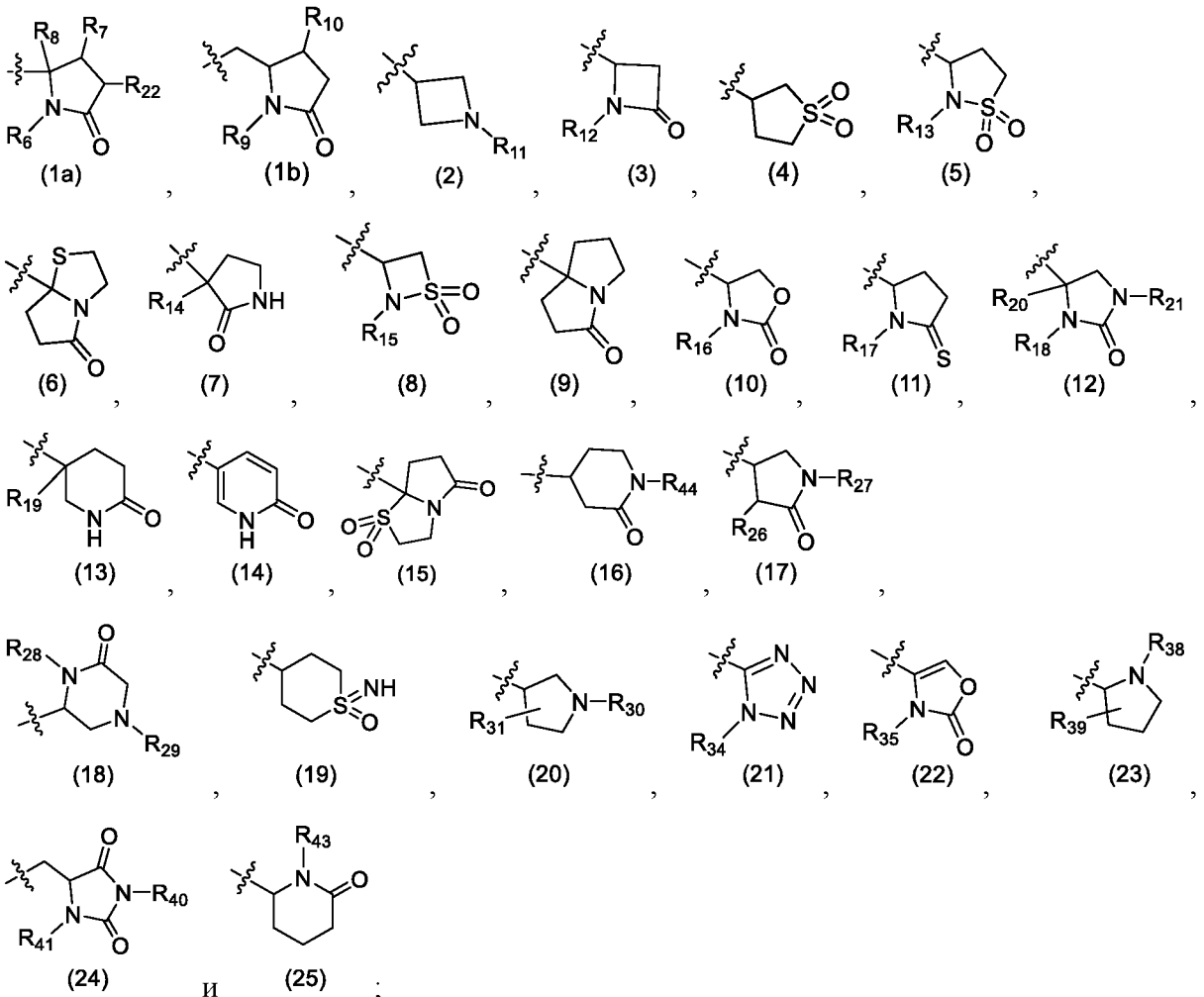
5  $R_4$  - водород,  $C_{1-7}$  алкил,  $C_{1-7}$  алкокси, галоген, галоген  $C_{1-7}$  алкил, галоген  $C_{1-7}$  алкокси, циано или  $C_{1-7}$  алкилкарбонил;

$R_5$  - водород,  $C_{1-7}$  алкил,  $C_{1-7}$  алкокси, галоген, нитро, amino, гидроксил, галоген  $C_{1-7}$  алкил, галоген  $C_{1-7}$  алкокси, или  $R_4$  и  $R_5$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

10  $Z$  -  $-\text{CH}(\text{NHR}_{25})-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$  или группа формулы



где B представляет собой любую из следующих групп



при условии, что

если В - кольцо (2), то L - -О- или -О-С<sub>1-7</sub> алкил-, и R<sub>1</sub> - С<sub>1-7</sub> алкокси;

если В - кольцо (3), то L - -О-;

если В - кольцо (4), то L - -О- и R<sub>1</sub> - С<sub>1-7</sub> алкокси;

5 если В - кольцо (20), (21), (23), (25) или (26), то L - -О- и R<sub>1</sub> - С<sub>1-7</sub> алкокси;

если L - -С<sub>1-7</sub> алкил-О-, то R<sub>1</sub> - С<sub>1-7</sub> алкокси или R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из О, S и N;

10 если А - 4-, 5-, 7-, 8-, 9- или 10-членное карбоциклическое кольцо, то R<sub>1</sub> - С<sub>1-7</sub> алкокси;

R<sub>6</sub> и R<sub>9</sub> независимо друг от друга представляют собой водород, С<sub>1-7</sub> алкил, С<sub>3-7</sub> циклоалкил, С<sub>3-7</sub> циклоалкил С<sub>1-7</sub> алкил, -С(О)-R<sub>x</sub>, С<sub>1-7</sub> алкокси С<sub>1-7</sub> алкил, С<sub>1-7</sub> алкоксикарбонил С<sub>1-7</sub> алкил, -SO<sub>2</sub>С<sub>1-7</sub> алкил, -С<sub>1-7</sub> алкил-С(О)-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> или необязательно замещенное 4-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо  
15 выбранных из О, S и N;

R<sub>x</sub> - С<sub>1-7</sub> алкил, С<sub>3-7</sub> циклоалкил, С<sub>1-7</sub> алкокси С<sub>1-7</sub> алкил, С<sub>1-7</sub> алкил-NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub> или необязательно замещенное 4-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из О, S и N;

20 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> и R<sub>26</sub> независимо означают водород, С<sub>1-7</sub> алкил, С<sub>3-7</sub> циклоалкил, гидроксил, С<sub>1-7</sub> алкокси или С<sub>1-7</sub> алкилкарбонил;

R<sub>11</sub> - водород, С<sub>1-7</sub> алкил, галоген С<sub>1-7</sub> алкил или С<sub>1-7</sub> алкилкарбонил;

R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>35</sub>, R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>40</sub>, R<sub>41</sub>, R<sub>42</sub>, R<sub>43</sub>, R<sub>44</sub>, и R<sub>45</sub> независимо означают водород или С<sub>1-7</sub> алкил;

25 R<sub>25</sub> - С<sub>1-7</sub> алкил;

R<sub>30</sub> - С<sub>1-7</sub> алкил, С<sub>1-7</sub> алкилкарбонил или -SO<sub>2</sub>С<sub>1-7</sub> алкил;

R<sub>38</sub> - водород, С<sub>1-7</sub> алкил, С<sub>1-7</sub> алкилкарбонил, С<sub>1-7</sub> алкокси С<sub>1-7</sub> алкилкарбонил или -С<sub>1-7</sub> алкил-С(О)-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>;

R<sub>39</sub> - водород, С<sub>1-7</sub> алкил или гидроксил;

30 где необязательный заместитель, в каждом случае, представляет собой 1-2 заместителя, независимо выбранных из С<sub>1-7</sub> алкил, галоген, галоген С<sub>1-7</sub> алкил, С<sub>1-7</sub> алкокси и оксо;

при условии, что соединение формулы (I) не является:

N-[2-Метил-3-(феноксиметил)фенил]-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;

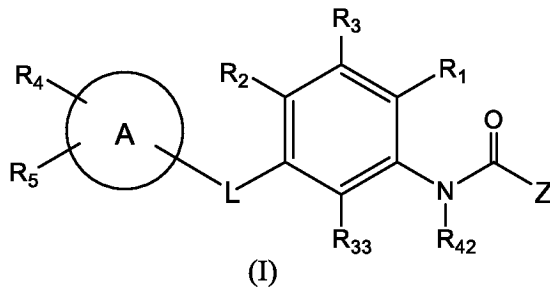
- N-[5-[(3-Фторфенокси)метил]-2-метоксифенил]-1-метил-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;
- N-[3-[(4-Хлорфенил)метил]фенил]-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;
- N-[3-[(Циклогексилокси)метил]фенил]-1-метил-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;
- 5 N-[4-Метил-3-[(4-метил-2-пиридирил)окси]фенил]-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;
- N-[3-(Циклопентиламино)фенил]-1-метил-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;
- N-[3-[[3-Метилциклогексил)окси]метил]фенил]-6-оксо-3-пиперидинкарбоксамид;
- 10 1-Этил-5-оксо-N-(3-феноксифенил)-3-пирролидинкарбоксамид;
- N-[5-[(3-Фторфенокси)метил]-2-метоксифенил]-2-пирролидинкарбоксамид;
- 1-(1-Этилпропил)-N-[5-[(3-фторфенокси)метил]-2-метоксифенил]-5-оксо-3-пирролидинкарбоксамид;
- 15 N-[3-[(4-Хлорофенил)метил]фенил]-1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридинкарбоксамид;
- 1,6-Дигидро-N-[4-метокси-3-(фенилметил)фенил]-6-оксо-3-пиридинкарбоксамид;
- 1,6-Дигидро-6-оксо-N-[3-[2-(2-пиридирил)этирил]фенил]-3-пиридинкарбоксамид;
- 20 N-[3-[(3-Фторфенокси)метил]фенил]-2,3-дигидро-2-оксо-1*H*-имидазол-4-карбоксамид;
- 1-Метил-N-[2-метил-3-(феноксиметил)фенил]-5-оксо-3-пирролидинкарбоксамид;
- N-[3-[(1,3-Бензодиоксол-5-илокси)метил]фенил]-1-(2-метилпропил)-5-оксо-3-пирролидинкарбоксамид;
- 25 1,6-Дигидро-N-[3-[[3-Метилциклогексил)окси]метил]фенил]-6-оксо-3-пиридинкарбоксамид;
- N-[3-[(Циклогексилокси)метил]фенил]-1-этил-5-оксо-3-пирролидинкарбоксамид;
- 1-Метил-N-[3-[[3-метилциклогексил)окси]метил]фенил]-5-оксо-3-пирролидинкарбоксамид;
- 30 2,3-Дигидро-3-метил-N-[3-[[3-метилциклогексил)окси]метил]фенил]-2-оксо-1*H*-имидазол-4-карбоксамид;
- 2,3-Дигидро-1,3-диметил-N-[3-[[3-метилциклогексил)окси]метил]фенил]-2-оксо-1*H*-имидазол-4-карбоксамид;

1-Этил-*N*-[4-метокси-3-(4-пиридинилметокси)фенил]-5-оксо-3-пирролидинкарбоксамид;

*N*-[4-Метокси-3-(4-метоксифенокси)фенил]-1-(2-метилпропил)-5-оксо-3-пирролидинкарбоксамид или

5 6-Оксо-*N*-(3-феноксифенил)-2-пиперазинкарбоксамид.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, способ лечения заболевания или состояния, при котором желательное ингибирование TEAD, включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



10

где

A - пиридил, тетрагидропиранил, 4-10 членное карбоциклическое кольцо;

L - -O-, -S-, -NH-, -C<sub>1-7</sub> алкил-, -C<sub>2-7</sub> алкенил-, -C<sub>1-7</sub> алкил-O-, -O-C<sub>1-7</sub> алкил- или -NH-C<sub>1-7</sub> алкил-;

15

R<sub>1</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, гидроксил, циано, -C(O)NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub>, или необязательно замещенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

R<sub>2</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси или галоген;

R<sub>3</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, галоген C<sub>1-7</sub> алкил или циано, или

20

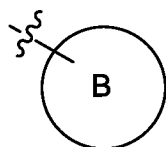
R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

R<sub>4</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, галоген C<sub>1-7</sub> алкил, галоген C<sub>1-7</sub> алкокси, циано или C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил;

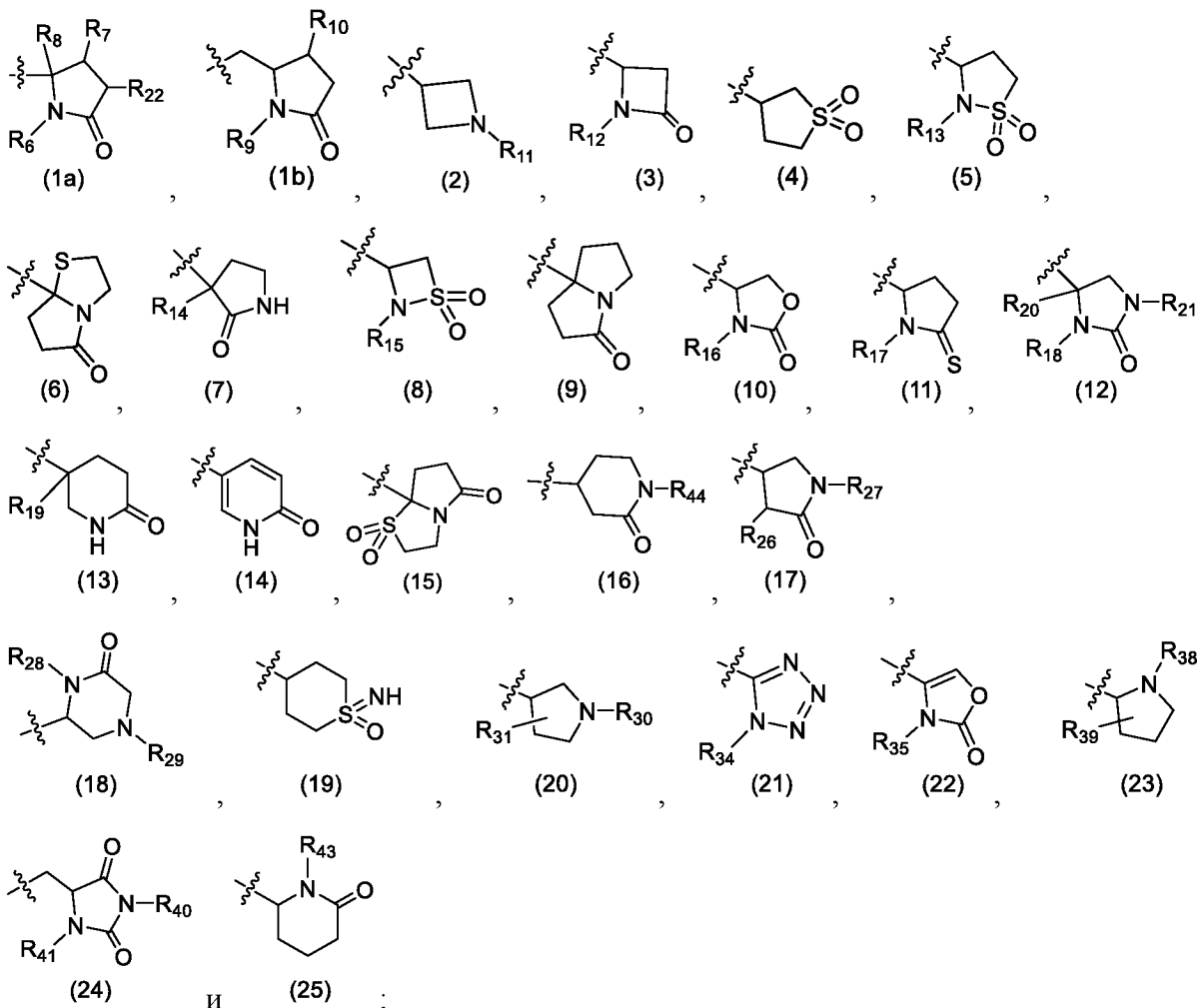
25

R<sub>5</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, нитро, амино, гидроксил, галоген C<sub>1-7</sub> алкил, галоген C<sub>1-7</sub> алкокси, или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

Z - -CH(NHR<sub>25</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOH или группа формулы



где В - любая из следующих групп



при условии, что

если В - кольцо (2), то L - -O- или -O-C<sub>1-7</sub> алкил-, и R<sub>1</sub> - C<sub>1-7</sub> алкокси;

если В - кольцо (3), то L - -O-;

если В - кольцо (4), то L - -O- и R<sub>1</sub> - C<sub>1-7</sub> алкокси;

если В - кольцо (20), (21), (23), (25) или (26), то L - -O- и R<sub>1</sub> - C<sub>1-7</sub> алкокси;

если L - -C<sub>1-7</sub> алкил-O-, то R<sub>1</sub> - C<sub>1-7</sub> алкокси или R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

если А - 4-, 5-, 7-, 8-, 9- или 10-членное карбоциклическое кольцо, то R<sub>1</sub> - C<sub>1-7</sub> алкокси;

R<sub>6</sub> и R<sub>9</sub> независимо означают водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил C<sub>1-7</sub> алкил, -C(O)-R<sub>x</sub>, C<sub>1-7</sub> алкокси C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкоксикарбонил C<sub>1-7</sub> алкил, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-7</sub>



алкил,  $-C_{1-7}$  алкил- $C(O)-NR_{23}R_{24}$  или необязательно замещенное 4-6-членное кольцо, имеющее в кольце 0-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N;

5  $R_x$  -  $C_{1-7}$  алкил,  $C_{3-7}$  циклоалкил,  $C_{1-7}$  алкокси  $C_{1-7}$  алкил,  $C_{1-7}$  алкил- $NR_{36}R_{37}$ , или необязательно замещенное 4-6-членное кольцо, имеющее в кольце 0-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N;

$R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{21}$ ,  $R_{22}$  и  $R_{26}$  независимо означают водород,  $C_{1-7}$  алкил,  $C_{3-7}$  циклоалкил, гидроксил,  $C_{1-7}$  алкокси или  $C_{1-7}$  алкилкарбонил;

$R_{11}$  - водород,  $C_{1-7}$  алкил, галоген  $C_{1-7}$  алкил или  $C_{1-7}$  алкилкарбонил;

10  $R_{23}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{27}$ ,  $R_{28}$ ,  $R_{29}$ ,  $R_{31}$ ,  $R_{32}$ ,  $R_{33}$ ,  $R_{34}$ ,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$ ,  $R_{37}$ ,  $R_{40}$ ,  $R_{41}$ ,  $R_{42}$ ,  $R_{43}$ ,  $R_{44}$  и  $R_{45}$  независимо означают водород или  $C_{1-7}$  алкил;

$R_{25}$  -  $C_{1-7}$  алкил;

$R_{30}$  -  $C_{1-7}$  алкил,  $C_{1-7}$  алкилкарбонил или  $-SO_2C_{1-7}$  алкил;

15  $R_{38}$  - водород,  $C_{1-7}$  алкил,  $C_{1-7}$  алкилкарбонил,  $C_{1-7}$  алкокси  $C_{1-7}$  алкилкарбонил или  $-C_{1-7}$  алкил- $C(O)-NR_{23}R_{24}$ ;

$R_{39}$  - водород,  $C_{1-7}$  алкил или гидроксил;

где необязательный заместитель в каждом случае представляет собой 1-2 заместителя, независимо выбранных из  $C_{1-7}$  алкила, галогена, галоген  $C_{1-7}$  алкила,  $C_{1-7}$  алкокси и оксо.

20 Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, заболеванием или состоянием, при котором желательна ингибирование TEAD, является рак, например, мезотелиома, плоскоклеточная карцинома, гинекологический рак, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак печени, рак легких и рак толстой кишки.

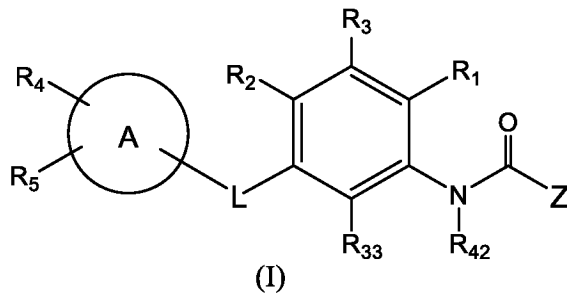
25 Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, заболеванием или состоянием, при котором желательна ингибирование TEAD, является хроническая боль, например, хроническая невропатическая боль и хроническая боль в опорно-двигательном аппарате.

30 Согласно одному из вариантов осуществления изобретения раскрывает фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы (I) вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

#### Подробное описание сущности изобретения

В настоящей заявке представлены новые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, которые могут быть использованы в качестве ингибиторов TEAD.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



где

- 5     A - пиридил, тетрагидропиридил, 4-10 членное карбоциклическое кольцо;  
 L - -O-, -S-, -NH-, -C<sub>1-7</sub> алкил-, -C<sub>2-7</sub> алкенил-, -C<sub>1-7</sub> алкил-O-, -O-C<sub>1-7</sub> алкил- или -NH-C<sub>1-7</sub> алкил-;

10     R<sub>1</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, гидроксил, циано, -C(O)NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub>, или необязательно замещенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

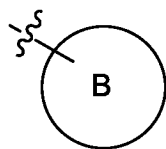
      R<sub>2</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси или галоген;

15     R<sub>3</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, галоген C<sub>1-7</sub> алкил или циано, или R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

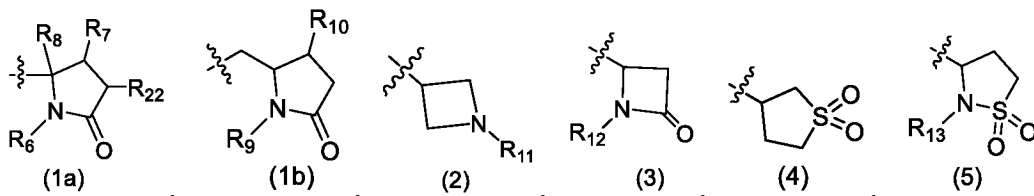
      R<sub>4</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, галоген C<sub>1-7</sub> алкил, галоген C<sub>1-7</sub> алкокси, циано или C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил;

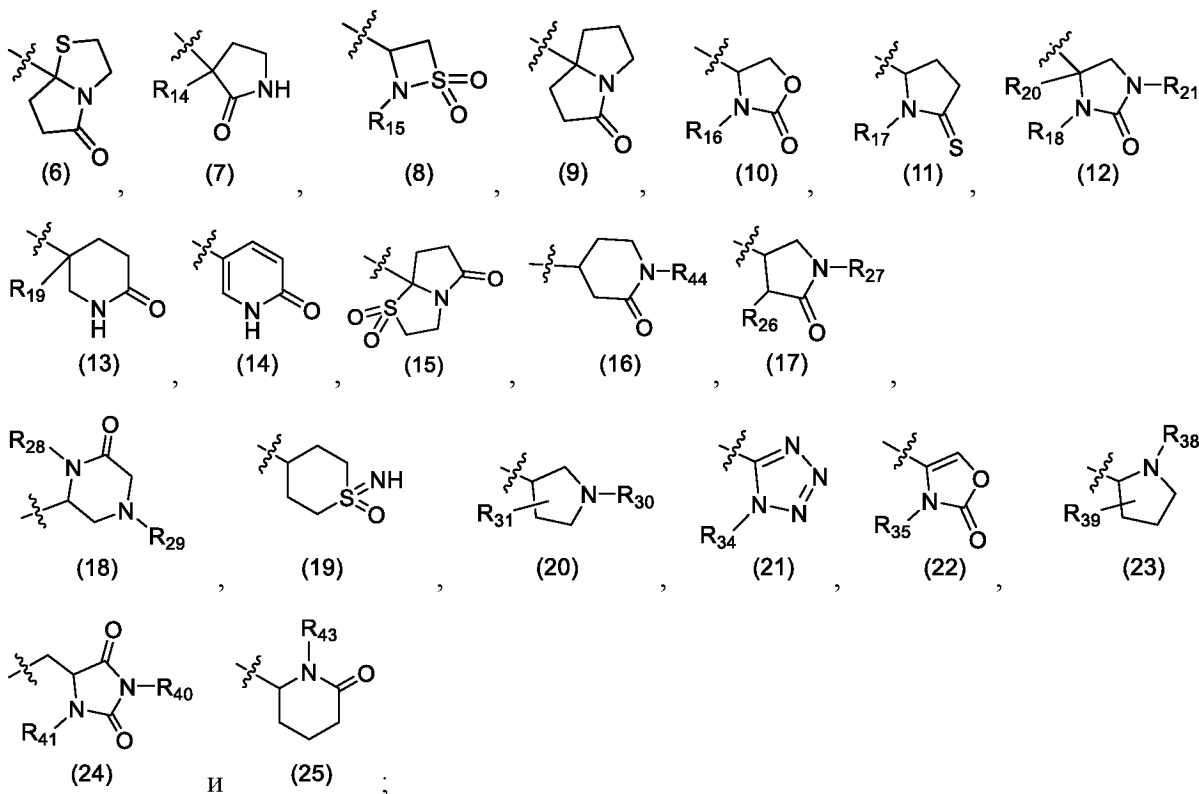
20     R<sub>5</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, нитро, amino, гидроксил, галоген C<sub>1-7</sub> алкил, галоген C<sub>1-7</sub> алкокси, или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

      Z - -CH(NHR<sub>25</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOH или группа формулы



где B - любая из следующих групп





5 при условии, что

если В - кольцо (2), то L - -O- или -O-C<sub>1-7</sub> алкил-, и R<sub>1</sub> - C<sub>1-7</sub> алкокси;

если В - кольцо (3), то L - -O-;

если В - кольцо (4), то L - -O- и R<sub>1</sub> - C<sub>1-7</sub> алкокси;

если В - кольцо (20), (21), (23), (25) или (26), то L - -O- и R<sub>1</sub> - C<sub>1-7</sub> алкокси;

10 если L - -C<sub>1-7</sub> алкил-O-, то R<sub>1</sub> - C<sub>1-7</sub> алкокси или R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

если А - 4-, 5-, 7-, 8-, 9- или 10-членное карбоциклическое кольцо, то R<sub>1</sub> - C<sub>1-7</sub> алкокси;

15 R<sub>6</sub> и R<sub>9</sub> независимо означают водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил C<sub>1-7</sub> алкил, -C(O)-R<sub>X</sub>, C<sub>1-7</sub> алкокси C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкоксикарбонил C<sub>1-7</sub> алкил, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-7</sub> алкил, -C<sub>1-7</sub> алкил-C(O)-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> или необязательно замещенное 4-6-членное кольцо, имеющее в кольце 0-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N;

20 R<sub>X</sub> - C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил, C<sub>1-7</sub> алкокси C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкил-NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub>, или необязательно замещенное 4-6-членное кольцо, имеющее в кольце 0-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N;

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> и R<sub>26</sub> независимо означают водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил, гидроксил, C<sub>1-7</sub> алкокси или C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил;

R<sub>11</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, галоген C<sub>1-7</sub> алкил или C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил;

R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>35</sub>, R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>40</sub>, R<sub>41</sub>, R<sub>42</sub>, R<sub>43</sub>, R<sub>44</sub> и R<sub>45</sub> независимо означают водород, или C<sub>1-7</sub> алкил;

R<sub>25</sub> - C<sub>1-7</sub> алкил;

5 R<sub>30</sub> - C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил или -SO<sub>2</sub>C<sub>1-7</sub> алкил;

R<sub>38</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил, C<sub>1-7</sub> алкокси C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил или -C<sub>1-7</sub> алкил-C(O)-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>;

R<sub>39</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил или гидроксил;

10 где необязательный заместитель, в каждом случае, представляет собой 1-2 заместителя, независимо выбранных из C<sub>1-7</sub> алкил, галоген, галоген C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси и оксо;

при условии, что соединение формулы (I) не является:

N-[2-Метил-3-(феноксиметил)фенил]-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;

15 N-[5-[(3-Фторфенокси)метил]-2-метоксифенил]-1-метил-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;

N-[3-[(4-Хлорфенил)метил]фенил]-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;

N-[3-[(Циклогексилокси)метил]фенил]-1-метил-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;

20 N-[4-Метил-3-[(4-метил-2-пиридилил)окси]фенил]-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;

N-[3-(Циклопентиламино)фенил]-1-метил-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;

N-[3-[[3-Метилциклогексил)окси]метил]фенил]-6-оксо-3-пиперидинкарбоксамид;

1-Этил-5-оксо-N-(3-феноксифенил)-3-пирролидинкарбоксамид;

25 N-[5-[(3-Фторфенокси)метил]-2-метоксифенил]-2-пирролидинкарбоксамид;  
1-(1-Этилпропил)-N-[5-[(3-фторфенокси)метил]-2-метоксифенил]-5-оксо-3-пирролидинкарбоксамид;

N-[3-[(4-Хлорофенил)метил]фенил]-1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридинкарбоксамид;

1,6-Дигидро-N-[4-метокси-3-(фенилметил)фенил]-6-оксо-3-

30 пиридинкарбоксамид;  
1,6-Дигидро-6-оксо-N-[3-[2-(2-пиридилил)этинил]фенил]-3-пиридинкарбоксамид;

N-[3-[(3-Фторфенокси)метил]фенил]-2,3-дигидро-2-оксо-1*H*-имидазол-4-карбоксамид;

1-Метил-*N*-[2-метил-3-(феноксиметил)фенил]-5-оксо-3-пирролидинкарбоксамид;  
*N*-[3-[(1,3-Бензодиоксол-5-илокси)метил]фенил]-1-(2-метилпропил)-5-оксо-3-  
 пирролидинкарбоксамид;

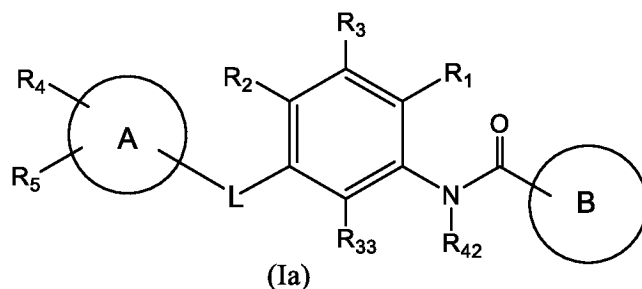
- 1,6-Дигидро-*N*-[3-[[3-метилциклогексил)окси]метил]фенил]-6-оксо-3-  
 5 пиридинкарбоксамид;  
*N*-[3-[(Циклогексилокси)метил]фенил]-1-этил-5-оксо-3-пирролидинкарбоксамид;  
 1-Метил-*N*-[3-[[3-метилциклогексил)окси]метил]фенил]-5-оксо-3-  
 пирролидинкарбоксамид;  
 2,3-Дигидро-3-метил-*N*-[3-[[3-метилциклогексил)окси]метил]фенил]-2-оксо-1*H*-  
 10 имидазол-4-карбоксамид;  
 2,3-Дигидро-1,3-диметил-*N*-[3-[[3-метилциклогексил)окси]метил]фенил]-2-  
 оксо-1*H*-имидазол-4-карбоксамид;  
 1-Этил-*N*-[4-метокси-3-(4-пиридирилметокси)фенил]-5-оксо-3-  
 пирролидинкарбоксамид;  
 15 *N*-[4-Метокси-3-(4-метоксифеноксифенил)-1-(2-метилпропил)-5-оксо-3-  
 пирролидинкарбоксамид или  
 6-Оксо-*N*-(3-феноксифенил)-2-пиперазинкарбоксамид.

Следует понимать, что левая связь вариантов линкера L присоединена к кольцу А формулы (I), а правая - к фенильной группе. Волнистая линия в вариантах группы В  
 20 обозначает место присоединения к карбоксамидной группе.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, конкретно предоставлено соединение согласно формуле (I), где А - фенил, пиридил или циклогексил. В одной из подгрупп предыдущего воплощения А - фенил или циклогексил. В другой подгруппе А - фенил или пиридил. В другой подгруппе А - фенил.  
 25 В еще одной подгруппе А - циклогексил. В другой подгруппе А - пиридил.

Согласно еще одному из вариантов осуществления изобретения, в частности, предоставляются соединения согласно любому из описанных выше вариантов осуществления изобретения, где R<sub>42</sub> - водород.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, конкретно  
 30 представлены соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемая соль



где A, L, Б, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>33</sub> и R<sub>42</sub> имеют значения, как указано выше.

Согласно еще одному из вариантов осуществления изобретения, конкретно представлены соединения в соответствии с любым из описанных выше вариантов осуществления изобретения, где В представляет собой кольцо (1a), (3), (4), (6), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (16), (17) или (18). В одной из подгрупп предыдущего варианта осуществления изобретения В представляет собой кольцо (1a), (4), (10), (11), (12), (13), (16) или (17). В другой подгруппе В представляет собой кольцо (1a), (10), (11) или (12). В еще одной подгруппе В представляет собой кольцо (1a) или (12). В другой подгруппе В представляет собой кольцо (1a). В еще одной подгруппе В представляет собой кольцо (12).

В подгруппе соединений, в которых В представляет собой кольцо (1a), находятся соединения, в которых R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> являются водородом. В еще одной подгруппе предыдущего варианта осуществления изобретения находятся соединения, в которых R<sub>6</sub> представляет собой водород, C<sub>1-7</sub> алкил или C<sub>3-7</sub> циклоалкил. К другой подгруппе относятся соединения, в которых R<sub>6</sub> представляет собой -C(O)-R<sub>x</sub>, где R<sub>x</sub> - C<sub>1-7</sub> алкил или необязательно замещенное 4-6-членное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N. Частными примерами таких колец являются пирролидиновые и азетидиновые кольца, необязательно замещенные 1-2 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-7</sub> алкила и оксо.

В подгруппе соединений, где В представляет собой кольцо (12), находятся соединения, где R<sub>20</sub> - водород, а R<sub>18</sub> - C<sub>1-7</sub> алкил или C<sub>3-7</sub> циклоалкил. В еще одной подгруппе предыдущего варианта осуществления изобретения находятся соединения, в которых R<sub>21</sub> представляет собой водород или C<sub>1-7</sub> алкил.

Согласно еще одному из вариантов осуществления изобретения, конкретно представлены соединения в соответствии с любым из описанных выше вариантов осуществления изобретения, где L представляет собой -O-, -S-, -NH-, -C<sub>1-7</sub> алкил-, -C<sub>2-7</sub> алкенил-, -C<sub>1-7</sub> алкил-O-, или -O-C<sub>1-7</sub> алкил. В подгруппе предыдущего варианта осуществления изобретения находятся соединения, в которых L представляет собой -O-, -C<sub>2-7</sub> алкенил-, -C<sub>1-7</sub> алкил-O-, или -O-C<sub>1-7</sub> алкил. В подгруппе предыдущего варианта

осуществления изобретения находятся соединения, в которых L представляет собой -O-, -C<sub>2-7</sub> алкенил- или -O-C<sub>1-7</sub> алкил. В другой подгруппе L представляет собой -O- или -C<sub>2-7</sub> алкенил. В другой подгруппе L представляет собой -O-. Конкретным примером того, что L является C<sub>1-7</sub> алкилом, является -CH<sub>2</sub>-группа. Конкретным примером того, что L является -C<sub>2-7</sub> алкенилом, является -CH=CH- группа. Конкретным примером того, что L является -C<sub>1-7</sub> алкил-O-, является -CH<sub>2</sub>-O-группа. Конкретным примером того, что L является -O-C<sub>1-7</sub> алкил, является -O-CH<sub>2</sub>-группа.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, в частности, предоставляются соединения согласно любому из вышеприведенных вариантов осуществления изобретения, где R<sub>1</sub> представляет собой водород, C<sub>1-7</sub> алкокси или галоген. В подгруппе предыдущего варианта осуществления изобретения соединения, в которых R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкокси или галоген. В подгруппе предыдущего варианта осуществления изобретения находятся соединения, в которых R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкокси, в частности, метоксигруппу. В одном из вариантов осуществления изобретения R<sub>1</sub> представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N. Конкретные примеры таких колец включают оксадиазолиловые и пиразолиловые кольца, необязательно замещенные 1-2 C<sub>1-7</sub> алкильными или оксо-заместителями.

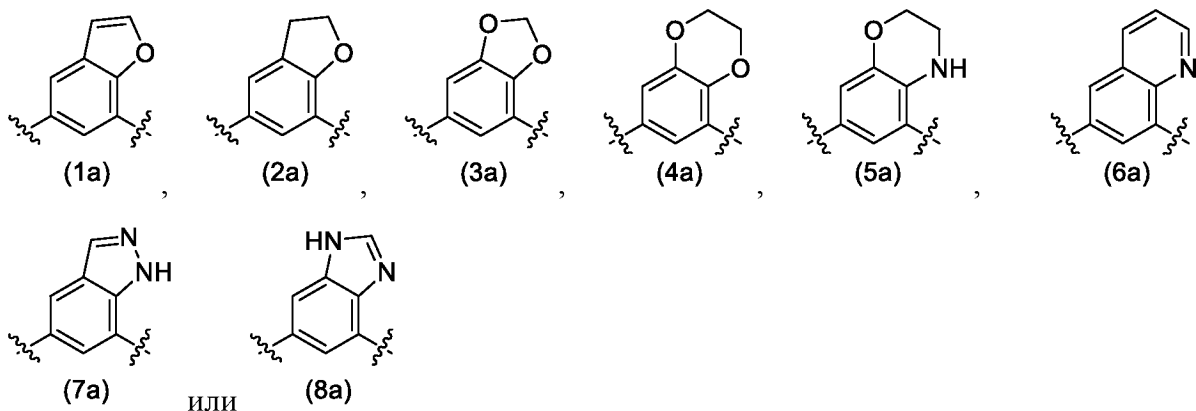
Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, в частности, представляются соединения согласно любому из описанных выше вариантов осуществления изобретения, где R<sub>2</sub> представляет собой водород, C<sub>1-7</sub> алкокси или галоген. В подгруппе предыдущего варианта осуществления изобретения соединения, в которых R<sub>2</sub> представляет собой водород или галоген. В подгруппе предыдущего варианта осуществления изобретения соединения, в которых R<sub>2</sub> представляет собой водород.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, в частности, предлагаются соединения согласно любому из описанных выше вариантов осуществления изобретения, в которых R<sub>3</sub> представляет собой водород, галоген или C<sub>1-7</sub> алкокси. В подгруппе находятся соединения, в которых R<sub>3</sub> представляет собой водород или C<sub>1-7</sub> алкокси. В подгруппе находятся соединения, в которых R<sub>3</sub> представляет собой водород.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, конкретно представлены соединения согласно любому из вышеуказанных вариантов, в которых R<sub>1</sub>

и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N. В подгруппе находятся соединения, в которых R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O и N. В подгруппе находятся соединения, в которых R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо с 1-2 гетероатомами, где гетероатомом является O. Конкретными примерами таких колец являются фураниловые, дигидрофураниловые, тетрагидрофураниловые, диоксаниловые, диоксоланиловые, оксазиниловые, пиридиновые, 2,3-дигидро-1,4- диоксиниловые, 2,3-дигидро-1,4- оксазиниловые кольца, необязательно замещенные 1-2 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-7</sub> алкила и оксо.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, в частности, предоставляются соединения согласно любому из описанных выше вариантов осуществления изобретения, в которых R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное конденсированное кольцо, представленное любой из следующих групп:



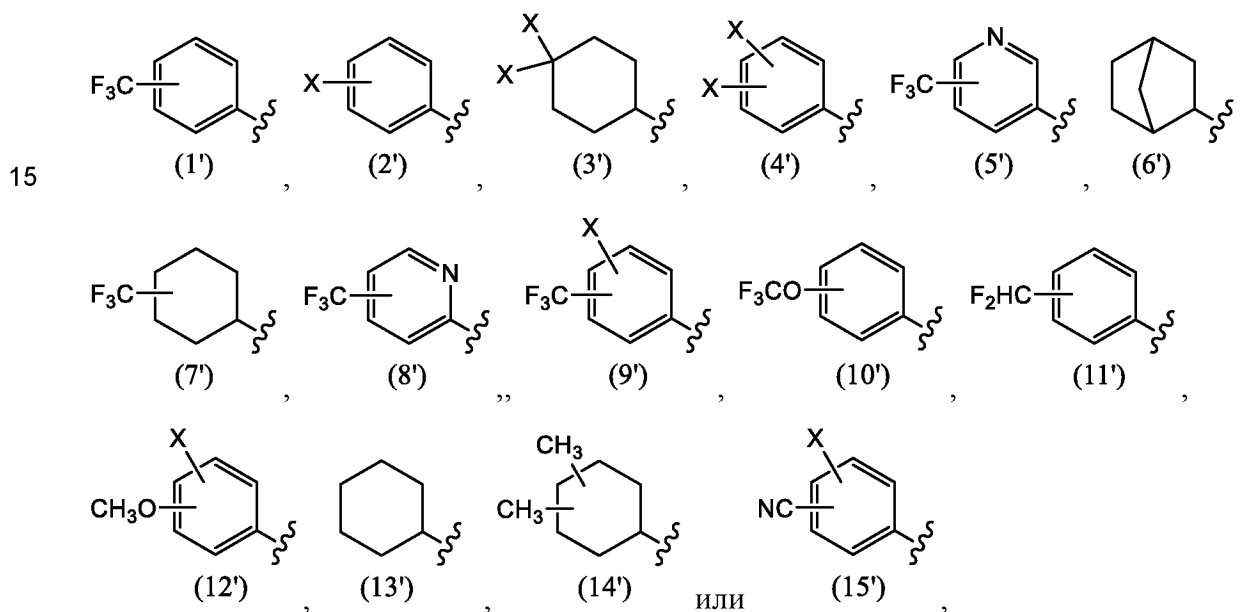
где левая волнистая линия обозначает место присоединения к L-группе, а правая волнистая линия - место присоединения к карбоксамидной группе. Необязательный заместитель может представлять собой 1-2 заместителя, независимо выбранных из C<sub>1-7</sub> алкила, галогена, галоген C<sub>1-7</sub> алкила, C<sub>1-7</sub> алкокси и оксо, в частности C<sub>1-7</sub> алкил или оксо.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, в частности, представлены соединения согласно любому из вышеприведенных вариантов осуществления, где R<sub>4</sub> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген C<sub>1-7</sub> алкил или галоген C<sub>1-7</sub> алкокси, и R<sub>5</sub> представляет собой водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, циано, amino или галоген. В подгруппе находятся соединения, в которых



R<sub>4</sub> представляет собой галоген, C<sub>1-7</sub> алкил, галоген C<sub>1-7</sub> алкил или галоген C<sub>1-7</sub> алкокси, и R<sub>5</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, циано или галоген. В подгруппе находятся соединения, в которых R<sub>4</sub> представляет собой галоген C<sub>1-7</sub> алкил или галоген C<sub>1-7</sub> алкокси, и R<sub>5</sub> - водород или галоген. В подгруппу входят соединения, в которых R<sub>4</sub> представляет собой галоген C<sub>1-7</sub> алкил или галоген C<sub>1-7</sub> алкокси, и R<sub>5</sub> - водород. В другую подгруппу входят соединения, в которых R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляют собой C<sub>1-7</sub> алкил, например, метил. В другую подгруппу входят соединения, в которых оба R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> являются галогенами, например, фтором. Конкретными примерами того, что R<sub>4</sub> является галогеном, C<sub>1-7</sub> алкилом, являются группы -CF<sub>3</sub> и -CHF<sub>2</sub>. Конкретными примерами того, что R<sub>4</sub> является галогеном C<sub>1-7</sub> алкокси, является группа -OCF<sub>3</sub>.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, конкретно предоставляются соединения согласно любому из описанных выше вариантов осуществления изобретения, в которых кольцо А вместе с R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляют собой любую из следующих групп:

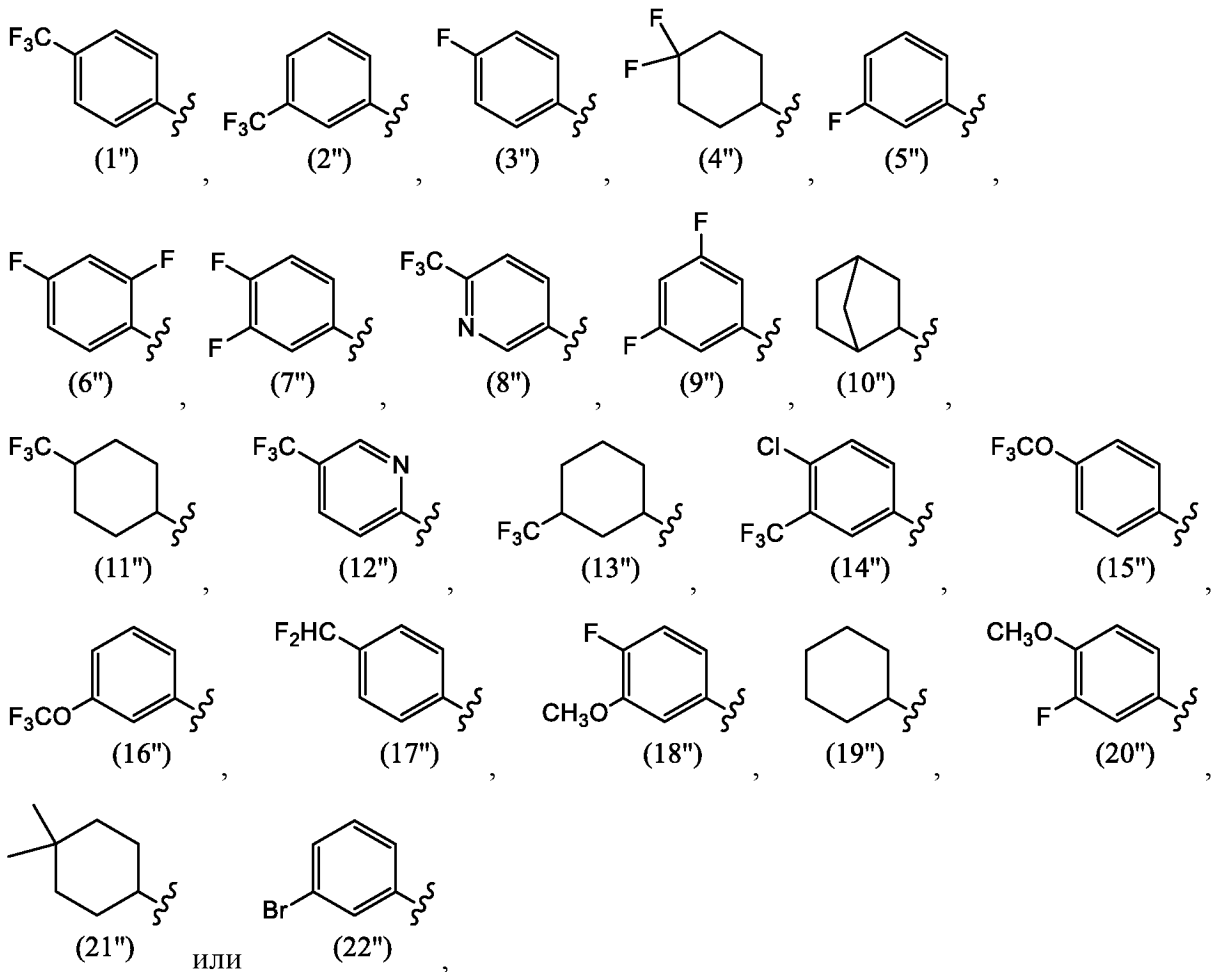


где X - галоген, а волнистая линия обозначает место присоединения к L- группе.

20 Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, конкретно предоставляется соединение в соответствии с любым из вышеприведенных вариантов осуществления изобретения, где А вместе с R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляет собой группу (1'), (2'), (3'), (4'), (7'), (8'), (10'), (11') или (13'). В подгруппе обеспечивается соединение по любому из приведенных выше вариантов осуществления изобретения, где А вместе с R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляет собой группу (1'), (4'), (7'), (8'), (10') или (11').

25 Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, конкретно предоставляются соединения согласно любому из описанных выше вариантов

осуществления изобретения, в которых кольцо А вместе с R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представлены следующими группами:



где волнистая линия обозначает место присоединения к L-группе.

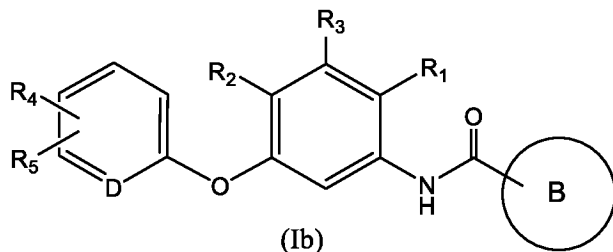
Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, конкретно  
 10 предоставляется соединение в соответствии с любым из вышеприведенных вариантов осуществления изобретения, где А вместе с R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляет собой группу (1''), (2''), (3''), (4''), (7''), (11''), (12''), (13''), (15''), (17''), (19'') или (21''). В подгруппе предусмотрено соединение по любому из приведенных выше вариантов осуществления изобретения, где А вместе с R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляет собой группу (1''), (2''), (4''), (7''), (11''), (12''), (15'') или  
 15 (21'').

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, конкретно представлено соединение по любому из вышеприведенных вариантов осуществления изобретения, где А - фенил или пиридил, L - -O-, R<sub>1</sub> - C<sub>1-7</sub> алкокси, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>33</sub> и R<sub>42</sub> - водород, Z - кольцо (1a) или (12) и R<sub>4</sub> - галоген C<sub>1-7</sub> алкил.

20 Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, в частности, предоставляются соединения согласно любому из описанных выше вариантов

осуществления изобретения, где Z также может представлять собой  $-\text{CH}(\text{NHR}_{25})-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$ .

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, в частности, предлагаются соединения формулы (Ib) или их фармацевтически приемлемые соли



5

где

D - CH или N

R<sub>2</sub> - H или галоген;

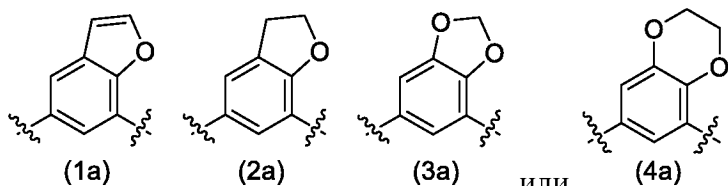
R<sub>4</sub> - H, галоген или циано;

10

R<sub>5</sub> - галоген или галоген C<sub>1-7</sub> алкил;

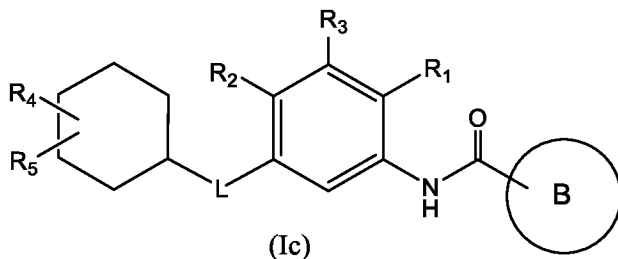
B - кольцо (1a), (10) или (12);

R<sub>1</sub> представляет собой  $-\text{OCH}_3$  или галоген, или R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, образуют конденсированное кольцо, представленное любой из следующих групп:



15

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, в частности, предлагаются соединения формулы (Ic) или их фармацевтически приемлемые соли



где

20

L -  $-\text{O}-$  или  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

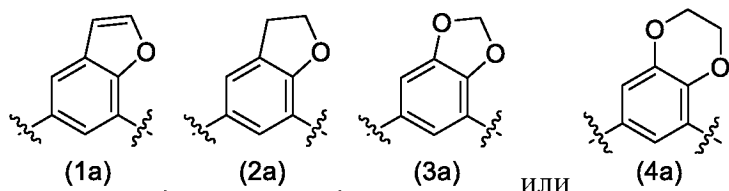
R<sub>2</sub> - H или галоген;

R<sub>4</sub> - H, C<sub>1-7</sub> алкил или галоген;

R<sub>5</sub> - галоген, C<sub>1-7</sub> алкил или галоген C<sub>1-7</sub> алкил;

В - кольцо (1a), (10) или (12);

R<sub>1</sub> представляет собой -OCH<sub>3</sub> или галоген, или R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, образуют конденсированное кольцо, представленное любой из следующих групп:



Согласно еще одному варианту осуществления, настоящее изобретение представляет собой способ лечения заболевания или состояния, при котором желательно ингибирование TEAD, например, рака или хронической боли, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), как определено в любом из вышеприведенных вариантов осуществления.

10

Соединения изобретения можно получить различными химическими путями аналогично известным в литературе методам с использованием подходящих исходных веществ. Соединения формулы (I) можно получить, например, аналогично или в соответствии со следующими реакционными схемами. Некоторые соединения, входящие в формулу (I), можно получить путем превращения функциональных групп других соединений формулы (I), полученных в соответствии со следующими схемами, с помощью хорошо известных реакционных стадий, таких как окисление, восстановление, гидролиз, ацилирование, алкилирование, амидирование, аминирование, сульфонирование и другие. Следует отметить, что для повышения селективности реакций в ходе синтеза могут быть использованы любые подходящие группы, например, N-защитные группы, такие как t-бутоксикарбонильная (t-BOC) группа или фенилсульфонильная группа, отщепляемые известными способами.

15

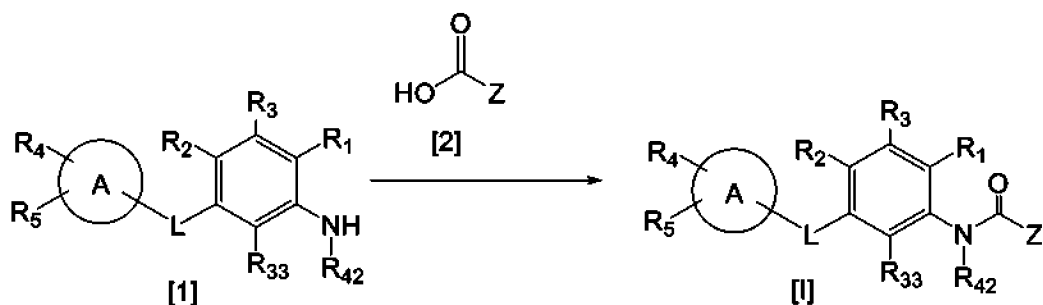
20

Соединения формулы (I) можно получить, например, по схеме 1, где A, L, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>33</sub> и R<sub>42</sub> являются таким, как определено выше. В способе по схеме 1 анилиновое соединение формулы [1] соединяют с производным карбоновой кислоты формулы [2] в подходящем растворителе, таком как безводный ацетонитрил или DMF, в присутствии подходящего связующего реагента, такого как комбинация N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата и 1-метил-1H-имидазола или гексафторфосфата азабензотриазолтетраметилурана (HATU) и N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA) с получением соединения формулы (I).

25

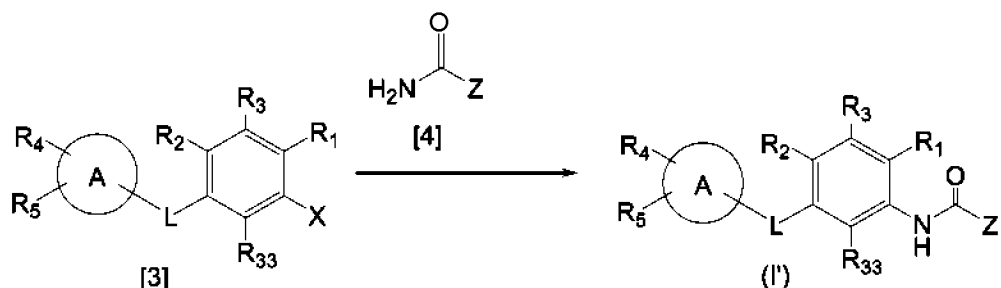
30

СХЕМА 1.



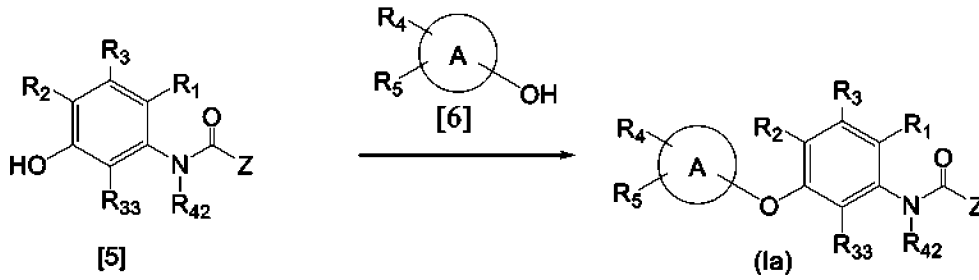
Альтернативно, соединения формулы (I), где R<sub>42</sub> - H, можно получить по схеме 2, где A, L, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>33</sub> имеют значения, как определено выше, а X - галоген, например, бром. В способе по схеме 2 соединение формулы [3] соединяют с карбоксамидным соединением формулы [4] в подходящем растворителе, таком как толуол, в присутствии основания, такого как карбонат цезия, и подходящей каталитической системы, например, комбинации Pd<sub>2</sub>(dba) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (XantPhos), или иодида меди и N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина, с получением соединения формулы (I).

СХЕМА 2.



Соединения формулы (I), в которых L представляет собой -O-, также можно получить, например, по схеме 3, где A, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> такие, как определено выше. В способе по схеме 3 соединение формулы [3] конденсируется с соединением формулы [4] в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, в присутствии реагентов Мицунобу (Mitsunobu), таких как трифенилфосфин (TPP) и диэтил азодикарбоксилат (DEAD), с получением соединения формулы (I).

СХЕМА 3.

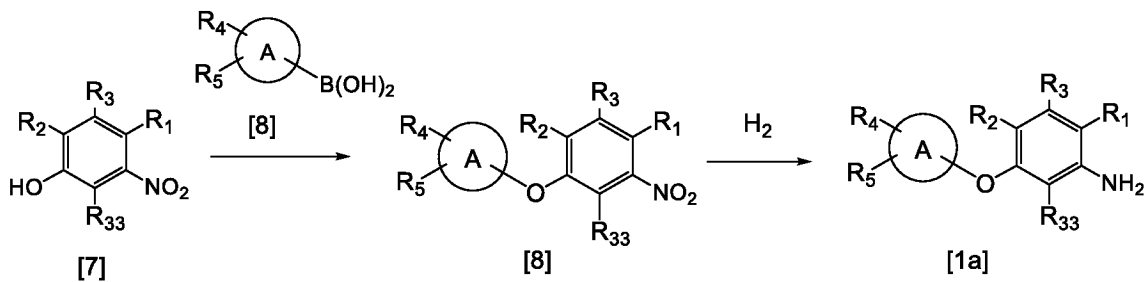


Промежуточные соединения можно получить в соответствии с методами, описанными в литературе, или как раскрыто в настоящем раскрытии.

Промежуточные соединения могут быть получены в соответствии с известными способами или как раскрыто в настоящем описании.

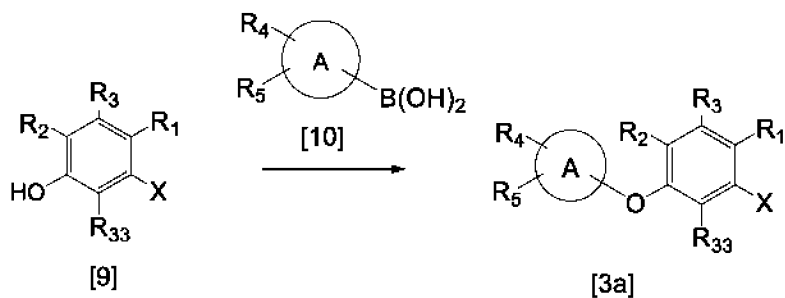
- 5 Например, промежуточные соединения формулы [1a], где L -O-, можно получить по схеме 4, где A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>33</sub> такие, как определено выше. В способе по схеме 4 соединение формулы [7] соединяют с соединением формулы [8] в подходящем растворителе, например дихлорметане, в присутствии основания, например пиридина, и катализатора, например диацетоксимедь, с получением соединения формулы [8],
- 10 которое впоследствии может быть восстановлено, например, гидрированием в присутствии подходящего катализатора, например палладия в углеводе, с получением промежуточного соединения формулы [1a].

СХЕМА 4.



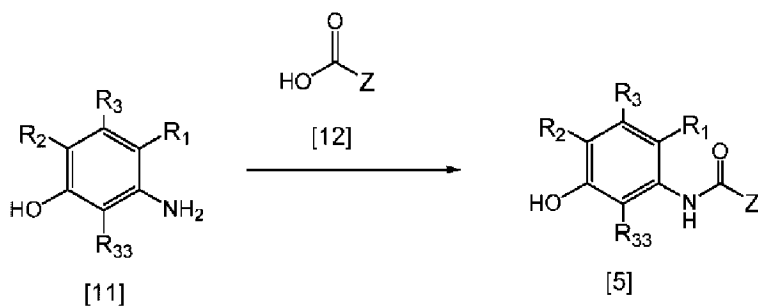
- 15 Промежуточные соединения формулы [3a], где L -O-, можно получить, например, по схеме 5, где A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>33</sub> такие, как определено выше, и X - галоген, например, бром. В способе по схеме 5 соединение формулы [9] соединяют с соединением формулы [10] в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, в присутствии основания, такого как пиридин, и катализатора, такого как диацетоксимедь, с получением
- 20 соединения формулы [3a],

СХЕМА 5.



Промежуточные соединения формулы [5] можно получить, например, по схеме 6, где Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> такие, как определено выше. В способе по схеме 6 соединение формулы [11] соединяют с соединением формулы [12] в подходящем растворителе, таком как DMF, в присутствии основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA), и связующего агента, такого как гексафторфосфат азабензотриазолтетраметил урания (HATU), с получением промежуточного соединения формулы [5].

СХЕМА 6.



10

В качестве альтернативы, соединения формулы (I) можно получить, как раскрыто в конкретных примерах настоящего раскрытия.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данный объект. Для облегчения понимания настоящего изобретения в настоящем документе используются следующие определения.

Термин "субъект", используемый в настоящем документе, относится к людям и животным.

Термин "галоген" или "галоген", используемый в настоящем документе как таковой или как часть другой группы, относится к хлору, бром, фтору или йоду. Предпочтительными галогенами являются хлор и фтор.

Термин "C<sub>1-7</sub> алкил", используемый в настоящем документе как таковой или как часть другой группы, относится к насыщенным углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью, имеющей 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода. Предпочтительные примеры C<sub>1-7</sub> алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, *n*-пропил, *изо*-

25

пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *изо*-пентил и *n*-гексил. Одним из предпочтительных воплощений термина " $C_{1-7}$  алкил" является  $C_{1-3}$  алкил. Термин " $C_{1-3}$  алкил" относится к воплощению " $C_{1-7}$  алкила", имеющего 1, 2 или 3 атома углерода. Примеры " $C_{1-3}$  алкила" включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, *n*-пропил и *изо*-пропил. Одним из предпочтительных " $C_{1-7}$  алкилов" является метильная группа.

Термин " $C_{2-7}$  алкенил", используемый в настоящем документе как таковой или в составе другой группы, относится к алифатической углеводородной группе, имеющей 2, 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода и содержащей одну или несколько двойных связей. Предпочтительные примеры включают, но не ограничиваются ими, этенил, пропенил и гексенил. Одним из предпочтительных вариантов " $C_{2-7}$  алкенил" является  $C_{2-4}$  алкенил. Термин " $C_{2-4}$  алкенил" относится к воплощению " $C_{2-7}$  алкенила", имеющему 2, 3 или 4 атома углерода. Предпочтительные примеры включают, но не ограничиваются ими, этенил, пропенил и бутенил. Одним из предпочтительных " $C_{2-7}$  алкенилов" является группа  $-CH=CH-$ .

Термин " $C_{3-7}$  циклоалкил", используемый в настоящем документе как таковой или в составе другой группы, относится к насыщенным циклическим углеводородным группам, содержащим 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода. Предпочтительные примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Одним из наиболее предпочтительных " $C_{3-7}$  циклоалкилов" является циклопропильная группа.

Термин "гидрокси", используемый в настоящем документе как таковой или как часть другой группы, относится к группе  $-OH$ .

Термин "циано", используемый в настоящем документе как таковой или как часть другой группы, относится к группе  $-CN$ .

Термин "карбоксо", используемый в настоящем документе как таковой или как часть другой группы, относится к группе  $-COOH$ .

Термин "карбонил", используемый в настоящем документе как таковой или в составе другой группы, обозначает атом углерода, имеющий двойную связь с атомом кислорода ( $C=O$ ).

Термин "оксо", используемый в настоящем документе как таковой или в составе другой группы, относится к атому кислорода, связанному с другим атомом двойной связью ( $=O$ ).

Термин " $C_{1-7}$  алкокси", используемый в настоящем документе как таковой или как



часть другой группы, относится к C<sub>1-7</sub> алкилу, как определено в настоящем документе, присоединенному к фрагменту молекулы-носителя через атом кислорода. Предпочтительные примеры C<sub>1-7</sub> алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси и *трет*-бутокси. В одном из предпочтительных воплощений "C<sub>1-7</sub> алкокси" представляет собой C<sub>1-3</sub> алкокси. Термин "C<sub>1-3</sub> алкокси" относится к воплощению "C<sub>1-7</sub> алкокси", имеющему 1, 2 или 3 атома углерода. Предпочтительные примеры C<sub>1-3</sub> алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси. Одной из наиболее предпочтительных "C<sub>1-7</sub> алкокси" групп является метокси.

10 Термин "гидрокси C<sub>1-7</sub> алкил", используемый в настоящем документе, означает по меньшей мере одну гидрокси группу, как определено в настоящем документе, присоединенную к фрагменту молекулы-носителя через C<sub>1-7</sub> алкильную группу, как определено в настоящем документе. Предпочтительные примеры гидрокси C<sub>1-7</sub> алкила включают, но не ограничиваются ими, гидроксиметил, 2,2-дигидроксиэтил, 1-15 гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 1-гидроксипропил, 1-метил-1-гидроксиэтил и 1-метил-1-гидроксипропил.

Термин "галоген C<sub>1-7</sub> алкил", используемый в настоящем документе, означает по меньшей мере один галоген, как определено в настоящем документе, присоединенный к фрагменту молекулы-носителя через C<sub>1-7</sub> алкильную группу, как определено в 20 настоящем документе. Предпочтительные примеры галоген C<sub>1-7</sub> алкила включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-хлорэтил и 3 - бромпропил. Предпочтительными "галоген-C<sub>1-7</sub> алкильными" группами являются трифторметил и дифторметил.

Термин "галоген C<sub>1-7</sub> алкокси", используемый в настоящем документе, означает 25 по меньшей мере один галоген, как определено в настоящем документе, присоединенный к фрагменту молекулы-носителя через C<sub>1-7</sub> алкокси группу, как определено в настоящем документе.

Термин "C<sub>1-7</sub> алкокси C<sub>1-7</sub> алкил", используемый в настоящем документе как таковой или как часть другой группы, относится к по меньшей мере одной C<sub>1-7</sub> алкокси 30 группе, как определено в настоящем документе, присоединенной к фрагменту молекулы-носителя через C<sub>1-7</sub> алкильную группу, как определено в настоящем документе.

Термин "4-10-членное карбоциклическое кольцо", используемый в данном документе, означает насыщенное, частично насыщенное или ароматическое кольцо с 4-10 кольцевыми атомами, состоящими только из атомов углерода. Одним из воплощений

"4-10-членного карбоциклического кольца" является "5-6-членное карбоциклическое кольцо", которое относится к насыщенному, частично насыщенному или ароматическому кольцу с 5-6 кольцевыми атомами, состоящими только из атомов углерода. Предпочтительные примеры 4-10-членного карбоциклического кольца  
5 включают, но не ограничиваются ими, фенил, циклогексиловые, циклогексениловые, циклопентиловые, циклопентениловые и циклобутиловые кольца.

Термин "замещенный", используемый в настоящем документе в связи с различными остатками, относится, если не определено иное, к галогенным заместителям, таким как фтор, хлор, бром, йод, или к C<sub>1-7</sub> алкилу, C<sub>3-7</sub> циклоалкилу, гидрокси, amino,  
10 нитро, циано, тиол C<sub>1-7</sub> алкилу, метилсульфонилу, C<sub>1-7</sub> алкокси, гало C<sub>1-7</sub> алкилу, гидрокси C<sub>1-7</sub> алкилу или amino C<sub>1-7</sub> алкилу. Предпочтительными заместителями являются галоген, C<sub>1-7</sub> алкил, гидрокси, amino, гало C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси и метилсульфонил. В одной группе предпочтительными являются 1-2 заместителя, выбранных из C<sub>1-7</sub> алкильных или галогенных заместителей, в частности C<sub>1-3</sub> алкильных  
15 или галогенных заместителей, в частности метильных, этильных, хлор-, фтор- или бром-заместителей.

"Замещенные" группы могут содержать от 1 до 3, предпочтительно 1 или 2, вышеуказанных заместителя, если не определено иное.

Оптически активные энантиомеры или диастереомеры соединений формулы (I)  
20 можно получить, например, путем растворения рацемического конечного продукта известными методами или с использованием подходящих оптически активных исходных веществ. Аналогично, рацемические соединения формулы (I) можно получить с использованием рацемических исходных веществ. Разделение рацемических соединений формулы (I) или их рацемических исходных веществ может быть  
25 осуществлено, например, путем превращения рацемического соединения в смесь его диастереомерных солей посредством реакции с оптически активной кислотой и последующего разделения диастереомеров кристаллизацией. Предпочтительные примеры таких оптически активных кислот включают, в частности, D-винную кислоту и дибензоил-D-винную кислоту. В качестве альтернативы для разделения рацемической  
30 смеси может быть использована препаративная хиральная хроматография.

Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в области фармацевтики. Неограничивающие примеры подходящих солей включают соли металлов, соли аммония, соли с органическим основанием, соли с неорганической кислотой, соли с органической кислотой и соли с основной или кислой аминокислотой.

Неограничивающие примеры солей металлов включают соли щелочных металлов, такие как натриевая соль и калиевая соль; соли щелочноземельных металлов, такие как кальциевая соль и магниевая соль. Неограничивающие примеры солей неорганических или органических кислот включают хлориды, бромиды, сульфаты, нитраты, фосфаты, сульфонаты, метансульфонаты, формиаты, тартраты, малеаты, цитраты, бензоаты, салицилаты, аскорбаты, ацетаты, оксалаты, фумараты, гемифумараты и сукцинаты. Фармацевтически приемлемые сложные эфиры, когда это применимо, можно получить известными методами с использованием фармацевтически приемлемых кислот, традиционно используемых в фармацевтике и сохраняющих фармакологические свойства свободной формы. Неограничивающие примеры таких эфиров включают эфиры алифатических или ароматических спиртов, например, метиловый, этиловый, пропиловый, изопропиловый, бутиловый, изобутиловый, *втор*-бутиловый, *трет*-бутиловый эфиры. Фосфатные и карбонатные эфиры также входят в объем изобретения.

Приведенное выше определение формулы (I) включает все возможные изотопы и изомеры, например стереоизомеры, соединений, в том числе геометрические изомеры, например *Z*- и *E*-изомеры (*цис*- и *транс*-изомеры), оптические изомеры, например диастереомеры и энантиомеры, а также пролекарственные эфиры, например фосфатные и карбонатные эфиры.

Специалистам в данной области известно, что настоящие соединения могут содержать по меньшей мере один хиральный центр. Соответственно, соединения могут существовать в оптически активной или рацемической форме. Следует понимать, что формула (I) включает любую рацемическую или оптически активную форму, а также их смеси. В одном из вариантов осуществления изобретения соединения представляют собой чистые (R)-изомеры. В другом варианте осуществления изобретения соединения являются чистыми (S)-изомерами. В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представляют собой смесь изомеров (R) и (S). В другом варианте осуществления изобретения соединения представляют собой рацемическую смесь, включающую равное количество (R) и (S) изомеров. Соединения могут содержать два хиральных центра. В этом случае, согласно одному из вариантов осуществления, соединения представляют собой смесь диастереомеров. Согласно другому варианту осуществления изобретения, соединения представляют собой смесь энантиомеров. Согласно еще одному из вариантов осуществления изобретения, соединения представляют собой чистые энантиомеры. Отдельно взятые изомеры можно получить из соответствующих изомерных форм исходного вещества или разделены после получения

конечного соединения в соответствии с традиционными методами разделения. Для выделения оптических изомеров, например, энантиомеров или диастереомеров, из их смеси можно использовать обычные методы разделения, например, дробную кристаллизацию.

- 5 Настоящие соединения могут также существовать в виде таутомеров или их равновесных смесей, в которых протон соединения смещается от одного атома к другому. Примерами таутомерии являются, в частности, амидо-имино-, кетенол-, фенол-кето-, оксимо-нитрозо-, нитро-аци-, имино-енамин-, кольцевая таутомерия гетероциклических колец, таких как пирозольное кольцо, и т.п. Подразумевается, что
- 10 соединения формулы (I) охватывают таутомерные формы, даже если может быть изображена только одна таутомерная форма.

Примеры предпочтительных соединений одной группы формулы (I) включают:

- N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 1);
- 15 1-Ацетил-N-(5-(3-фторфеноксифенил)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 2);
- 1-Ацетил-N-(5-((3-фторфеноксифенил)метил)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 3);
- 20 N-(5-((3-Фторфеноксифенил)метил)-2,4-диметоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 4);
- 1-(2-Фторэтил)-N-(5-((3-фторфеноксифенил)метил)-2-метоксифенил)азетидин-3-карбоксамид (Соединение 5);
- рац-(транс)-N-(5-((3-Фторфеноксифенил)метил)-2-метоксифенил)-3-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 6);
- 25 4-Оксо-N-(3-(3-(трифторметил)феноксифенил)азетидин-2-карбоксамид (Соединение 7);
- N-(2-Метокси-5-(3-(трифторметил)феноксифенил)-4-оксоазетидин-2-карбоксамид (Соединение 8);
- N-(2-Метокси-5-(3-(трифторметил)феноксифенил)-2-(5-оксопирролидин-2-
- 30 ил)ацетамид (Соединение 9);
- N-(2-Метокси-5-(3-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 10);
- N-(2-Метокси-5-(3-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 11);

N-(2-Метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)тетрагидротиофен-3-карбоксамид 1,1-диоксид (Соединение 12);

N-(5-((3-Фторфенокси)метил)-2-метоксифенил)-2-метилизотиазолидин-3-карбоксамид 1,1-диоксид (Соединение 13);

5 N-(2-Метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)-2-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 14);

N-(5-(3-Фторфенокси)-2-метоксифенил)-2-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 15);

10 5-Оксо-N-(3-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 16);

N-(5-((3-Фторфенокси)метил)бензофуран-7-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 17);

N-(5-(3-Фторфенокси)-2-метоксифенил)-5-оксотетрагидропирроло[2,1-b]тиазол-7a(5H)-карбоксамид (Соединение 18);

15 N-(2-Метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксотетрагидропирроло[2,1-b]тиазол-7a(5H)-карбоксамид (Соединение 19);

рац-(цис)-N-(5-((3-Фторфенокси)метил)-2-метоксифенил)-3-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 20);

20 (E)-N-(5-(2-(4,4-Дифторциклогексил)винил)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 21);

(E)-N-(5-(2-(4,4-Дифторциклогексил)винил)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 22);

(E)-N-(5-(2-(4,4-Дифторциклогексил)винил)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, энантиомер 1 (Соединение 23);

25 (E)-N-(5-(2-(4,4-Дифторциклогексил)винил)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, энантиомер 1 (Соединение 24);

(R)-N-(5-(3-Фторфенокси)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 25);

30 N-(5-((3-Фторфенокси)метил)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксопирролидин-3-карбоксамид (Соединение 26);

N-(6-((3-Фторфенокси)метил)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 27);

1-Метил-5-оксо-N-(5-(3-(трифторметил)фенокси)бензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 28);

1-Ацетил-N-(2-метокси-5-(3-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 29);

1-Ацетил-N-(2-метокси-5-(3-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, энантиомер 2 (Соединение 30);

5 N-(5-((3-Фторфеноксифенил)метил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 31);

N-(5-((3-Фторфеноксифенил)метил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 32);

10 5-Оксо-N-(6-(3-(трифторметил)феноксифенил)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 33);

1-Метил-5-оксо-N-(6-(3-(трифторметил)феноксифенил)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 34);

N-(3-фтор-5-((3-фторфеноксифенил)метил)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 35);

15 N-(3-фтор-5-((3-фторфеноксифенил)метил)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 36);

1-Этил-N-(2-метокси-5-(3-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 37);

20 1-(Циклопропанкарбонил)-N-(2-метокси-5-(3-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 38);

1-Ацетил-N-(4-фтор-2-метокси-5-(3-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 39);

1-Ацетил-N-(2-фтор-5-(3-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 40);

25 N-(2-Фтор-5-(3-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 41);

N-(5-(2,4-Дифторфеноксифенил)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 42);

30 N-(5-(2,4-Дифторфеноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 43);

1-Ацетил-N-(5-(2,4-дифторфеноксифенил)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 44);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 45);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 46);

1-Ацетил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 47);

5 N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 48);

N-(2-Метокси-5-((3-(трифторметил)фенокси)метил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 49);

10 1-Ацетил-N-(2-метокси-5-((3-(трифторметил)фенокси)метил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 50);

1-Ацетил-N-(2-метокси-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 51);

N-(2-Метокси-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 52);

15 N-(2-Метокси-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 53);

N-(7-(3-(Трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)изотиазолидин-3-карбоксамид 1,1-диоксид (Соединение 54);

20 5-Оксо-N-(7-(3-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 55);

1-Ацетил-5-оксо-N-(7-(3-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 56);

N-(7-((3-Фторфенокси)метил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 57);

25 N-(7-((3-Фторфенокси)метил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 58);

N-(5-(3,4-Дифторфенокси)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 59);

30 N-(5-(3,4-Дифторфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 60);

N-(8-Метил-7-(3-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 61);

N-(2-Метокси-5-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 62);

- N-(2-Метокси-5-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 63);
- (E)-N-(2-Метокси-5-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)винил)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 64);
- 5 (E)-N-(2-Метокси-5-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)винил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 65);
- 5-Оксо-N-(7-(4-(трифторметил)феноксид)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 66);
- 1-Метил-5-оксо-N-(7-(4-(трифторметил)феноксид)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 67);
- 10 1-Этил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксид)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 68);
- (R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксид)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 69);
- 15 (S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксид)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 70);
- N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксид)фенил)-2-метил-1,2-тиазетидин-3-карбоксамид 1,1-диоксид (Соединение 71);
- N-(2-Метокси-5-(3-(трифторметил)феноксид)фенил)-2-метил-1,2-тиазетидин-3-карбоксамид 1,1-диоксид (Соединение 72);
- 20 N-(4-Фтор-5-((3-фторфеноксид)метил)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 73);
- N-(2-Метокси-5-((4-(трифторметил)фенил)амино)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 74);
- 25 N-(2-Фтор-5-(4-(трифторметил)феноксид)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 75);
- N-(2-Фтор-5-(4-(трифторметил)феноксид)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 76);
- 1-Ацетил-N-(5-(3,5-дифторфеноксид)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 77);
- 30 N-(5-(3,5-Дифторфеноксид)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 78);
- N-(5-(2,5-Дифторфеноксид)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 79);



3-Оксо-N-(7-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксамид (Соединение 80);

1-Изопропил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 81);

5 N-(5-(3,4-Дифторфенокси)-2-метоксифенил)-1-изопропил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 82);

N-(2-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 83);

10 N-(2-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)-5-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 84);

N-(5-(3,4-Дифторфенокси)-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 85);

N-(5-(3,4-Дифторфенокси)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 86);

15 N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 87);

N-(5-(3,4-Дифторфенокси)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 88);

20 N-(5-((3,4-Дифторфенокси)метил)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 89);

N-(5-((3-Фторфенокси)метил)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 90);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-тиоксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 91);

25 N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-тиоксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 92);

(R)-N-(5-(3,4-Дифторфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 93);

30 (S)-N-(5-(3,4-Дифторфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 94);

N-(5-((3,4-Дифторфенокси)метил)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 95);

N-(5-(Бицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 96);

(R)-N-(7-(3,4-Дифторфенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 97);

(S)-N-(7-(3,4-Дифторфенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 98);

5 (R)-1-Метил-5-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 99);

(S)-N-(5-(3,4-Дифторфенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 100);

10 (R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 101);

(S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 102);

(R)-N-(2-Метокси-5-(((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 103);

15 N(5-(((4,4-Дифторциклогексил)окси)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 104);

(S)-N-(2-Метокси-5-(((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 105);

20 1-Метил-5-оксо-N-(3-оксо-7-(3-(трифторметил)фенокси)-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 106);

(S)-1-Метил-5-оксо-N-(5-(((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 107);

(R)-1-Метил-5-оксо-N-(5-(((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 108);

25 1-Циклопропил-5-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 109);

1-Циклопропил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 110);

30 1-Циклопропил-N-(5-(3,4-дифторфенокси)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 111);

N-(2-Метокси-5-(((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 112);

N-(7-(((4,4-Дифторциклогексил)окси)метил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 113);

1-Циклопропил-5-оксо-N-(7-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 114);

N-(2-Метокси-5-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 115);

5 N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)тетрагидротиофен-3-карбоксамид 1,1-диоксид (Соединение 116);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 117);

10 N-(2-Метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 118);

(S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-6-оксопиперидин-3-карбоксамид (Соединение 119);

(R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-6-оксопиперидин-3-карбоксамид (Соединение 120);

15 N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-3-метил-6-оксопиперидин-3-карбоксамид (Соединение 121);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (Соединение 122);

20 N-(2-Метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3,4-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 123);

(R)-N-(2-Метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 124);

(S)-N-(2-Метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 125);

25 (R)-N-(2-Метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 126);

3-Этил-N-(2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 127);

30 (R)-1-Циклопропил-N-(2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 128);

(S)-1-Циклопропил-N-(2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 129);

(S)-N-(2-Метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 130);

3-Циклопропил-N-(2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 131);

1-(Циклопропилметил)-N-(2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, энантиомер 1 (Соединение 132);

5 1-(Циклопропилметил)-N-(2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, энантиомер 2 (Соединение 133);

(R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1,2-диметил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 134);

10 (S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1,2-диметил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 135);

1-(2-Амино-2-оксоэтил)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 136);

N-(2-Метокс-1-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 137);

15 N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксо-1-(тетрагидрофуран-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 138);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 139);

20 (R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 140);

(S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 141);

3-Ацетил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 142);

25 (2S)-4-Метокси-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 143);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 144);

30 N-(2-Метокси-4-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 145);

1-(2-(Диметиламино)-2-оксоэтил)-N-(2-метокси-4-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 146);

1-(Циклопропилметил)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, энантиомер 1 (Соединение 147);

1-(Циклопропилметил)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, энантиомер 2 (Соединение 148);

N-(5-(4-(Дифторметил)фенокси)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 149);

5 (S)-1-Метил-5-оксо-N-(5-(((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 150);

(R)-1-Метил-5-оксо-N-(5-(((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 151);

10 N-(4-Фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 152);

N-(4-Фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 153);

(R)-N-(4-Фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 154);

15 (R)-N-(4-Фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 155);

(S)-N-(4-Фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 156);

20 (S)-N-(4-Фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 157);

N-(5-(2-Хлор-4-(трифторметил)фенокси)-4-фтор-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 158);

3-Метил-2-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 159);

25 2-Оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиперидин-4-карбоксамид (Соединение 160);

6-Оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение 161);

30 (R)-1-Метил-5-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 162);

(S)-1-Метил-5-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 163);

3-Циклопропил-2-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 164);

(S)-1-Циклопропил-5-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 165);

(R)-1-Циклопропил-5-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 166);

5 3-Этил-2-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 167);

(S)-3-Метил-2-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 168);

10 (R)-3-Метил-2-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 169);

(R)-1-Этил-5-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 170);

(S)-1-Этил-5-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 171);

15 (2R)-1-Метил-N-(2-метил-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, энантиомер 1 (Соединение 172);

20 (2R)-1-Метил-N-(2-метил-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, энантиомер 2 (Соединение 173);

(S)-1-Метил-5-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-хроман-8-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 174);

(R)-1-Метил-5-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)хроман-8-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 175);

25 3-Метил-2-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)хроман-8-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 176);

1-Метил-5-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)хроман-8-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 177);

30 3-Метил-2-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 178);

1-Циклопропил-5-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 179);

(S)-3-Метил-2-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 180);

- (R)-3-Метил-2-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 181);
- 3-Метил-2-оксо-N-(7-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 182);
- 5 3-Метил-2-оксо-N-(7-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)имидазолидин-4-карбоксамид, энантиомер 1 (Соединение 183);
- 3-Метил-2-оксо-N-(7-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)имидазолидин-4-карбоксамид, энантиомер 2 (Соединение 184);
- 10 1-Метил-5-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)фенокси)бензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 185);
- 3-Метил-2-оксо-N-(6-(4-(трифторметил)фенокси)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 186);
- 15 2-Оксо-N-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиперидин-4-карбоксамид (Соединение 187);
- 1-(2-(Метиламино)-2-оксоэтил)-5-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 188);
- 1-(2-Амино-2-оксоэтил)-5-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 189);
- 20 N-(5-((4,4-дифторциклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-6-оксопиперидин-3-карбоксамид (Соединение 190);
- N-(7-((4,4-дифторциклогексил)окси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-6-оксопиперидин-3-карбоксамид (Соединение 191);
- 25 3-Метил-2-оксо-N-(7-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 192);
- 3-Метил-2-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-индазол-7-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 193);
- 1-Метил-N-(1-метил-5-((5-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)-1H-индазол-7-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 194);
- 30 (S)-N-(2-фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 195);
- (R)-N-(2-фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 196);

- N-(2-Фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 197);
- (R)-N-(2-Фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 198);
- 5 (S)-N-(2-Фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 199);
- N-(2-Метокси-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 200);
- N-(2-Метокси-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 201);
- 10 N-(5-((5-Фторпиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 202);
- N-(5-((5-Хлорпиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 203);
- 15 N-(5-(2-Фтор-4-нитрофенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 204);
- N-(5-(((4,4-Дифторциклогексил)окси)метил)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 205);
- N-(5-((4,4-Дифторциклогексил)метокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 206);
- 20 (2S)-N-(5-((4,4-Дифторциклогептил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 207);
- (R)-N-(2-Метокси-5-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 208);
- 25 (R)-N-(2-Метокси-5-(((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 209);
- (S)-N-(2-Метокси-5-(((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 210);
- N-(5-((5-(Дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 211);
- 30 N-(5-((5-(Дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 212);
- N-(5-(4-(Дифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 213);



(S)-N-(5-(4-(Дифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 214);

(R)-N-(5-(4-(Дифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 215);

5 (S)-3-Метил-2-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензофуран-7-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 216);

(R)-3-Метил-2-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензофуран-7-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 217);

10 (S)-3-Метил-N-(1-метил-6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-бензо[b]имидазол-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 218);

(R)-3-Метил-N-(1-метил-6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-бензо[b]имидазол-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 219);

(S)-N-(4-Фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 220);

15 (R)-N-(4-Фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 221);

N-(5-(3,4-Дихлорфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 222);

20 N-(5-(3-Хлор-4-фторфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 223);

N-(5-(3,4-Дифторфенокси)-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 224);

1-Метил-5-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-1H-индазол-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 225);

25 (S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 226);

(R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 227);

30 4-Гидрокси-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-3-карбоксамид (Соединение 228);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксо-1-(5-оксопирролидин-2-карбонил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 229);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-(1-метил-5-оксопирролидин-2-карбонил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 230);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксо-1-(4-оксоазетидин-2-карбонил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 231);

N-(5-(3,4-Дифторфеноксифенил)-2-метоксифенил)-5-оксо-1-(4-оксоазетидин-2-карбонил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 232);

5 1-Метил-5-оксо-N-(7-(3-(трифторметил)феноксифенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 233);

1-Метил-5-оксо-N-(7-(3-(трифторметил)феноксифенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид, энантиомер 1 (Соединение 234);

10 1-Метил-5-оксо-N-(7-(3-(трифторметил)феноксифенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид, энантиомер 2 (Соединение 235);

1-Метил-N-(8-метил-7-(3-(трифторметил)феноксифенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 236);

15 1-Метил-5-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 237);

1-Метил-5-оксо-N-(5-((3-(трифторметил)бензил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 238);

20 N-(5-(3,4-Дифторфеноксифенил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 239);

N-(7-(3,4-Дифторфеноксифенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 240);

N-(7-(4-фторфеноксифенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 241);

25 N-(5-((3,4-Дифторфеноксифенил)метил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 242);

N-(6-((3,4-Дифторфеноксифенил)метил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 243);

30 1-Метил-N-(1-метил-6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, энантиомер 1 (Соединение 244);

1-Метил-N-(1-метил-6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, энантиомер 2 (Соединение 245);

N-(5-(((3-Фторфенил)амино)метил)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 246);

N-(5-((4,4-Дифторциклогексил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 247);

5 N-(5-((3,4-Дифторбензил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 248);

N-(5-((3-Фторфеноксид)метил)бензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 249);

10 N-(2-Фтор-3-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксид)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 250);

N-(5-(3,4-Дифторфеноксид)-2-фтор-3-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 251);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксид)-фенил)-5-оксотетрагидропирроло-[2,1-В]тиазол-7а(5Н)-карбоксамид 1,1-диоксид (Соединение 252);

15 N-(3-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксид)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 253);

(Е)-N-(5-(3-Фторстирил)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 254);

20 N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 255);

N-(2-Метокси-5-(3-(трифторметил)бензил)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 256);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)бензил)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 257);

25 N-(2-Хлор-5-(4-(трифторметил)феноксид)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 258);

N-(4-Метокси-3-(4-(трифторметил)феноксид)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 259);

30 N-(5-(4-Фторфеноксид)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 260);

N-(3-Метокси-5-(3-(трифторметил)феноксид)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 261);

N-(5-((6-Фтор-5-метилпиридин-3-ил)окси)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 262);

(R)-N-(5-((6-Фтор-5-метилпиридин-3-ил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 263);

N-(2-Метокси-5-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 264);

5 (R)-N-(2-Метокси-5-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 265);

N-(2-Метокси-5-(((1R,3S)-3-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 266);

10 N-(2-Метокси-5-(((1S,3S)-3-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 267);

(R)-N-(2-Метокси-5-(((1R,3S)-3-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 268);

(R)-N-(2-Метокси-5-(((1S,3S)-3-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 269);

15 N-(2-Фтор-5-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 270);

(R)-N-(4-Метокси-3-(((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 271);

20 (R)-N-(4-Метокси-3-(((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 272);

N-(3-Метокси-5-(3-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 273);

N-(3-(4-хлор-3-(трифторметил)феноксифенил)-5-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 274);

25 (R)-N-(3-((4,4-Дифторциклогексил)окси)-5-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 275);

N-(2-Метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 276);

30 N-(3-Метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 277);

(R)-N-(3-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 278);

N-(3-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 279);

- 1-Метил-5-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)хинолин-8-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 280);
- (R)-1-Метил-5-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)хинолин-8-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 281);
- 5 (R)-N-(3-Метокси-5-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 282);
- (R)-N-(2-Метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 283);
- 10 N-(3-(3,4-Дифторфенокси)-5-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 284);
- (R)-N-(3-(3,4-Дифторфенокси)-5-метоксифенил)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 285);
- N-(5-(Циклогексилокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 286);
- 15 N-(5-(Циклогекс-2-ен-1-илокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 287);
- (S)-N-(5-((5-Хлорпиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 288);
- 20 1-Ацетил-N-(2-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)азетидин-3-карбоксамид (Соединение 289);
- (R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 290);
- N-(2-Метокси-5-(3-(трифторметокси)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 291);
- 25 N-(5-(4-(Дифторметил)фенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 292);
- (R)-N-(5-(4-Фтор-3-метоксифенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 293);
- N-(5Ц(циклогексилметокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 294);
- 30 N-(5-(3-Фтор-4-метоксифенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 295);
- N-(5-((4,4-Диметилциклогексил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 296);

N-(5-((3,4-Дифторфенил)тио)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 297);

N-(5-((3,4-Дифторфенил)тио)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 298);

5 N-(5-(3-Бромфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 299);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 300);

10 N-(5-(4-Изопропоксифенокси)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 301);

N-(5-((3,3-Дифторциклобутил)метокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 302);

N-(3-(4-Фторфенокси)-5-(трифторметил)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 303);

15 N-(5-(4-Хлорфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 304);

N-(5-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 305);

20 N-(3-Циано-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 306);

(S)-N-(5-(4-Хлорфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 307);

(R)-N-(5-(4-Хлорфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 308);

25 N-(5-(3-Хлор-4-цианофенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (соединение 309);

(S)-N-(5-(3-Хлор-4-цианофенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 310);

30 (S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-(метилсульфонил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 311);

(S)-N-(5-(4-Хлор-3-фторфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 312);

(S)-N-(5-(4-(Дифторметил)фенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 313);

- N-(2-Метокси-5-((1-метил-1H-индол-5-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 314);
- N-(5-((2,3-Дигидробензофуран-5-ил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 315);
- 5 N-(5-(3-Хлорфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 316);
- N-(5-(4-Циано-3-метилфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 317);
- N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-(2-метоксиэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 318);
- 10 (R)-N-(5-(4-(Дифторметил)фенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 319);
- N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-6-оксопиперидин-2-карбоксамид (Соединение 320);
- 15 N-(5-(3,4-Дифторфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-6-оксопиперидин-2-карбоксамид (Соединение 321);
- N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-2-оксопиперидин-4-карбоксамид (Соединение 322);
- N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-2-оксопиперидин-4-карбоксамид (Соединение 323);
- 20 N-(2-Метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2-оксопиперидин-4-карбоксамид, энантиомер 1 (Соединение 324);
- N-(2-Метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2-оксопиперидин-4-карбоксамид, энантиомер 2 (Соединение 325);
- 25 N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-карбоксамид (Соединение 326);
- N-(2-Метокси-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2-оксопиперидин-4-карбоксамид, энантиомер 1 (Соединение 327);
- N-(2-Фтор-5-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 328);
- 30 N-(2-Хлор-5-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 329);
- N-(2-Карбамоил-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 330);

- N-(2-Метокси-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-(2-метоксиацетил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 331);
- (S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 332);
- 5 (S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-(2-метоксиацетил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 333);
- N-(5-((3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-1-(2-метоксиацетил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 334);
- N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-3-
- 10 карбоксамид (Соединение 335);
- (S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-(2-метоксиацетил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 336);
- (S)-1-(2-Амино-2-оксоэтил)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 337);
- 15 (S)-N-(5-(4-Хлор-3-фторфеноксифенил)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 338);
- (S)-N-(5-((3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 339);
- (S)-N-(5-(4-(Дифторметил)феноксифенил)-2-метоксифенил)-3-метил-2-
- 20 оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 340);
- 2-(1,3-Диметил-2,5-диоксиимидазолидин-4-ил)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)ацетамид (Соединение 341);
- (S)-3-Ацетил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 342);
- 25 (S)-3-Ацетил-N-(5-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 343);
- N-(2-Метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксамид (Соединение 344);
- (S)-N-(5-((3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-3-
- 30 метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 345);
- (S)-N-(2-Метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 346);
- (R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-(2-метоксиацетил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 347);



(S)-N-(5-(3-Хлорфенокси)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 348);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-3-карбоксамид (Соединение 349);

5 N-(5-(2-Хлор-4-(трифторметил)фенокси)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 350);

(S)-N-(3-Хлор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 351);

10 N-(3-Хлор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 352);

(S)-N-(5-(4-(фторметил)фенокси)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 353);

Метил 2-(2-((2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-ил)ацетат (Соединение 354);

15 (S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксамид (Соединение 355);

(S)-N-(5-(4-Хлорфенокси)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 356);

20 (R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксамид (Соединение 357);

(S)-1-Ацетил-N-(5-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 358);

(S)-N-(5-((3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 359);

25 (S)-1,3-Диметил-2-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 360);

(S)-N-(2,4-Дифтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 361);

30 (S)-N-(3-Фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 362);

(S)-N-(2-Фтор-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 363);

(S)-1,3-Диметил-2-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 364);

- (S)-N-(2-Фтор-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 365);
- N-(2-Бром-5-(3-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 366);
- 5 N-(2-Циано-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 367);
- N-(2-Фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 368);
- 10 N-(2-Фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 369);
- (2S,4R)-4-Гидрокси-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 370);
- (S)-1-Ацетил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 371);
- 15 N-(2-Гидрокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 372);
- (S)-N-(2-Гидрокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 373);
- N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-6-оксо-пиперазин-2-карбоксамид (Соединение 374);
- 20 4-Амино-5-((2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)амино)-5-оксопентановая кислота (Соединение 375);
- 1-Метил-6-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиперазин-2-карбоксамид (Соединение 376);
- 25 (R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксо-1-(1H-пиразол-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 377);
- (R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксо-1-(1H-пиразол-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 378);
- 1-(3-Амино-3-оксопропил)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 379);
- 30 (2S,4S)-4-Гидрокси-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 380);
- 1-Имино-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)гексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-карбоксамид 1-оксид (Соединение 381);

N-(4-фтор-2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 382);

1,4-Диметил-6-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиперазин-2-карбоксамид (Соединение 383);

5 N-(5-(4-Амино-2-фторфеноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 384);

N-(5-(4-Хлор-2-фторфеноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 385);

10 N-(5-(3-Ацетилфеноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 386);

N-(5-(3-Ацетилфеноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 387);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-2-оксо-2,3-дигидрооксазол-4-карбоксамид (Соединение 388);

15 N-(3-(3,4-Дифторфеноксифенил)-6-метокси-2-метилфенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 389);

N-(5-(3-Цианофеноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 390);

20 N-(2-Метокси-5-(3-метокси-4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 391);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1H-тетраизол-5-карбоксамид (Соединение 392);

(R)-N-(2-Метокси-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 393);

25 (S)-N-(2-Метокси-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 394);

N-(2-Метокси-5-(3-метокси-4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 395);

30 N-(5-(4-Циано-3-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 396);

N-(5-(3-Циано-4-фторфеноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 397);

(S)-N-(5-(2-Фтор-4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 398);

(N-(5-((5-Фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 399);

N-(5-((6-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 400);

5 (S)-N-(5-((6-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 401);

(R)-N-(5-((6-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 402);

10 (S)-N-(2-Метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 403);

(E)-N-(5-(2-(4,4-Дифторциклогексил)винил)-2-метоксифенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 404);

(R,E)-N-(5-(2-(4,4-Дифторциклогексил)винил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 405);

15 (S,E)-N-(5-(2-(4,4-Дифторциклогексил)винил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 406);

(S,E)-N-(5-(2-(4,4-Дифторциклогексил)винил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 407);

20 (E)-N-(5-(2-(4,4-Дифторциклогексил)винил)-2-метоксифенил)-1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 408);

((S,E)-N-(6-(2-(4,4-Дифторциклогексил)винил)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 409);

N-(2-Гидрокси-5-(3-метокси-4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 410);

25 N-(5-(2-Гидрокси-4-(трифторметил)фенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 411);

1-Ацетил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)пирролидин-3-карбоксамид (Соединение 412);

30 1-Ацетил-N-(5-(3-фторфенокси)-2-метоксифенил)пирролидин-3-карбоксамид (Соединение 413);

1-Глицил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, HCl (Соединение 414);

(S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 415);

(S)-N-(5-((3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 416);

(S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-N,1-диметил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 417);

5 а также таутомеры и фармацевтически приемлемые соли этих соединений.

Соединения изобретения могут назначаться пациенту в терапевтически эффективных количествах, которые обычно составляют от 0,5 до 2000 мг, более типично от 1 до 500 мг, например от 2 до 100 мг, ежедневно в зависимости от возраста, пола, веса, этнической группы, состояния пациента, заболевания, подлежащего лечению, способа введения и используемого активного ингредиента. Соединения изобретения можно получить в виде лекарственных форм с использованием известных в данной области принципов. Соединение может вводиться пациенту как таковое или в сочетании с подходящими фармацевтическими вспомогательными веществами в виде таблеток, гранул, капсул, суппозиториев, эмульсий, суспензий или растворов. Выбор подходящих ингредиентов для композиции является обычным делом для специалистов в данной области. Могут быть использованы подходящие носители, растворители, гелеобразующие компоненты, диспергирующие компоненты, антиоксиданты, красители, подсластители, смачивающие вещества и другие ингредиенты, обычно применяемые в данной области техники. Композиции, содержащие активное соединение, могут вводиться энтерально или парентерально, причем предпочтительным является пероральный способ. Содержание активного соединения в композиции составляет от примерно 0,5 до 100%, обычно от примерно 0,5 до примерно 20% в расчете на массу всей композиции.

Соединения изобретения могут вводиться субъекту в качестве единственного активного ингредиента или в комбинации с одним или несколькими другими активными ингредиентами для лечения конкретного заболевания.

При лечении заболеваний и состояний, при которых желательно ингибирование TEAD, например, различных видов рака или хронической боли, часто оказывается полезной комбинация терапевтических агентов и/или других методов лечения (например, лучевой терапии). Второй (или третий) вводимый агент может иметь тот же или иной механизм действия, что и основной терапевтический агент.

Соответственно, соединение изобретения может назначаться в комбинации с другими противораковыми средствами, полезными для лечения рака. Например, соединение изобретения может быть упаковано вместе с инструкциями о том, что это

соединение должно использоваться в комбинации с другими противораковыми агентами и средствами для лечения рака. Аналогично, соединение изобретения можно вводить в комбинации с другими обезболивающими средствами, полезными для лечения хронической боли. Например, соединение изобретения может быть упаковано вместе с инструкцией о том, что это соединение должно применяться в комбинации с другими противораковыми агентами и средствами для лечения рака или с другими обезболивающими агентами и средствами для лечения хронической боли. Настоящее изобретение также включает комбинации соединения по изобретению и одного или нескольких дополнительных агентов в виде набора, например, когда они упакованы вместе или помещены в отдельные упаковки для продажи вместе в виде набора, или когда они упакованы для совместного приготовления рецептуры.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли назначают совместно с одним или несколькими противораковыми препаратами или обезболивающими средствами.

Необязательные другие противораковые агенты, которые могут быть назначены в дополнение к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, включают, но не ограничиваются ими,

- химиотерапевтические препараты (например, доцетаксел и паклитаксел),
- 20- ингибиторы тирозинкиназ, включая ингибиторы EGFR (например, gefitinib и osimertinib), ингибиторы VEGFR (например, bevacizumab) и ингибиторы FGFR (например, erdafitinib);
- ингибиторы иммунных контрольных точек (например, nivolumab и pembrolizumab),
- эпигенетические модуляторы (например, ингибиторы BET и ингибиторы HDAC),
- 25 - ингибиторы mTOR (например, everolimus);
- ингибиторы АКТ (например, AZ5363);
- радиофармацевтические препараты (например, альфарадин);
- аналоги GnRH/LHRH (например, leuprolerin);
- ингибиторы PI3K (например, idelalisib); и
- 30 - ингибиторы CDK4/6 (например, ribociclib)
- ингибиторы стероидогенеза (например, ингибиторы CYP17A1, такие как abiraterone acetate и seviteronel); и
- нестероидный антагонист андрогенных рецепторов (например, enzalutamide, apalutamide, darolutamide).

Согласно еще одному из вариантов осуществления, настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую комбинацию, включающую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент, выбранный из списка, состоящего из

- 5- химиотерапевтические препараты (например, доцетаксел и паклитаксел),
  - ингибиторы тирозинкиназ, включая ингибиторы EGFR (например, gefитиниб и осимертиниб), ингибиторы VEGFR (например, бевацизумаб) и ингибиторы FGFR (например, эрдафитиниб);
  - ингибиторы иммунных контрольных точек (например, ниволумаб и пембролизумаб),
  - 10- эпигенетические модуляторы (например, ингибиторы BET и ингибиторы HDAC),
  - ингибиторы mTOR (например, эверолимус);
  - ингибиторы АКТ (например, AZ5363);
  - радиофармацевтические препараты (например, альфарадин);
  - аналоги GnRH/LHRH (например, лейпрорелин);
  - 15- ингибиторы PI3K (например, иделалисиб); и
  - ингибиторы CDK4/6 (например, рибоциклиб)
  - ингибиторы стероидогенеза (например, ингибиторы CYP17A1, такие как абиратерона ацетат и севитеронел); и
  - нестероидный антагонист андрогенных рецепторов (например, энзалутамид,
  - 20 апалутамид, даролутамид),
- для одновременного, отдельного или последовательного введения.

Вышеуказанные другие терапевтические агенты при использовании в комбинации с соединением изобретения могут применяться, например, в количествах, указанных в Настольном справочнике врача (PDR) или определяемых иным образом специалистом в данной области.

Соединения изобретения можно получить различными путями синтеза, аналогичными известным в литературе, с использованием подходящих исходных веществ. Более подробно настоящее изобретение будет описано в следующих экспериментах и примерах. Эксперименты и примеры предназначены только для иллюстрации и не ограничивают объем изобретения, определенный формулой изобретения.

#### **ПРИМЕРЫ:**

Использованные методы очистки:

А) Обращенно-фазовая ВЭЖХ (вода/ацетонитрил, 2-8 мин. 0-65%, 30 мл/мин.,

колонка: SunFire 100x19 мм).

В) Обращенно-фазовая ВЭЖХ (вода/метанол, 2-8 мин. 0-65%, 30 мл/мин., колонка: SunFire 100x19 мм).

5 С) Обращенно-фазовая ВЭЖХ (вода/ацетонитрил/муравьиная кислота, 2-10 мин. 0-40%, 30 мл/мин., колонка: SunFire 100x19 мм).

Д) Обращенно-фазовая ВЭЖХ (вода/ацетонитрил/аммиак, 2-8 мин. 0-65%, 30 мл/мин., колонка: SunFire 100x19 мм).

Е) Обращенно-фазовая ВЭЖХ (вода/метанол/аммиак, 2-10 мин. 40-50%, 30 мл/мин., колонка: SunFire 100x19 мм).

10 F) Обращенно-фазовая ВЭЖХ (вода/ацетонитрил/трифторуксусная кислота, 2-10 мин. 0-50%, 30 мл/мин., колонка: SunFire 100x19 мм).

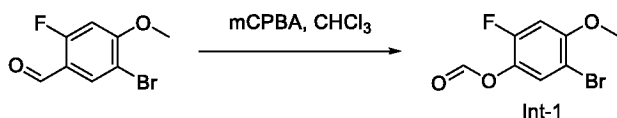
Г) Обращенно-фазовая ВЭЖХ (вода/метанол/трифторуксусная кислота, 2-10 мин. 10-50%, 30 мл/мин., колонка: SunFire 100x19 мм).

15 Н) Препаративная хиральная ВЭЖХ (метанол/изопропанол, 50-50, 12 мл/мин., колонка: ChiralpakAD-H (250x20 мм).

И) Препаративная хиральная ВЭЖХ (метанол/изопропиловый спирт (ИРА)/гексан, 25-25-50, 0,6 мл/мин./, колонка: Chiralpak IC (250x4,6 мм).

Ж) Препаративная хиральная ВЭЖХ (метанол/CO<sub>2</sub>, 50-50, 2 мл/мин., колонка: ChiralpakAD-H (250x4,6 мм).

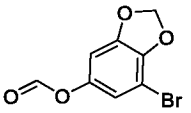
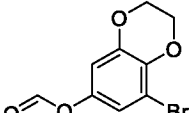
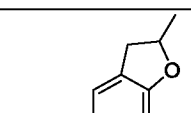
20 **Промежуточное соединение 1 (Int-1).** 5-Бром-2-фтор-4-метоксифенилформиат



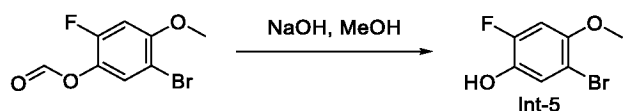
К раствору 5-бром-2-фтор-4-метоксибензальдегида (1,000 г, 1 экв., 4,291 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (20 мл) при 4°C добавляют 3-хлорбензопероксоевую кислоту (1,851 г, 2,5 экв., 10,73 ммоль) при перемешивании в течение 30 мин. Смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (3x10 мл). Органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2x10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,57 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 3,86 (d, 3H).

30 Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 1, из исходных веществ, указанных в таблице. В тех случаях, когда данные ЖХМС/ГХМС были неинформативны, они не приводятся.



№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-2		244 [M] <sup>+</sup>	7-Бромбензо[d][1,3]диоксол-5-карбальдегид
Int-3		-	8-Бром-2,3-дигидробензо[b]-[1,4]диоксин-6-карбальдегид
Int-4		-	7-Бром-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбальдегид

**Промежуточный продукт 5 (Int-5). 5-Бром-2-фтор-4-метоксифенол**



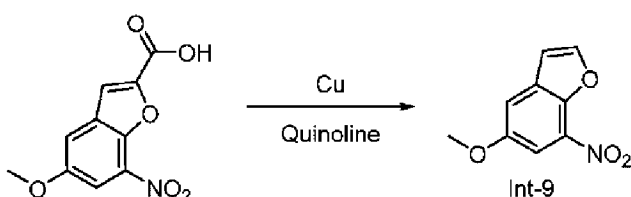
К раствору 5-бром-2-фтор-4-метоксифенилформиата (4,0 г, 1 экв., 16,06 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляют гидроксид натрия (1,606 г, 2,5 экв., 40,15 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Затем смесь концентрируют, разбавляют 50 мл воды, подкисляют до pH 1 и экстрагируют этилацетатом (3x30 мл). Объединенные органические фазы были сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Неочищенный продукт дважды очищают колоночной хроматографией в системах гексан-МТВЕ и хлороформ-ацетонитрил с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 6,0 ммоль, 37%, чистота 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,66 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,73 (s, 3H)

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 4, из исходных веществ, указанных в таблице. В тех случаях, когда данные ЖХМС/ГХМС были неинформативны, они не приводятся.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-6		-	7-Бромбензо[d][1,3]диоксол-5-ил формиат

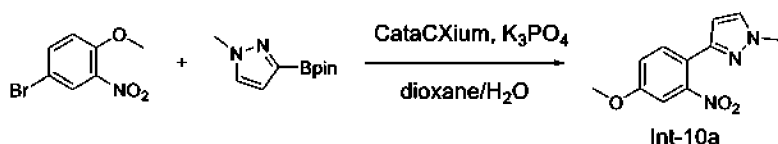
Int-7		-	8-Бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил формиат
Int-8		-	7-Бром-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил формиат

**Промежуточное соединение 9 (Int-9).** 5-Метокси-7-нитробензофуран



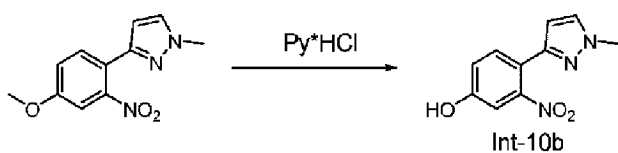
5-Метокси-7-нитробензофуран-2-карбоновую кислоту (1 г, 1 экв., 4,22 ммоль) и  
5 медь (201 мг, 0,75 экв., 3,16 ммоль) кипятят с обратным холодильником в хинолине (20  
мл) в течение 30 мин. После охлаждения до КТ смесь отфильтровывают, фильтрат  
сливают в 2N соляную кислоту и фильтруют. Полученный осадок трижды  
концентрируют в ацетонитриле с получением указанного в заголовке соединения (710  
мг, 3,5 ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ: 8,20 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,86  
10 (s, 3H)

**Промежуточное соединение 10a (Int-10a).** 3-(4-Метокси-2-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол



1-Бром-4-метокси-2-нитробензол (0,272 г, 1,17 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-  
15 тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (244 мг, 1,17 ммоль) и фосфат калия  
(746 мг, 3,52 ммоль) смешивают в диоксане (dioxane) (4 мл) и воде (0,4 мл) в атмосфере  
аргона и смесь нагревают до 100°C. Затем добавляют ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин  
(21,0 мг, 0,05 экв., 58,6 мкмоль) и (2'-амино[1,1'-бифенил]-2-ил)((метилсульфонил)окси)палладий  
(21,7 мг, 0,05 экв., 58,6 мкмоль) и смесь  
20 перемешивают в течение 14 ч при 100°C. После охлаждения до КТ смесь концентрируют  
в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате (5 мл), промывают солевым раствором (2x5  
мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением  
неочищенного указанного в заголовке соединения (0,2 г, 0,73 ммоль), которое  
используют на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС: м/з 234,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 10b (Int-10b).** 4-(1-Метил-1Н-пиразол-3-ил)-3-нитрофенол

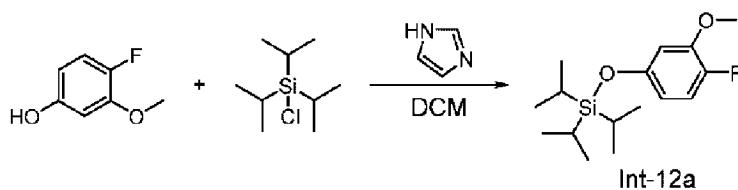


3-(4-Метокси-2-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиразол (1,2 г, 1 экв., 5,145 ммоль) смешивают с пиридином HCl (2,973 г, 5 экв., 25,73 ммоль) и перемешивают при 200°C в течение 30 ч. После охлаждения до КТ реакционную массу выливают в воду (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3x20 мл). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (0,90 г, 3,7 ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,42 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 3,81 (s, 3H).

Следующий промежуточный продукт получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 10b, из исходного вещества, указанного в таблице.

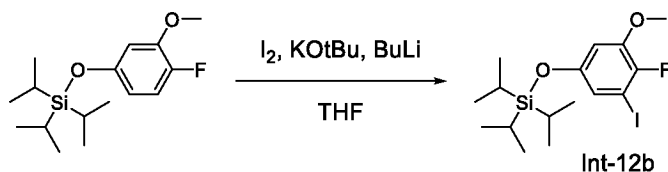
№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-11		ЖХМС: <i>m/z</i> 177,8 [M-H] <sup>-</sup> .	5-Метокси-7-нитробензофуран

**Промежуточное соединение 12a (Int-12a).** (4-фтор-3-метоксифенокси)-триизопропилсилан



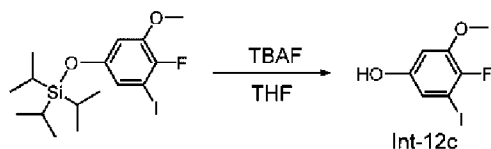
К перемешиваемому раствору 4-фтор-3-метоксифенола (6 г, 1 экв., 42,21 ммоль) и имидазола (5,748 г, 2 экв., 84,43 ммоль) в DCM (60 мл) при КТ добавляют хлортриизопропилсилан (8,546 г, 9,487 мл, 1,05 экв., 44,33 ммоль). Смесь перемешивают в течение 16 ч, затем выливают в насыщенный водный NH<sub>4</sub>Cl (40 мл), после чего экстрагируют в DCM (3x50 мл). Объединенные экстракты промывают солевым раствором (30 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (10,00 г, 30 ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ: 6,87 (dd, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,34 (dt, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,23 (dh, 3H), 1,08 (d, 21H).

**Промежуточное соединение 12b (Int-12b).** (4-фтор-3-иод-5-метоксифенокси)-триизопропилсилан



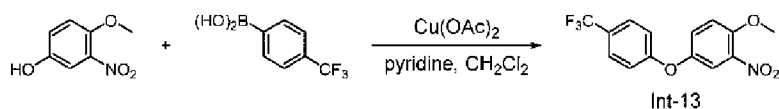
(4-фтор-3-метоксифенокси)триизопропилсилан (6,544 г, 1 экв., 21,93 ммоль) и 2-метилпропан-2-олат калия (2,706 г, 1,1 экв., 24,12 ммоль) смешивают в тетрагидрофуране (THF) (60 мл) в атмосфере аргона и охлаждают до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Бутиллитий (1,545 г, 9,647 мл, 2,5 моля, 1,1 экв., 24,12 ммоль) добавляют по каплям при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Затем смесь перемешивают в течение 1 ч при той же температуре. Раствор йода (6,678 г, 1,2 экв., 26,31 ммоль) в THF (20 мл) добавляют по каплям при  $-78^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания при КТ в течение ночи смесь охлаждают до  $-20^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляют водный раствор хлорида аммония (20 мл). Затем раствор нагревают до КТ. Добавляют EtOAc (70 мл), органический слой промывают солевым раствором (2x30 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (гексан/метил-трет-бутиловый эфир (MTBE)) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 3,3 ммоль). ГХМС:  $m/z$  424  $[\text{M}]^{+}$ .

**Промежуточное соединение 12c (Int-12c).** 4-фтор-3-иод-5-метоксифенол



(4-Фтор-3-иод-5-метоксифенокси)триизопропилсилан (2,3 г, 1 экв., 5,420 ммоль) растворяют в THF (10 мл) и по каплям добавляют тетрабутиламмонийфторид (3,543 г, 13,55 мл, 1 моль, 2,5 экв., 13,55 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч и затем концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в EtOAc (20 мл), промывают водой (2x5 мл), сушат под сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (гексан/MTBE) с получением указанного в заголовке соединения (0,575 г, 1,9 ммоль).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-д)  $\delta$ : 6,72 (t, 1H), 6,45 (dd, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

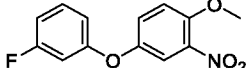
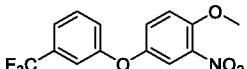
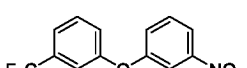
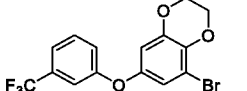
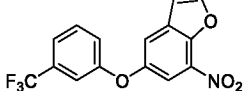
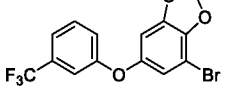
**Промежуточное соединение 13 (Int-13).** 1-Метокси-2-нитро-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензол

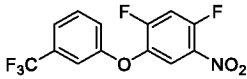
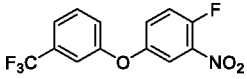
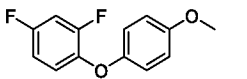
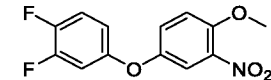
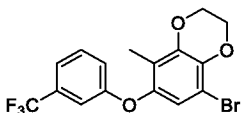
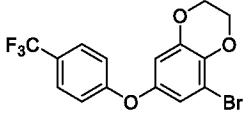
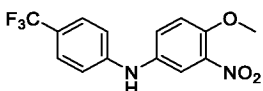
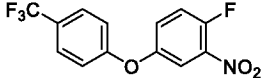
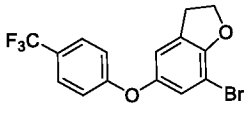
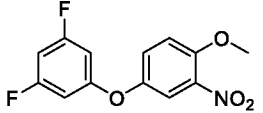


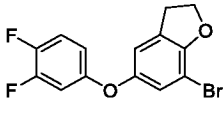
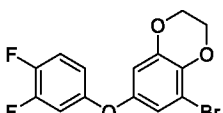
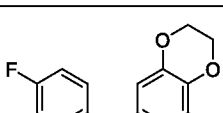
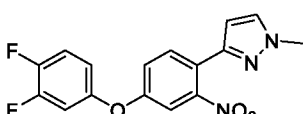
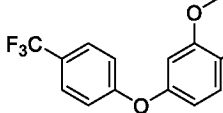
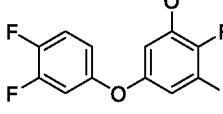
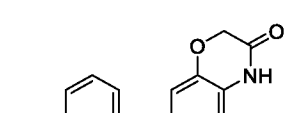
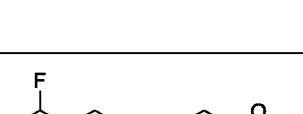
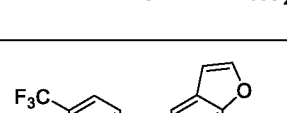

4-Метокси-3-нитрофенол (1 г, 1 экв., 6 ммоль), (4- (трифторметил)фенил)-бороновую кислоту (2 г, 2 экв., 0,01 моль), пиридин (pyridine) (0,9 г, 1 мл, 2 экв., 0,01 моль), диацетоксимедь (1 г, 1,05 экв., 6 ммоль) и порошкообразные молекулярные сита 4Å (1 г) суспендируют в дихлорметане (10 мл). Полученный раствор в течение 30 мин.

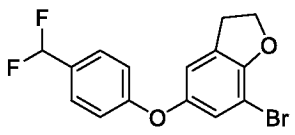
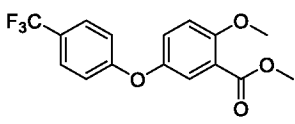
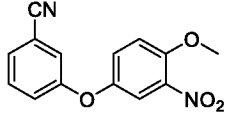
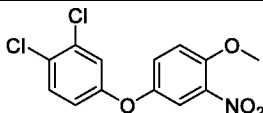
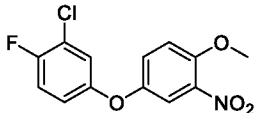
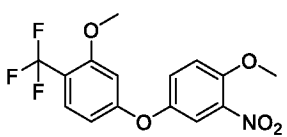
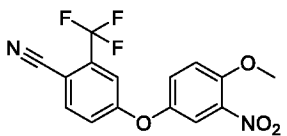
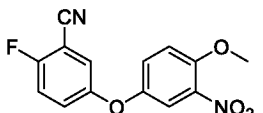
5 продувают воздухом и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Смесь фильтруют. Фильтрат промывают водой (2x30 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток очищают по методу А с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: м/з 314,0 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 13, из исходных веществ, указанных в таблице. В тех случаях, когда данные ЖХМС/ГХМС были неинформативны, они не приводятся.

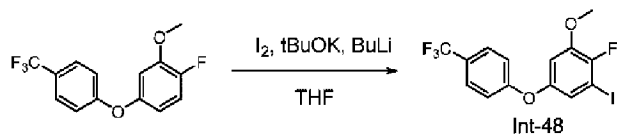
№	Структура	ЖХМС/ГХМС м/з	Исходное вещество
Int-14		264,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и (3-фторфенил)бороновая кислота
Int-15		314,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и (3-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-16		284,2 [M+H] <sup>+</sup>	3-Нитрофенол и (3-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-17		376,2 [M+H] <sup>+</sup>	8-Бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ол и (3-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-18		323,1 [M] <sup>+</sup>	7-Нитробензофуран-5-ол и (3-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-19		359,93 [M] <sup>+</sup>	7-Бромбензо[d][1,3]диоксол-5-ол и (3-(трифторметил)фенил)бороновая кислота

Int-20		320,0 [M+H] <sup>+</sup>	2,4-Дифтор-5-нитрофенол и (3-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-21		301,0 [M] <sup>+</sup>	4-фтор-3-нитрофенол и (3-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-22		236,0 [M] <sup>+</sup>	(4-Метоксифенил)бороновая кислота и 2,4-дифторфенол
Int-23		282,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и (3,4-дифторфенил)бороновая кислота
Int-24		390,2 [M+H] <sup>+</sup>	8-Бром-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ол и (3-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-25		376,2 [M+H] <sup>+</sup>	8-Бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ол и (4-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-26		313,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитроанилин и (4-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-27		302,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-фтор-3-нитрофенол и (4-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-28		358,0 [M] <sup>+</sup>	7-Бром-2,3-дигидробензофуран-5-ол и (4-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-29		282,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и (3,5-дифторфенил)бороновая кислота

Int-30		326,0 [M] <sup>+</sup>	7-Бром-2,3-дигидробензофуран-5-ол и (3,4-дифторфенил)бороновая кислота
Int-31		344,2 [M+H] <sup>+</sup>	8-Бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ол и (3,4-дифторфенил)бороновая кислота
Int-32		326,0 [M+H] <sup>+</sup>	8-Бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ол и (4-фторфенил)бороновая кислота
Int-33		332,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-(1-Метил-1Н-пиразол-3-ил)-3-нитрофенол и (3,4-дифторфенил)бороновая кислота
Int-34		-	4-фтор-3-метоксифенол и (4-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-35		-	4-фтор-3-иод-5-метоксифенол и (3,4-дифторфенил)бороновая кислота
Int-36		355,0 [M+H] <sup>+</sup>	7-Гидрокси-5-нитро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он и (3-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-37		296,0 [M] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и (4-(дифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-38		-	7-Нитробензофуран-5-ол и (4-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-39		-	7-Бромбензо[d][1,3]диоксол-5-ол и (4-(трифторметил)фенил)бороновая кислота

Int-40		-	7-Бром-2,3-дигидробензофуран-5-ол и (4-(дифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-41		-	Метил 5-гидрокси-2-метоксибензоат и (4-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-42		271,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 3-цианофенилбороновая кислота
Int-43		315,9 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 3,4-дихлорфенилбороновая кислота
Int-44		297,9 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 3-хлор-4-фторфенилбороновая кислота
Int-45		344,3 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 3-метокси-4-(трифторметил)фенилбороновая кислота
Int-46		338,9 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и (4-циано-3-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
Int-47		288,6 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 3-циано-4-фторбензолбороновая кислота

**Промежуточное соединение 48 (Int-48).** 2-Фтор-1-иод-3-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)бензол



5

1-Фтор-2-метокси-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензол (4,000 г, 1 экв., 13,97



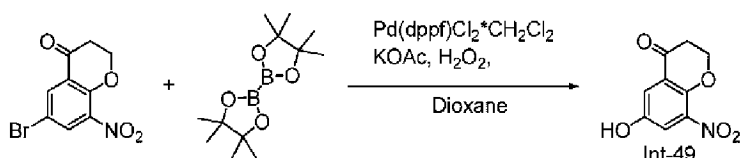
ммоль) и 2-метилпропан-2-олат калия (1,725 г, 1,1 экв., 15,37 ммоль) смешивают в THF (60 мл) и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере аргона. Бутил-литий (984,7 мг, 6,149 мл, 2,5 моля, 1,1 экв., 15,37 ммоль) добавляют по каплям при  $-78^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивают в течение 2 ч при той же температуре. Раствор йода (4,256 г, 1,2 экв., 16,77 ммоль) в THF (20 мл) добавляют по каплям при  $-78^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания при КТ в течение ночи смесь охлаждаю

5 (20 мл) добавляют по каплям при  $-78^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания при КТ в течение ночи смесь охлаждаю

10 (10 мл). Затем раствор нагревают до КТ. Добавляют EtOAc (100 мл), органический слой промывают солевым раствором (2x25 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (гексан/MTBE) с получением

указанного в заголовке соединения (0,900 г, 2,0 ммоль, 14%, чистота 90%).

**Промежуточное соединение 49 (Int-49).** 6-Гидрокси-8-нитрохроман-4-он



6-Бром-8-нитрохроман-4-он (2,00 г, 1 экв., 7,35 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2,24 г, 1,2 экв., 8,82 ммоль) и ацетат калия (2,16 г, 3 экв., 22,1 ммоль) смешивают в 1,4-диоксане (20 мл). Для удаления избытка кислорода через раствор в течение 1 ч при  $25^{\circ}\text{C}$  пропускают аргон. К смеси в атмосфере аргона добавляют  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (180 мг, 0,03 экв., 221 мкмоль). Смесь нагревают до  $80^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 3 ч до завершения реакции. Смесь охлаждаю

15 (15 мл). Отфильтрованные растворы объединяют, концентрируют и переносят в реактор. Добавляют пероксид водорода (4,29 г, 4,29 мл, 35 мас.%, 6 экв., 44,1 ммоль), нагревают смесь до  $50^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 40 мин. до завершения реакции. К смеси добавляют воду (10 мл) и экстрагируют ее DCM (2x50 мл). Органическую фазу собирают, промывают 15% солевым раствором (2x15 мл) и экстрагируют 15% раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2x25 мл). Водную фазу собирают и корректируют pH до 4-5 с помощью 3M HCl. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (2x50 мл). Органическую фазу собирают, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (810 мг, 3,6 ммоль). ЖХМС:  $m/z$  208,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 (10 мл) и экстрагируют ее DCM (2x50 мл). Органическую фазу собирают, промывают 15% солевым раствором (2x15 мл) и экстрагируют 15% раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2x25 мл). Водную фазу собирают и корректируют pH до 4-5 с помощью 3M HCl. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (2x50 мл). Органическую фазу собирают, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (810 мг, 3,6 ммоль). ЖХМС:  $m/z$  208,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 (810 мг, 3,6 ммоль). ЖХМС:  $m/z$  208,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

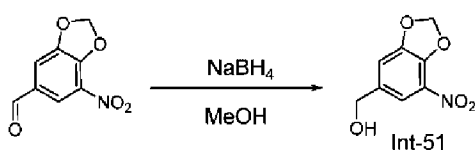
Следующий промежуточный продукт получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 49, из исходного вещества, указанного в

30 (10 мл) и экстрагируют ее DCM (2x50 мл). Органическую фазу собирают, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (810 мг, 3,6 ммоль). ЖХМС:  $m/z$  208,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

таблице.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС	Исходное вещество
		<i>m/z</i>	
Int-50		210,2 [M+H] <sup>+</sup> .	7-Бром-5-нитро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он

**Промежуточное соединение 51 (Int-51).** (7-Нитробензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-метанол.



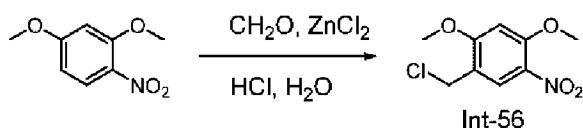
- 5 7-Нитробензо[d][1,3]диоксол-5-карбальдегид (1000 мг, 1 экв., 5,125 ммоль) растворяют в безводном метаноле (40 мл). Смесь охлаждают до 0°C и порционно добавляют борогидрид натрия (232,6 мг, 1,2 экв., 6,150 ммоль) в течение 10 мин. Смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток обрабатывают насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл),
- 10 экстрагируют этилацетатом (3x20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,693 г, 3,29 ммоль, 64,1%, чистота 93,46%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,50 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,28 (s, 2H), 5,41 (s, 1H), 4,45 (s, 2H).

- Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 51, из исходных веществ, указанных в
- 15 таблице. В тех случаях, когда данные ЖХМС/ГХМС были неинформативны, они не приводятся.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС	Исходное вещество
		<i>m/z</i>	
Int-52		201,03 [M] <sup>+</sup>	3-фтор-4-метокси-5-нитробензальдегид
Int-53		-	8-Нитро-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегид
Int-54		-	7-Бром-2,3-дигидробензофуран-5-карбальдегид

Int-55		212,0 [M+H] <sup>+</sup>	6-Гидрокси-8-нитрохроман-4-он
--------	--	--------------------------	-------------------------------

**Промежуточное соединение 56 (Int-56).** 1-(Хлорметил)-2,4-диметокси-5-нитробензол



5 2,4-Диметокси-1-нитробензол (1 г, 1 экв., 5 ммоль), формальдегид (0,3 г, 2 экв., 0,01 моль, водн. 40%) и хлорид цинка (II) (0,07 г, 0,1 экв., 0,5 ммоль) растворяют в водной (37%) соляной кислоте (10 мл) с последующим перемешиванием при 100°C в течение 12 ч. После охлаждения до КТ реакцию смесь экстрагируют дихлорметаном (2x50 мл), органические слои объединяют, промывают водой (2x100 мл), сушат над сульфатом

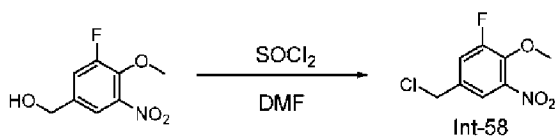
10 натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (312 мг, 1,46 ммоль, 30%, чистота 100%), которое очищают по методу А. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,97 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,43 (d, 2H), 4,01 (d, 1H), 3,96 (dd, 6H).

Следующий промежуточный продукт получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 56, из исходного вещества, указанного в

15 таблице.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-57		218,98 [M] <sup>+</sup>	4-фтор-2-метокси-1-нитробензол

**Промежуточное соединение 58 (Int-58).** 5-(Хлорметил)-1-фтор-2-метокси-3-нитробензол



20 (3-Фтор-4-метокси-5-нитрофенил)метанол (610 мг, 1 экв., 3,03 ммоль) растворяют в DCM (7 мл) и добавляют DMF (2,22 мг, 2,35 мкл, 0,01 экв., 30,3 мкмоль). Полученный раствор охлаждают до 0°C и при той же температуре по каплям добавляют тионилхлорид (722 мг, 443 мкл, 2 экв., 6,07 ммоль) и перемешивают раствор при 0°C в

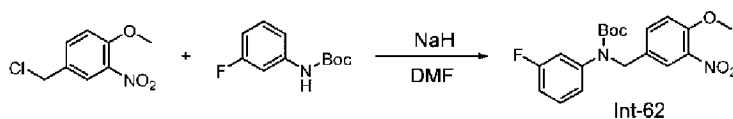
25 течение 10 мин., затем нагревают до КТ и перемешивают при этой температуре в течение

ночи. Затем раствор выливают в 10% водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Затем водный слой экстрагируют в DCM (10 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают растворитель в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (602 мг, 2,4 ммоль, чистота 80%, 88%), которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХБС: м/з 219,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 58, из исходных веществ, указанных в таблице. В тех случаях, когда данные ЖХМС/ГХМС были неинформативны, они не приводятся.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС м/з	Исходное вещество
Int-59		215,8 [M+H] <sup>+</sup>	(7-Нитробензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метанол
Int-60		230,2 [M+H] <sup>+</sup>	(8-Нитро-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метанол
Int-61		-	(7-Бром-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метанол

**Промежуточное соединение 62 (Int-62).** Трет-бутил (3-фторфенил)(4-метокси-3-нитробензил)карбамат

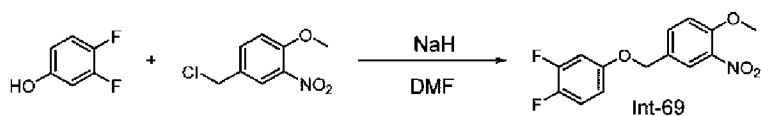


К раствору трет-бутил (3-фторфенил)карбамата (1,048 г, 1 экв., 4,960 ммоль) в DMF (20 мл) при 0°С добавляют гидрид натрия (238,1 мг, 60%, 1,2 экв., 5,952 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 30 мин. Добавляют 4-(хлорметил)-1-метокси-2-нитробензол (1,000 г, 1 экв., 4,960 ммоль) и перемешивают смесь при КТ в течение 18 ч. Полученную смесь фильтруют, фильтрат разбавляют водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Слои разделяют, органическую фазу промывают солевым раствором (4x30 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и удаляют растворитель при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения, которое используют на следующем этапе без дополнительной очистки.

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 62, из исходных веществ, указанных в таблице.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-63		293,2 [M+H] <sup>+</sup>	6-(Хлорметил)-4-нитробензо[d][1,3]-диоксол и 3-фторфенол
Int-64		328,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-(Хлорметил)-1-метокси-2-нитробензол и 3-(трифторметил)фенол
Int-65		328,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол
Int-66		307,2 [M+H] <sup>+</sup>	7-(Хлорметил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин и 3-фторфенол
Int-67		315,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 5-фтор-2-(трифторметил)пиридин
Int-68		378,0 [M+H] <sup>+</sup>	8-Бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-6-ол и 2-фтор-5-(трифторметил)пиридин

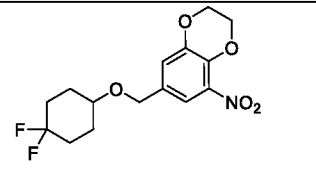
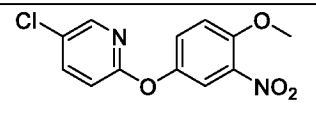
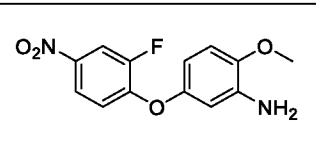
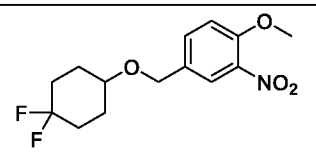
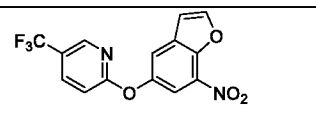
5 Промежуточное соединение 69 (Int-69). 4-((3,4-Дифторфенокси)метил)-1-метокси-2-нитробензол



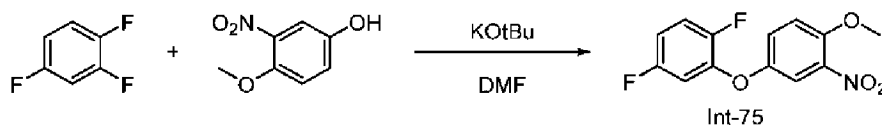
3,4-Дифторфенол (2,00 г, 1 экв., 15,4 ммоль) растворяют в DMF (20 мл), добавляют гидрид натрия (676 мг, 60%, 1,1 экв., 16,9 ммоль) при КТ и смесь перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Добавляют 4-(хлорметил)-1-метокси-2-нитробензол (3,41 г, 1,1 экв., 16,9 ммоль) и нагревают смесь при 100°C в течение 16 ч. Раствор охлаждают до КТ и концентрируют. Остаток растворяют в этилацетате (60 мл). Полученный раствор промывают солевым раствором (3x50 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 14 ммоль, 94%,

чистота 95%). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 69, из исходных веществ, указанных в 5 таблице. В тех случаях, когда данные ЖХМС/ГХМС были неинформативны, они не приводятся.

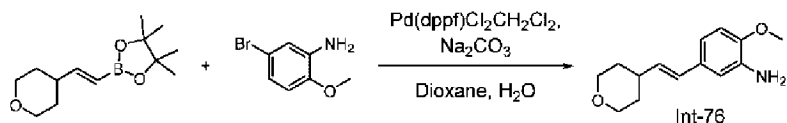
№	Структура	ЖХМС/ГХМС м/з	Исходное вещество
Int-70		-	7-(Хлорметил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин и 4,4-дифторциклогексан-1-ол
Int-71		281,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 5-хлор-2-фторпиридин
Int-72		279,0 [M+H] <sup>+</sup>	5-гидрокси-2-метокси-бензоламиний хлорид и 1,2-дифтор-4-нитробензол
Int-73		-	4,4-Дифторциклогексан-1-ол и 4-(хлорметил)-1-метокси-2-нитробензол
Int-74		325,0 [M+H] <sup>+</sup>	7-Нитробензофуран-5-ол и 2-фтор-5-(трифторметил)пиридин

**Промежуточное соединение 75 (Int-75).** 4-(2,5-Дифторфенокси)-1-метокси-2-нитробензол



1,2,4-Трифторбензол (2,4 г, 1 экв., 18 ммоль), 4-метокси-3-нитрофенол (3,1 г, 1 экв., 18 ммоль) и 2-метилпропан-2-олат калия (2,2 г, 1,1 экв., 20 ммоль) растворяют в DMF (50 мл) и перемешивают полученную смесь при 80°C в течение 10 ч. Затем добавляют EtOAc (50 мл) и органический слой промывают соляным раствором (5×30 15 мл), сушат и выпаривают при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки. ГХМС: м/з 281 [M]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 76 (Int-76).** (E)-2-Метокси-5-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)винил)анилин

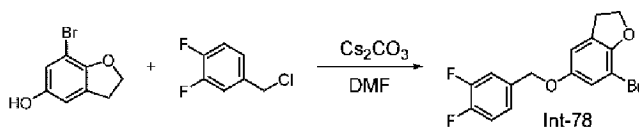


5-Бром-2-метоксианилин (730 мг, 1 экв., 3,61 ммоль), (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-(2-  
 5 (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)винил)-1,3,2-диоксаборолан (1,29 г, 1,5 экв., 5,42 ммоль),  
 карбонат натрия (383 мг, 1 экв., 3,61 ммоль) и аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (295 мг, 0,1 экв.,  
 361 мкмоль) суспендируют в дегазированном 1,4-диоксане (12 мл) и воде (2,4 мл). Смесь  
 нагревают в атмосфере аргона при 90°C в течение ночи. После охлаждения до КТ  
 растворитель выпаривают в вакууме, остаток растворяют в этилацетате (30 мл),  
 10 промывают соляным раствором (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют,  
 концентрируют в вакууме и остаток очищают по методу А с получением указанного в  
 заголовке соединения (205 мг, 839 мкмоль, 23,2%, чистота 95,5%). ЖХМС: *m/z* 234,2  
 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой,  
 15 описанной для Промежуточного соединения 76, из исходных веществ, указанных в  
 таблице.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-77		268,0 [M+H] <sup>+</sup>	5-Бром-2-метоксианилин и (E)-2-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

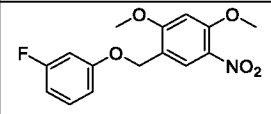
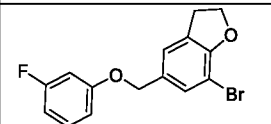
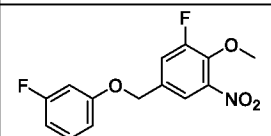
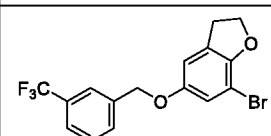
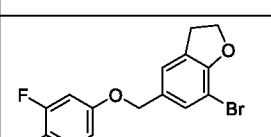
**Промежуточное соединение 78 (Int-78).** 7-Бром-5-((3,4-дифторбензил)окси)-2,3-дигидробензофуран



7-Бром-2,3-дигидробензофуран-5-ол (0,500 г, 1 экв., 2,33 ммоль) растворяют в  
 N,N-диметилформамиде (5 мл) и добавляют карбонат цезия (1,52 г, 2 экв., 4,65 ммоль).  
 Смесь перемешивают при КТ в течение 10 мин. и добавляют 4-(хлорметил)-1,2-  
 дифторбензол (378 мг, 1 экв., 2,33 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч.  
 25 Полученный раствор концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют

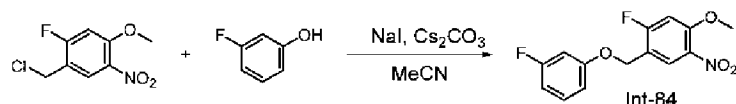
этилацетатом (20 мл). Полученный раствор промывают солевым раствором (20 мл), водой (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают, с получением указанного в заголовке соединения. Неочищенный продукт используют на следующем этапе без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,22-7,02 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,61 (t, 2H), 3,26 (t, 2H).

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 78, из исходных веществ, указанных в таблице. В тех случаях, когда данные ЖХМС/ГХМС были неинформативны, они не приводятся.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-79		308,2 [M] <sup>+</sup>	1-(Хлорметил)-2,4-диметокси-5-нитробензол и 3-фторфенол
Int-80		322,0 [M] <sup>+</sup>	7-Бром-5-(хлорметил)-2,3-дигидробензофуран и 3-фторфенол
Int-81		295,04 [M] <sup>+</sup>	5-(Хлорметил)-1-фтор-2-метокси-3-нитробензол и 3-фторфенол
Int-82		371,6 [M-H] <sup>-</sup>	7-Бром-2,3-дигидробензофуран-5-ол и 1-(хлорметил)-3-(три-фторметил)-бензол
Int-83		-	7-Бром-5-(хлорметил)-2,3-дигидробензофуран и 3,4-дифторфенол

10

**Промежуточное соединение 84 (Int-84).** 1-Фтор-2-((3-фторфенокси)метил)-5-метокси-4-нитробензол



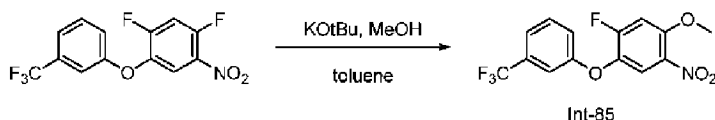
1-(Хлорметил)-2-фтор-4-метокси-5-нитробензол (0,306 г, 1 экв., 1,39 ммоль) растворяют в ацетонитриле (3 мл), добавляют карбонат цезия (908 мг, 2 экв., 2,79 ммоль) и йодид натрия (209 мг, 1 экв., 1,39 ммоль). Смесь перемешивают в течение 10 мин. и добавили 3-фторфенол (141 мг, 114 мкл, 0,9 экв., 1,25 ммоль). Смесь перемешивают при

15



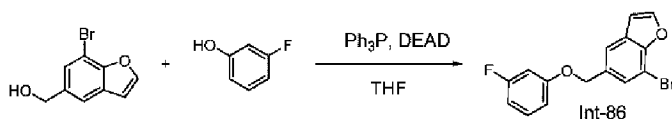
КТ в течение 10 ч. Полученный раствор фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (0,362 г, 0,61 ммоль, 44%, чистота 50%), которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС:  $m/z$  297,2  $[M+H]^+$ .

5 **Промежуточное соединение 85 (Int-85).** 1-Фтор-5-метокси-4-нитро-2-(3-(трифторметил)фенокси)бензол



1,5-Дифтор-2-нитро-4-(3-(трифторметил)фенокси)бензол (150 мг, 1 экв., 470 мкмоль) растворяют в толуоле (2 мл). Раствор охлаждают до 0°C, затем добавляют метанол (15,1 мг, 19,0 мкл, 1 экв., 470 мкмоль) при 0°C. К полученному раствору добавляют трет-бутоксид калия (52,7 мг, 1 экв., 470 мкмоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин., затем температуру повышают до КТ и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь гасят водой (15 мл) и перемешивают в течение 15 мин. К смеси добавляют толуол (10 мл). Слои разделяют, водный слой экстрагируют толуолом (2x10 мл). Объединенные органические слои промывают водой (20 мл), соевым раствором (20 мл) и сушат над сульфатом натрия. Растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое используют на следующем этапе без дополнительной очистки. ГХМС:  $m/z$  331,0  $[M]^+$ .

20 **Промежуточное соединение 86 (Int-86).** 7-Бром-5-((3-фторфенокси)метил)бензофуран



Раствор (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (3,110 г, 1 экв., 13,70 ммоль) и трифенилфосфина (4,311 г, 1,2 экв., 16,44 ммоль) в THF (100 мл) охлаждают до 0°C в инертной атмосфере. Медленно добавляют диэтил (Е)-диазен-1,2-дикарбоксилат (2,863 г, 2,58 мл, 1,2 экв., 16,44 ммоль) и перемешивают смесь в течение 30 мин., после чего добавляют 3-фторфенол (1,612 г, 1,302 мл, 1,05 экв., 14,38 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 17 ч. THF выпаривают, смесь растворяют в МТБЕ (10 мл), промывают NaOH (3 мл, 10%) и водой (3 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом флэш-хроматографии (МТБЕ/гексан, скорость потока 30 мл/мин.) с получением указанного в заголовке соединения (1,42 г, 4,2 ммоль, 31%, чистота 95%). <sup>1</sup>H

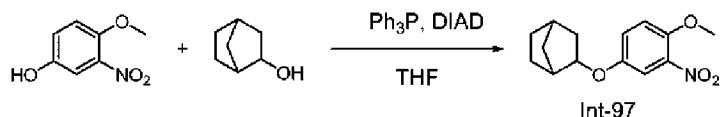
ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$ : 8,03 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,75-6,65 (m, 1H), 5,17 (s, 2H).

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 86, из исходных веществ, указанных в таблице. В тех случаях, когда данные ЖХМС/ГХМС были неинформативны, они не приводятся.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-87		320,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и (транс)-4-(трифторметил)циклогексан-1-ол
Int-88		-	7-Бром-2,3-дигидробензофуран-5-ол и (цис)-4-(трифторметил)-циклогексан-1-ол
Int-89		364 [M] <sup>+</sup>	7-Бром-2,3-дигидробензофуран-5-ол и (транс)-4-(трифторметил)-циклогексан-1-ол
Int-90		333.8 [M+H] <sup>+</sup>	7-Бром-2,3-дигидробензофуран-5-ол и 4,4-дифторциклогексан-1-ол
Int-91		348 [M] <sup>+</sup>	8-Бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-6-ол и 4,4-дифторциклогексан-1-ол
Int-92		302,0 [M+H] <sup>+</sup>	(4,4-Дифторциклогексил)метанол и 4-Метокси-3-нитрофенол
Int-93		-	(транс)-4-(Трифторметил)-циклогексан-1-ол и 4-метокси-3-нитрофенол
Int-94		-	4-Метокси-3-нитрофенол и 4,4-дифторциклогептан-1-ол
Int-95		252,1 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и циклогексанол

Int-96		250,1 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и циклогекс-2-ен-1-ол
--------	--	--------------------------	--

**Промежуточное соединение 97 (Int-97).** 2-(4-Метокси-3-нитрофенокси)бицикло[2.2.1]гептан

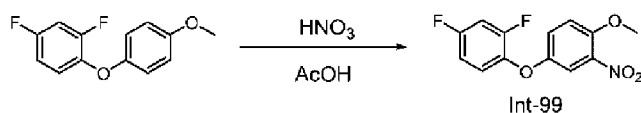


5 4-Метокси-3-нитрофенол (5,00 г, 1 экв., 29,6 ммоль), трифенилфосфин (15,5 г, 2 экв., 59,1 ммоль) и бицикло[2.2.1]гептан-2-ол (3,32 г, 1 экв., 29,6 ммоль) растворяют в THF (50 мл). Смесь охлаждают до 4°C и добавляют диизопропилдиазен-1,2-дикарбоксилат (12,0 г, 11,5 мл, 2 экв., 59,1 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч, затем концентрируют и очищают методом флэш-хроматографии (МТВЕ/гексан, скорость потока 30 мл/мин.) с получением указанного в заголовке соединения.

15 Следующий промежуточный продукт получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 97, из исходных веществ, указанных в таблице. В тех случаях, когда данные ЖХМС/ГХМС были неинформативны, они не приводятся.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС м/з	Исходное вещество
Int-98		-	4-Метокси-3-нитрофенол и 4,4-дифторциклогексан-1-ол

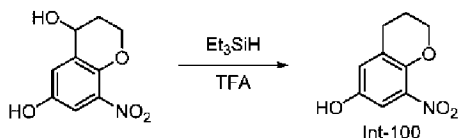
**Промежуточное соединение 99 (Int-99).** 4-(2,4-Дифторфенокси)-1-метокси-2-нитробензол



20 2,4-Дифтор-1-(4-метоксифенокси)бензол (0,180 г, 1 экв., 762 мкмоль) растворяют в уксусной кислоте (1 мл) и охлаждают до 0°C. Затем в смесь по каплям добавляют азотную кислоту (144 мг, 102 мкл, 3 экв., 2,29 ммоль) и перемешивают при КТ в течение 10 ч. Затем смесь выливают в охлажденный льдом насыщенный раствор карбоната натрия (5 мл) и добавляют EtOAc (5 мл). Органический слой отделяют, сушат над

сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое используют на следующем этапе без дополнительной очистки. ГХМС:  $m/z$  281  $[M]^+$ .

**Промежуточное соединение 100 (Int-100).** 8-Нитрохроман-6-ол

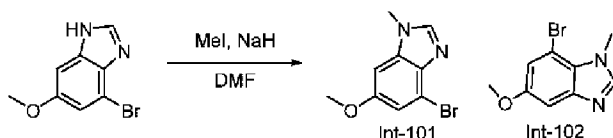


5

8-Нитрохроман-4,6-диол (135 мг, 1 экв., 639 мкмоль) растворяют в TFA (2 мл) и добавляют триэтилсилан (372 мг, 0,511 мл, 5,00 экв., 3,20 ммоль). Смесь перемешивают при  $23^\circ\text{C}$  в течение 16 ч, затем концентрируют, смешивают с гексаном (10 мл) и фильтруют. Полученный осадок сушат при пониженном давлении с получением

10 указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,49 ммоль). Неочищенный продукт используют на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС:  $m/z$  196,0  $[M+H]^+$ .

**Промежуточные продукты 101 и 102 (Int-101 и Int-102).** 4-Бром-6-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол и 7-бром-5-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол



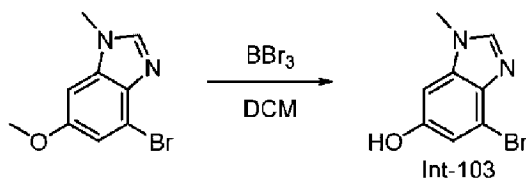
15

7-Бром-5-метокси-1Н-бензо[d]имидазол (0,3 г, 1 экв., 1,32 ммоль) растворяют в DMF (5 мл). Смесь охлаждают до  $5^\circ\text{C}$  и порциями добавляют гидрид натрия (58,1 мг, 60 мас.%, 1,1 экв., 1,45 ммоль). Смесь перемешивают при  $5^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. и при той же температуре по каплям добавляют йодистый метил (206 мг, 90,9 мкл, 1,1 экв., 1,45 ммоль). Полученную смесь нагревают до  $20^\circ\text{C}$ , перемешивают в течение 12 ч, выливают

20 в охлажденную льдом воду (10 мл) и экстрагируют EtOAc (2x20 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (4x5 мл), сушат и концентрируют с получением смеси неочищенных продуктов, которые разделяют методом ВЭЖХ (метод А) с получением двух региоизомеров 7-бром-5-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазола (0,0467 г, 194 мкмоль) и 4-бром-6-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазола (0,0868 г, 360

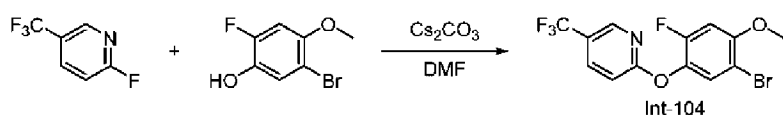
25 мкмоль). ЖХМС:  $m/z$  243,0  $[M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 103 (Int-103).** 4-Бром-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ол



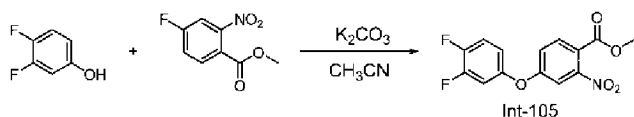
4-Бром-6-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол (80 мг, 1 экв., 0,33 ммоль) растворяют в DCM (2 мл) и по каплям добавляют трибромборан (0,83 г, 0,32 мл, 10 экв., 3,3 ммоль) при 4°C. Полученную смесь перемешивают при 28°C в течение 18 ч и по каплям добавляют MeOH (5 мл) при 4°C. Смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток выливают в насыщенный водный раствор карбоната натрия (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3x50 мл). Объединенный органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением неочищенного 4-бром-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ола (80 мг, 0,26 ммоль), который используют на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС:  $m/z$  227,0  $[M+H]^+$

10 **Промежуточное соединение 104 (Int-104).** 2-(5-Бром-2-фтор-4-метоксифенокси)-5-(трифторметил)пиридин



Смесь 5-бром-2-фтор-4-метоксифенола (4,75 г, 1 экв., 21,49 ммоль), 2-фтор-5-(трифторметил)пиридина (3,548 г, 1 экв., 21,49 ммоль) и карбоната цезия (14 г, 2 экв., 42,98 ммоль) в DMF (100 мл) перемешивают при 60°C в течение 18 ч. К остатку добавляют воду (100 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (100x20 мл). Органические слои объединяют, промывают солевым раствором (4x100 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (6,35 г, 14,8 ммоль), которое используют на следующем этапе без дополнительной очистки.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-д)  $\delta$ : 8,38 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,88 (s, 3H).

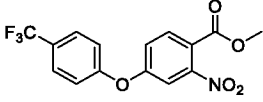
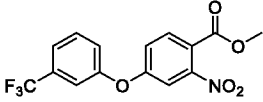
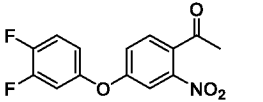
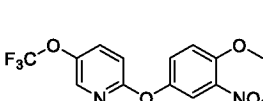
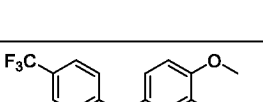
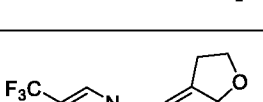
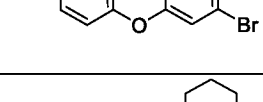
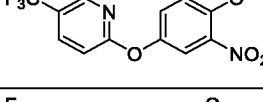
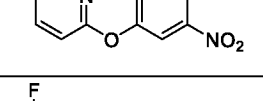
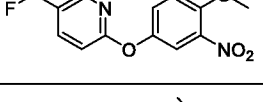
20 **Промежуточное соединение 105 (Int-105).** Метил 4-(3,4-дифторфенокси)-2-нитробензоат



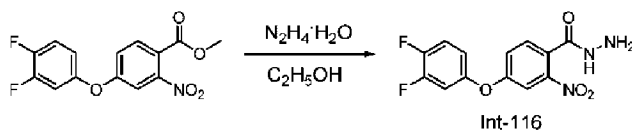
25 Метил 4-фтор-2-нитробензоат (5,0 г, 1 экв., 25,11 ммоль), 3,4-дифторфенол (3,593 г, 1,1 экв., 27,62 ммоль) и карбонат калия (6,940 г, 2 экв., 50,22 ммоль) смешивают в ацетонитриле (100 мл) с последующим нагреванием при температуре рефлюкса в течение 14 ч. После охлаждения до КТ смесь концентрируют при пониженном давлении, экстрагируют EtOAc (100 мл), промывают водой (20 мл), раствором  $K_2CO_3$  (20 мл, 15% в воде) и солевым раствором (20 мл). Органическую фазу сушат над  $Na_2SO_4$  и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (6,68 г, 19

ммоль, 77%, чистота 90%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,89 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,47 (dq, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,12-7,03 (m, 1H), 3,81 (s, 3H).

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 105, из исходных веществ, указанных в таблице. В тех случаях, когда данные ЖХМС/ГХМС были неинформативны, они не приводятся.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>м/з</i>	Исходное вещество
Int-106		341,1 [M] <sup>+</sup>	Метил 4-фтор-2-нитробензоат и 4-(трифторметил)фенол
Int-107		341,1 [M] <sup>+</sup>	Метил 4-фтор-2-нитробензоат и 3-(трифторметил)фенол
Int-108		294,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-(4-фтор-2-нитрофенил)этан-1-он и 3,4-дифторфенол
Int-109		331,0 [M+H] <sup>+</sup>	2-Фтор-5-(трифторметокси)пиридин и 4-метокси-3-нитрофенол
Int-110		299,0 [M-H] <sup>-</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 2-фтор-5-(трифторметил)пиридин
Int-111		-	2-Хлор-5-(трифторметил)пиридин и 7-бром-2,3-дигидробензофуран-5-ол
Int-112		341,0 [M] <sup>+</sup>	8-Нитрохроман-6-ол и 2-фтор-5-(трифторметил)пиридин
Int-113		265,0 [M] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 2,5-дифторпиридин
Int-114		297,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 5-(дифторметил)-2-фторпиридин
Int-115		371,8 [M+H] <sup>+</sup>	4-Бром-1-метил-1H-бензо-[d]имидазол-6-ол и 2-фтор-5-(трифторметил)пиридин

**Промежуточное соединение 116 (Int-116).** 4-(3,4-Дифторфенокси)-2-нитробензогидразид



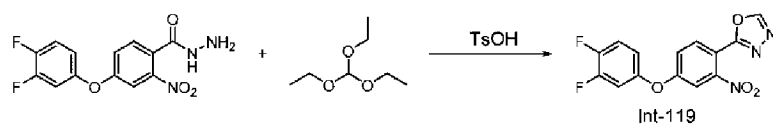
К раствору метил 4-(3,4-дифторфенокси)-2-нитробензоата (2,000 г, 1 экв., 6,468 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляют гидразингидрат (2,266 г, 7 экв., 45,28 ммоль). Смесь нагревают под рефлюксом в течение ночи. Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении, а к остатку добавляют воду (20 мл). Полученное твердое вещество фильтруют, промывают водой, гексаном и сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,900 г, 5,5 ммоль, чистота 85%, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,77 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 4,32 (s, 1H).

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 116, из исходных веществ, указанных в таблице.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-117		342,2 [M+H] <sup>+</sup>	Метил 2-нитро-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензоат и гидразингидрат
Int-118		342,4 [M+H] <sup>+</sup>	Метил 2-нитро-4-(3-(трифторметил)фенокси)бензоат и гидразингидрат

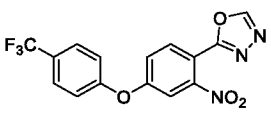
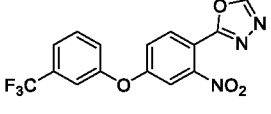
15

**Промежуточное соединение 119 (Int-119).** 2-(4-(3,4-Дифторфенокси)-2-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазол

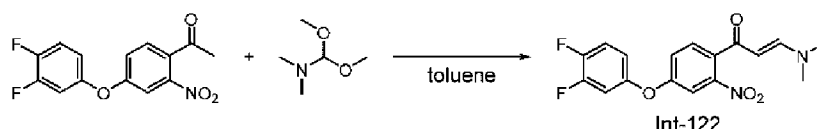


4-(3,4-Дифторфенокси)-2-нитробензогидразид (1,000 г, 1 экв., 3,234 ммоль), 4-метилбензолсульфо кислота (111,4 мг, 0,2 экв., 646,8 мкмоль) и триэтоксиметан (20 мл) нагревают при температуре рефлюкса в течение 14 ч. Затем смесь концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г, 2,2 ммоль, 69%, чистота 71%) ЖХМС: *m/z* 320,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 119, из исходных веществ, указанных в таблице.

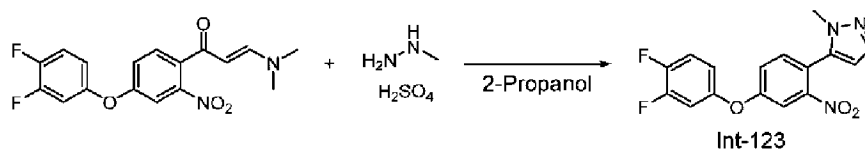
№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-120		352,0 [M+H] <sup>+</sup>	2-Нитро-4-(4-(трифторметил)фенокси)-бензогидразид и триэтоксиметан
Int-121		352,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-Нитро-4-(3-(трифторметил)фенокси)-бензогидразид и триэтоксиметан

5 **Промежуточное соединение 122 (Int-122).** (E)-1-(4-(3,4-Дифторфенокси)-2-нитрофенил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он



10 Раствор 1-(4-(3,4-дифторфенокси)-2-нитрофенил)этан-1-она (0,300 г, 1 экв., 1,02 ммоль), DMF-DMA (244 мг, 272 мкл, 2 экв., 2,05 ммоль) и толуола (3 мл) перемешивают и нагревают при температуре рефлюкса в течение 16 ч с последующим охлаждением до КТ. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают толуолом, гексаном и сушат в вакууме, с получением указанного в заголовке соединения (0,246 г, 706 мкмоль, 69,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* 349,2 [M+H]<sup>+</sup>.

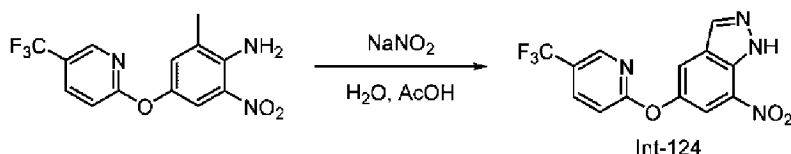
15 **Промежуточное соединение 123 (Int-123).** 5-(4-(3,4-Дифторфенокси)-2-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол



20 (E)-1-(4-(3,4-дифторфенокси)-2-нитрофенил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он (0,246 г, 1 экв., 706 мкмоль) и метилгидразин сульфат (112 мг, 1,1 экв., 777 мкмоль) смешивают в 2-пропаноле (4 мл) и нагревают при температуре рефлюкса в течение 18 ч. Смесь охлаждают до КТ, концентрируют в вакууме и очищают по методу С с получением указанного в заголовке соединения (0,109 г, 329 мкмоль, 46,6%, чистота 100%). ЖХМС: *m/z* 332,0 [M+H]<sup>+</sup>.



**Промежуточное соединение 124 (Int-124).** 7-Нитро-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1Н-индазол



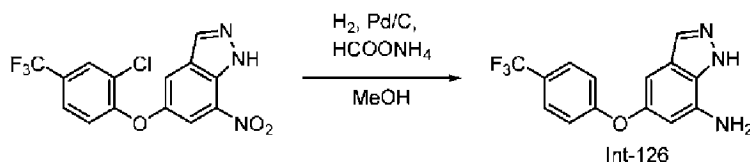
К перемешиваемому раствору 2-метил-6-нитро-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилина (1,524 г, 1 экв., 4,865 ммоль) в уксусной кислоте (70,5 мл) добавляют раствор нитрита натрия (369,2 мг, 1,1 экв., 5,352 ммоль) в воде (2,4 мл) и перемешивают в течение 1 ч. После завершения реакции уксусную кислоту отгоняют, полученный остаток смешивают с ледяной водой (200 мл) и экстрагируют МТВЕ (3x30 мл). Объединенную органическую фазу промывают водой (2x10 мл), сушат под сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 3,9 ммоль, чистота 80%, 84%). ЖХМС:  $m/z$  325,0  $[M+H]^+$ .

Следующий промежуточный продукт получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 124, из исходного вещества, указанного в таблице.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-125		358,0 $[M+H]^+$	4-(2-Хлор-4-(трифторметил)-фенокси)-2-метил-6-нитроанилин

15

**Промежуточное соединение 126 (Int-126).** 5-(4-(Трифторметил)фенокси)-1Н-индазол-7-амин

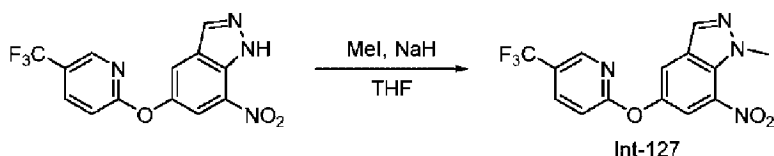


5-(2-Хлор-4-(трифторметил)фенокси)-7-нитро-1Н-индазол (0,093 г, 1 экв., 0,26 ммоль) растворяют в метаноле (15 мл). Добавляют муравьиную кислоту, аммонийную соль (0,33 г, 20 экв., 5,2 ммоль) и палладий (0,22 г, 10 мас.%, 0,8 экв., 0,21 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 65°C в течение 16 ч, охлаждают до КТ и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и обрабатывают EtOAc (10 мл). Выпавший осадок отфильтровывают и сушат при пониженном давлении с

20

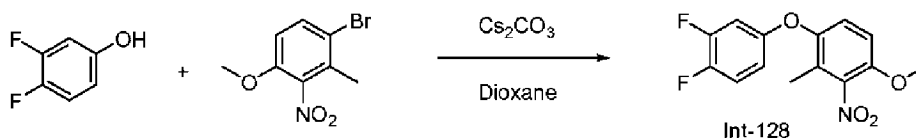
получением указанного в заголовке соединения (0,044 г, 0,15 ммоль, 58%, чистота 100%), которое используют на следующем этапе без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$ : 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,69 (s, 2H).

5 **Промежуточное соединение 127 (Int-127).** 1-Метил-7-нитро-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-индазол



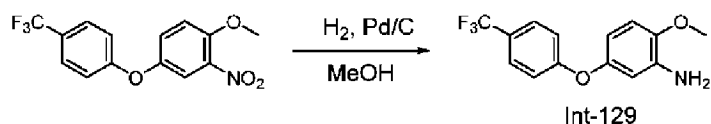
К раствору 7-нитро-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-индазола (0,1 г, 1 экв., 308 мкмоль) в THF (4 мл), охлажденному до 0°C, добавляют гидрид натрия (14,8 мг, 60 мас.%, 1,2 экв., 370 мкмоль). После перемешивания в течение 1 ч при 23°C по каплям при 0°C добавляют метилиодид (46,0 мг, 20,3 мкл, 1,05 экв., 324 мкмоль). Смесь перемешивают в течение 16 ч при 23°C. Добавляют воду (1 мл) и концентрируют полученную смесь при пониженном давлении. Неочищенное вещество растворяют в EtOAc (10 мл), промывают водой и соевым раствором, сушат над  $\text{MgSO}_4$  и удаляют растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,129 г, 310 мкмоль, 100%, чистота 81,2%), которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС:  $m/z$  339,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 **Промежуточное соединение 128 (Int-128).** 1-(3,4-Дифторфенокси)-4-метокси-2-метил-3-нитробензол



20 Смесь 1-бром-4-метокси-2-метил-3-нитробензола (0,384 г, 1,5 ммоль), 3,4-дифторфенола (0,13 г, 1,0 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,652 г, 2,0 ммоль), CuI (0,057 г, 0,3 ммоль) и N,N-диметилглицин (0,031 г, 0,3 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревают при 130°C в течение 24 часов. Смесь выпаривают, остаток очищают с помощью нормально-фазовой хроматографии с получением 0,175 г указанного в заголовке соединения.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$ : 2,07 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,71-6,79 (1H, m), 7,12-7,19 (1H, m), 7,19-7,27 (2H, m), 7,38-7,49 (1H, m).

25 **Промежуточное соединение 129 (Int-129).** 2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин



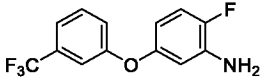
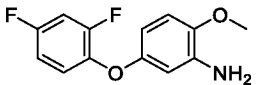
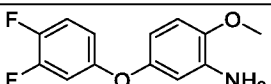
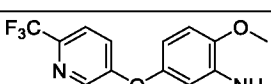
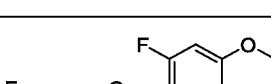
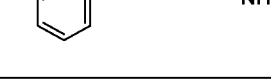
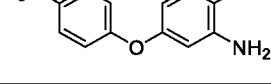
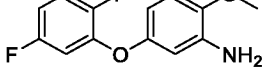
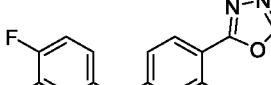
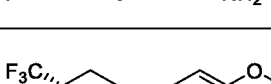
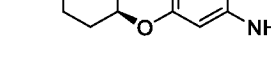
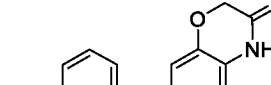
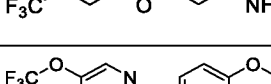
1-Метокси-2-нитро-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензол (558 мг, 1 экв., 1,78 ммоль) растворяют в метаноле (20 мл) и обрабатывают Pd/C (37,9 мг, 0,2 экв., 356 мкмоль). Полученную смесь гидрируют под давлением 1 атм при КТ в течение ночи.

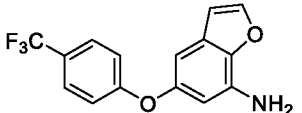
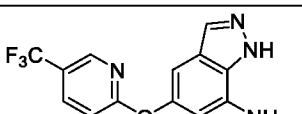
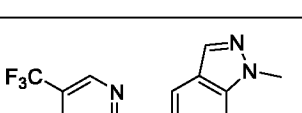
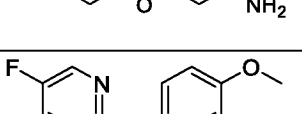
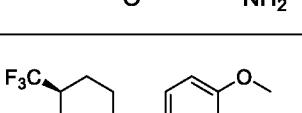
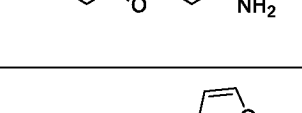
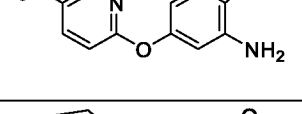
- 5 Катализатор отфильтровывают, а растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке продукта, который используют на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС:  $m/z$  284,2  $[M+H]^+$ .

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 129, из исходных веществ, указанных в

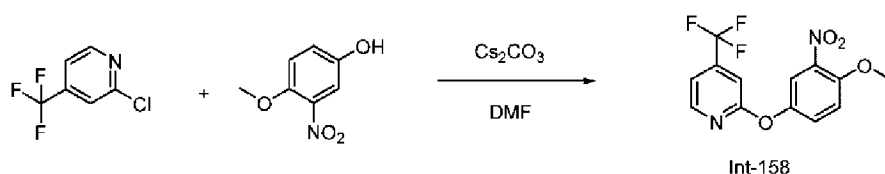
- 10 таблице.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-130		234,2 $[M+H]^+$	4-(3-Фторфенокси)-1-метокси-2-нитробензол
Int-131		279,2 $[M+H]^+$	1-((3-Фторфенокси)метил)-2,4-диметокси-5-нитробензол
Int-132		284,2 $[M+H]^+$	1-Метокси-2-нитро-4-(3-(трифторметил)фенокси)бензол
Int-133		254,2 $[M+H]^+$	1-Нитро-3-(3-(трифторметил)фенокси)бензол
Int-134		347,2 $[M+H]^+$	трет-Бутил (3-фторфенил)(4-метокси-3-нитробензил)карбамат
Int-135		294,0 $[M+H]^+$	7-Нитро-5-(3-(трифторметил)фенокси)бензофуран
Int-136		266,0 $[M+H]^+$	1-Фтор-5-((3-фторфенокси)метил)-2-метокси-3-нитробензол
Int-137		302,0 $[M+H]^+$	1-Фтор-5-метокси-4-нитро-2-(3-(трифторметил)фенокси)бензол

Int-138		272,0 [M+H] <sup>+</sup>	1-Фтор-2-нитро-4-(3-(трифторметил)фенокси)бензол
Int-139		252,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-(2,4-Дифторфенокси)-1-метокси-2-нитробензол
Int-140		251,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-(3,4-Дифторфенокси)-1-метокси-2-нитробензол
Int-141		286,0 [M+H] <sup>+</sup>	5-(4-Метокси-3-нитрофенокси)-2-(трифторметил)пиридин
Int-142		266,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-Фтор-2-((3-фторфенокси)метил)-5-метокси-4-нитробензол
Int-143		271,07 [M] <sup>+</sup>	1-Фтор-2-нитро-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензол
Int-144		252,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-(2,5-Дифторфенокси)-1-метокси-2-нитробензол
Int-145		290,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-(4-(3,4-Дифторфенокси)-2-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазол
Int-146		290,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-Метокси-2-нитро-4-(((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)бензол
Int-147		325,0 [M+H] <sup>+</sup>	5-Нитро-7-(3-(трифторметил)-фенокси)-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он
Int-148		301,0 [M+H] <sup>+</sup>	2-(4-Метокси-3-нитрофенокси)-5-(трифторметокси)пиридин
Int-149		300,2 [M+H] <sup>+</sup>	7-(((4,4-Дифторциклогексил)окси)-метил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин
Int-150		285,0 [M+H] <sup>+</sup>	2-(4-Метокси-3-нитрофенокси)-5-(трифторметил)пиридин

Int-151		294,2 [M+H] <sup>+</sup>	7-Нитро-5-(4-(трифторметил)-фенокси)бензофуран
Int-152		295,0 [M+H] <sup>+</sup>	7-Нитро-5-((5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)окси)-1Н-индазол
Int-153		309,0 [M+H] <sup>+</sup>	1-Метил-7-нитро-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1Н-индазол
Int-154		235,2 [M+H] <sup>+</sup>	5-фтор-2-(4-метокси-3-нитрофенокси)пиридин
Int-155		290,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-Метокси-2-нитро-4-(((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)бензол
Int-156		295,0 [M+H] <sup>+</sup>	2-((7-Нитробензофуран-5-ил)окси)-5-(трифторметил)пиридин
Int-157		272,2 [M+H] <sup>+</sup>	1,1-Дифтор-4-(4-метокси-3-нитрофенокси)циклогептан

**Промежуточное соединение 158 (Int-158).** 2-(4-Метокси-3-нитрофенокси)-4-(трифторметил)пиридин



5 Смесь 2-хлор-4-(трифторметил)пиридина (2,72 г, 15,0 ммоль), 4-метокси-3-нитрофенола (2,80 г, 15,8 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,68 г, 17,3 ммоль) в DMF (20 мл) нагревали при 100°C в течение 7 ч. Добавляют воду (50 мл) и смесь экстрагируют в EtOAc (3x50 мл). Органические слои объединяют и выпаривают с получением 4,71 г неочищенного указанного в заголовке соединения, которое используют в следующей реакции без

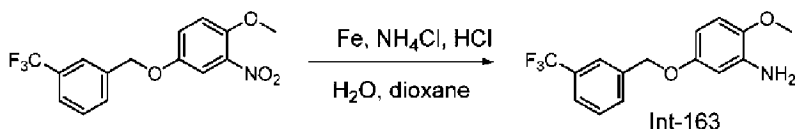
10 дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ: 3,96 (3H, s), 7,44 (1H, d), 7,50-7,59 (3H, m), 7,84 (1H, d), 8,41 (1H, d). ЖХМС: *m/z* 315,4 [M+H]<sup>+</sup>

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 158, из исходных веществ, указанных в

таблице.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-159		332,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 2,4-дифтор-1-(трифторметил)бензол
Int-160		332,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 3,4-дифторбензотрифторид (растворитель DMSO, 120°C в течение 4 ч)
Int-Int-161		333,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 3,5-дифтор-2-(трифторметил)пиридин
Int-Int-162		332,9 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 2,6-дифтор-3-трифторметилпиридин

**Промежуточное соединение 163 (Int-163).** 2-Метокси-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)анилин гидрохлорид

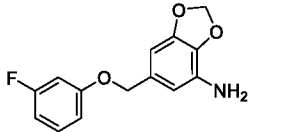
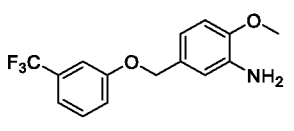
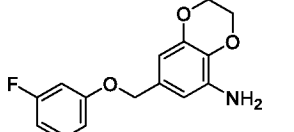
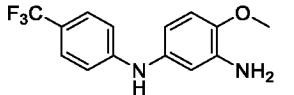
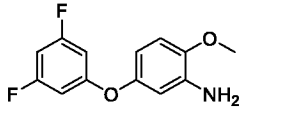
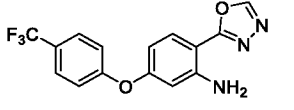
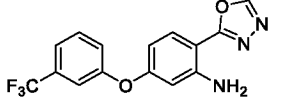
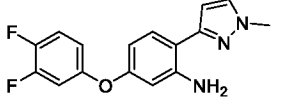
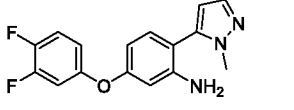
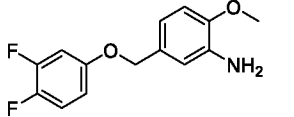
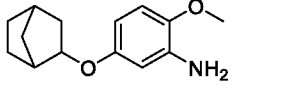
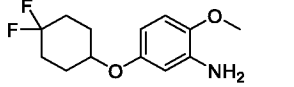
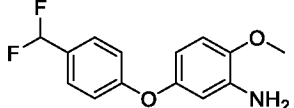


5

1-Метокси-2-нитро-4-((3-(трифторметил)бензил)окси)бензол (8,70 г, 1 экв., 26,6 ммоль), воду (7,43 г, 7,4 мл, 15,5 экв., 412 ммоль), гидрохлорид аммония (142 мг, 0,1 экв., 2,66 ммоль) и хлористый водород (266 мг, 226 мкл, 36,5% водный раствор, 0,1 экв., 2,66 ммоль) смешивают в 1,4-диоксане (200 мл) с последующим добавлением железа (7,42 г, 5 экв., 133 ммоль). Смесь перемешивают при 110°C в течение 5 ч и при КТ в течение 16 ч. Смесь фильтруют через тонкий слой диоксида кремния, концентрируют и остаток добавляют к диоксану, насыщенному соляной кислотой (30 мл). Раствор выпаривают при пониженном давлении. Полученный остаток промывают этилацетатом и сушат с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: *m/z* 334,2 [M+H]<sup>+</sup>.

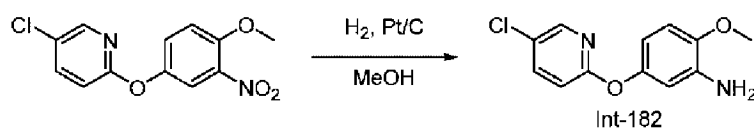
15

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 163, из исходных веществ, указанных в таблице.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-164		262,0 [M+H] <sup>+</sup>	6-((3-Фторфенокси)метил)-4-нитробензо[d][1,3]диоксол
Int-165		298,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-Метокси-2-нитро-4-((3-(трифторметил)фенокси)метил)бензол
Int-166		276,0 [M+H] <sup>+</sup>	7-((3-Фторфенокси)метил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин
Int-167		283,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитро-N-(4-(трифторметил)фенил)анилин
Int-168		252,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-(3,5-Дифторфенокси)-1-метокси-2-нитробензол
Int-169		322,0 [M+H] <sup>+</sup>	2-(2-Нитро-4-(4-(трифторметил)-фенокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол
Int-170		322,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-(2-Нитро-4-(3-(трифторметил)-фенокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол
Int-171		302,0 [M+H] <sup>+</sup>	3-(4-(3,4-Дифторфенокси)-2-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиразол
Int-172		302,2 [M+H] <sup>+</sup>	5-(4-(3,4-Дифторфенокси)-2-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиразол
Int-173		302,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-((3,4-Дифторфенокси)метил)-1-метокси-2-нитробензол
Int-174		334,0 [M+H] <sup>+</sup>	2-(4-Метокси-3-нитрофенокси)-бицикло[2.2.1]гептан
Int-175		258,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-((4,4-Дифторциклогексил)окси)-1-метокси-2-нитробензол
Int-176		266,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-(4-(Дифторметил)фенокси)-1-метокси-2-нитробензол

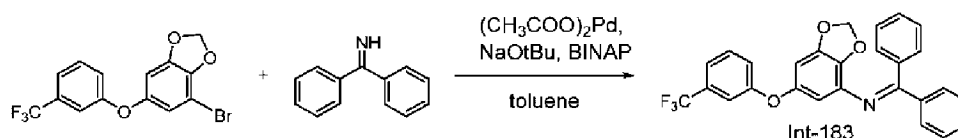
Int-177		311,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-((8-нитрохроман-6-ил)окси)-5-(трифторметил)пиридин
Int-178		267,0 [M+H] <sup>+</sup>	5-(Дифторметил)-2-(4-метокси-3-нитрофенокси)пиридин
Int-179		285,0 [M+H] <sup>+</sup>	2-(4-Метокси-3-нитрофенокси)-4-(трифторметил)пиридин
Int-180		272,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-(((4,4-Дифторциклогексил)окси)-метил)-1-метокси-2-нитробензол
Int-181		272,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-(((4,4-Дифторциклогексил)-метокси)-1-метокси-2-нитробензол

**Промежуточное соединение 182 (Int-182).** 5-((5-Хлорпиридин-2-ил)окси)-2-метоксианилин



- 5 5-Хлор-2-(4-метокси-3-нитрофенокси)пиридин (197 мг, 1 экв., 702 мкмоль) растворяют в метаноле (5 мл) и добавляют платину (20,5 мг, 0,15 экв., 105 мкмоль). Смесь дегазируют и перемешивают в атмосфере водорода в течение 12 ч, затем фильтруют и выпаривают растворитель с получением указанного в заголовке соединения (175 мг, 0,66 ммоль, 94%, чистота 95%), которое используют на следующей стадии без
- 10 дополнительной очистки. ЖХМС:  $m/z$  251,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 183 (Int-183).** 1,1-Дифенил-N-(6-(3-(трифторметил)фенокси)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил) метанимин



- 15 4-Бром-6-(3-(трифторметил)фенокси)бензо[d][1,3]диоксол (1,20 г, 1 экв., 3,32 ммоль), дифенилметанимин (663 мг, 1,1 экв., 3,66 ммоль), 2-метилпропан-2-олат натрия (335 мг, 1,05 экв., 3,49 ммоль) и 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (207 мг, 0,1 экв., 332 мкмоль) растворяют в толуоле (20 мл). Раствор барботируют аргоном в течение

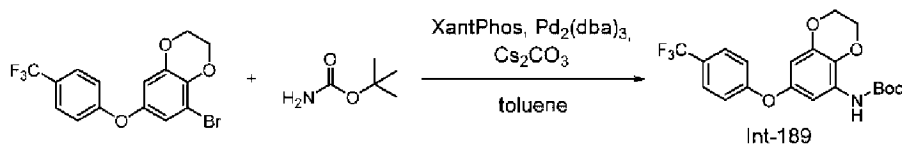


1 мин., затем добавляют диацетоксипалладий (37,3 мг, 0,05 экв., 166 мкмоль) и смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч в атмосфере аргона. Смесь фильтруют, твердое вещество промывают этилацетатом (2x20 мл). Затем раствор этилацетата промывают соевым раствором (2x50 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС:  $m/z$  462,0  $[M+H]^+$ .

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 183, из исходных веществ, указанных в таблице.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС $m/z$	Исходное вещество
Int-184		422,2 $[M+H]^+$	7-Бром-5-((3-фторфенокси)метил)-бензофуран и дифенилметанимин
Int-185		425,2 $[M+H]^+$	7-Бром-5-((3-фторфенокси)метил)-2,3-дигидробензофуран и дифенилметанимин
Int-186		463,0 $[M+H]^+$	2-((7-Бромбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)окси)-5-(трифторметил)пиридин и дифенилметанимин
Int-187		462,2 $[M+H]^+$	4-Бром-6-(4-(трифторметил)-фенокси)бензо[d][1,3]диоксол и дифенилметанимин
Int-188		475,2 $[M+H]^+$	2-((7-Бром-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)окси)-5-(трифторметил)пиридин и дифенилметанимин

**Промежуточное соединение 189 (Int-189).** трет-Бутил (7-(4-(трифторметил)-фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)карбамат



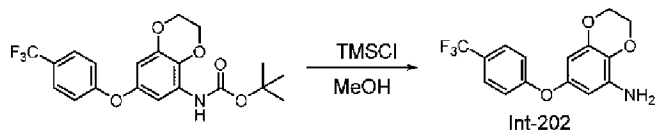
К смеси 5-бром-7-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (1,410 г, 1 экв., 3,759 ммоль), трет-бутилкарбамата (660,5 мг, 1,5 экв., 5,638 ммоль) и карбоната цезия (3,674 г, 3 экв., 11,28 ммоль) в толуоле (40 мл) в среде аргона XantPhos (326,2 мг, 0,15 экв., 563,8 мкмоль) добавляют трис(дибензилиденацетон)дипалладия (172,1 мг, 0,05 экв., 187,9 мкмоль) и смесь нагревают при 110°C в течение 18 ч. После охлаждения до КТ смесь фильтруют и концентрируют. Остаток разбавляют этилацетатом (10 мл) и промывают солевым раствором (2x50 мл). Органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из ацетонитрила с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: *m/z* 412,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 189, из исходных веществ, указанных в таблице. В тех случаях, когда данные ЖХМС/ГХМС были неинформативны, они не приводятся.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-190		380,0 [M+H] <sup>+</sup>	5-Бром-7-(3,4-дифторфенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин и трет-бутилкарбамат
Int-191		364,2 [M+H] <sup>+</sup>	7-Бром-5-(3,4-дифторфенокси)-2,3-дигидробензофуран и трет-бутилкарбамат
Int-192		402,0 [M+H] <sup>+</sup>	7-Бром-5-(((цис)-4-(трифторметил)-циклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран и трет-бутилкарбамат

Int-193		396,0 [M+H] <sup>+</sup>	7-Бром-5-(4-(трифторметил)-фенокси)-2,3-дигидробензофуран и трет-бутилкарбамат
Int-194		303,0 [M+H] <sup>+</sup>	2-(5-Бром-2-фтор-4-метоксифенокси)-5-(трифторметил)пиридин и трет-бутилкарбамат
Int-195		-	7-Бром-5-(((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран и трет-бутилкарбамат
Int-196		336,0 [M+H] <sup>+</sup>	1-Бром-5-(2-хлор-4-(трифторметил)фенокси)-4-фтор-2-метоксибензол и трет-бутилкарбамат
Int-197		-	2-((7-Бром-2,3-дигидробензофуран-5-ил)окси)-5-(трифторметил)-пиридин и трет-бутилкарбамат
Int-198		411,0 [M+H] <sup>+</sup>	2-((8-Бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)окси)-5-(трифторметил)пиридин и трет-бутилкарбамат
Int-199		268,8 [M-H] <sup>-</sup>	7-Бром-5-((4,4-дифторциклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран и трет-бутилкарбамат
Int-200		387,2 [M+H] <sup>+</sup>	5-Бром-7-((4,4-дифторциклогексил)окси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин и трет-бутилкарбамат
Int-201		278,0 [M+H] <sup>+</sup>	7-Бром-5-(4-(дифторметил)-фенокси)-2,3-дигидробензофуран и трет-бутилкарбамат

**Промежуточное соединение 202 (Int-202).** 7-(4-(Трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-амин гидрохлорид



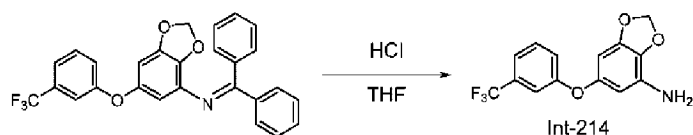
Хлортриметилсилан (1,320 г, 1,54 мл, 5 экв., 12,15 ммоль) добавляют в метанол (25 мл) при 0°C по каплям. Смесь перемешивают в течение 30 мин., затем добавляют трет-бутил(7-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-карбамат (1 г, 1 экв., 2,431 ммоль) и перемешивают при КТ в течение 48 ч. Смесь концентрируют в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (808 мг, 2,11 ммоль, 86,9%, чистота 90,93%). ЖХМС:  $m/z$  312,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 202, из исходных веществ, указанных в таблице.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-203		280,0 [M+H] <sup>+</sup>	трет-Бутил(7-(3,4-дифторфенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)карбамат
Int-204		264,2 [M+H] <sup>+</sup>	трет-Бутил(5-(3,4-дифторфенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)карбамат
Int-205		302,2 [M+H] <sup>+</sup>	трет-Бутил (5-(((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)карбамат
Int-206		296,0 [M+H] <sup>+</sup>	трет-Бутил(5-(4-(трифторметил)-фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)карбамат
Int-207		303,0 [M+H] <sup>+</sup>	трет-Бутил(4-фтор-2-метокси-5-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)карбамат

Int-208		302,0 [M+H] <sup>+</sup>	трет-Бутил 5-(((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)карбамат
Int-209		313,0 [M+H] <sup>+</sup>	трет-Бутил(7-((5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)карбамат
Int-210		270,2 [M+H] <sup>+</sup>	трет-Бутил(5-((4,4-дифторциклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)карбамат
Int-211		286,2 [M+H] <sup>+</sup>	трет-Бутил(7-((4,4-дифторциклогексил)окси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)карбамат
Int-212		278,2 [M+H] <sup>+</sup>	трет-Бутил(5-(4-(дифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)карбамат
Int-213		297,0 [M+H] <sup>+</sup>	трет-Бутил(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-карбамат

**Промежуточное соединение 214 (Int-214).** 6-(3-(Трифторметил)фенокси)-бензо[d][1,3]диоксол-4-амин



1,1-Дифенил-N-(6-(3-(трифторметил)фенокси)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-метанимин (0,800 г, 1 экв., 1,73 ммоль) растворяют в THF (10 мл) и добавляют раствор HCl (253 мг, 6,93 мл, 1 моль, 4 экв., 6,93 ммоль) при КТ. Смесь перемешивают при КТ в течение 10 мин. и затем выпаривают в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (640 мг, 1,1 ммоль, 62%, чистота 50%), которое используют на следующей

10

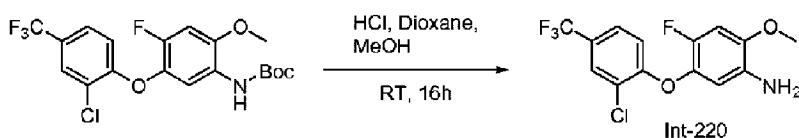
стадии без дополнительной очистки. ЖХМС:  $m/z$  298,0  $[M+H]^+$ .

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 214, из исходных веществ, указанных в таблице.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС $m/z$	Исходное вещество
Int-215		258,2 $[M+H]^+$	N-(5-((3-Фторфенокси)-метил)бензофуран-7-ил)-1,1-дифенилметанимин
Int-216		260,2 $[M+H]^+$	N-(5-((3-Фторфенокси)-метил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1,1-дифенилметанимин
Int-217		299,1 $[M+H]^+$	1,1-Дифенил-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-метанимин
Int-218		298,0 $[M+H]^+$	1,1-Дифенил-N-(6-(4-(трифторметил)фенокси)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метанимин
Int-219		311,1 $[M+H]^+$	N-(2-Метил-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1,1-дифенилметанимин

5

**Промежуточное соединение 220 (Int-220).** 5-(2-Хлор-4-(трифторметил)-фенокси)-4- фтор-2-метоксианилин гидрохлорид



трет-Бутил

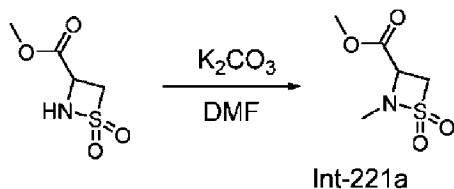
(5-(2-хлор-4-(трифторметил)фенокси)-4-фтор-2-

10 метоксифенил)карбамат (0,185 г, 1 экв., 425 мкмоль) растворяют в метаноле (5 мл) и по каплям добавляют раствор HCl (155 мг, 104 мкл, 10 мас.%, 1 экв., 425 мкмоль) в диоксане при 25°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 56 ч и затем концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,150 г, 0,32

ммоль, 76%, чистота 80%), которое используют на следующем этапе без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 8,00 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,97 (m, 2H), 3,85 (s, 3H). ЖХМС:  $m/z$  336,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Промежуточное соединение 221a (Int-221a).** Метил N-метилаланинат 1,1-

5 диоксид



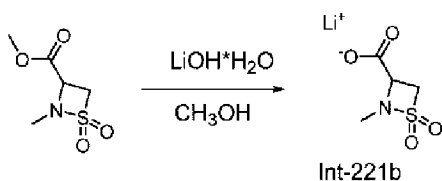
Метил аланинат-1,1-диоксид (350 мг, 1 экв., 2,12 ммоль) и карбонат калия (879 мг, 3 экв., 6,36 ммоль) перемешивают в безводном DMF (5 мл) с последующим добавлением иодометана (1,50 г, 660 мкл, 5 экв., 10,6 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивают при 27°C в течение 18 ч. Смесь концентрируют в вакууме, остаток обрабатывают водой (5 мл) и полученную суспензию экстрагируют этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические фазы промывают солевым раствором (2x15 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (116 мг, 0,39 ммоль, 18%, чистота 60%), которое используют на следующем этапе без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4,56-4,46 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

10

15

**Промежуточное соединение 221b (Int-221b).** N-метилаланинат лития 1,1-

диоксид

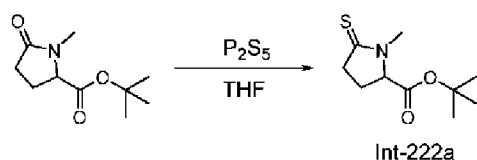


Метил N-метилаланинат-1,1-диоксид (100 мг, 1 экв., 558 мкмоль) и гидрат гидроксида лития (23,4 мг, 1 экв., 558 мкмоль) растворяют в метаноле (2 мл) и перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь концентрируют, остаток трижды концентрируют ацетонитрилом с получением указанного в заголовке соединения (77 мг, 0,43 ммоль, 77%, чистота 95%), которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4,10-3,96 (m, 2H), 3,13 (t, 1H), 2,61 (s, 3H).

20

25

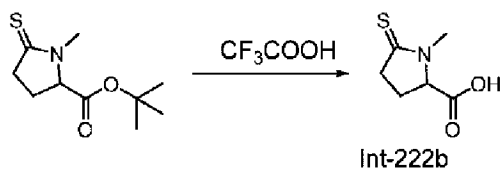
**Промежуточное соединение 222a (Int-222a).** трет-Бутил 1-метил-5-тиоксопирролидин-2-карбоксилат



К раствору трет-бутил 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (470 мг, 1 экв., 2,36 ммоль) в THF (3 мл) добавляют сульфид фосфора (V) (262 мг, 0,5 экв., 1,18 ммоль). Смесь нагревают при перемешивании в течение 24 ч. Раствор охлаждают и фильтруют.

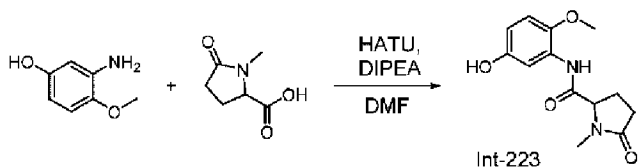
- 5 Добавляют хлороформ (20 мл), органическую фазу промывают насыщенным гидрокарбонатом натрия (20 мл). Водную фазу экстрагируют хлороформом (20 мл). Объединенные органические фазы сушат и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 1,8 ммоль, 76%, чистота 77%), которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки. ГХМС:  $m/z$  216,1 [M]<sup>+</sup>.

- 10 **Промежуточное соединение 222b (Int-222b).** 1-Метил-5-тиоксопирролидин-2-карбоновая кислота



- 15 трет-Бутил 1-метил-5-тиоксопирролидин-2-карбоксилат (500 мг, 1 экв., 2,32 ммоль) растворяют в трифторуксусной кислоте (2,65 г, 1,79 мл, 10 экв., 23,2 ммоль) и перемешивают при КТ в течение 12 ч. Затем растворитель выпаривают, остаток растворяют в толуоле (5 мл) и концентрируют для удаления избытка TFA с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, 1,2 ммоль, 50%, чистота 50%), которое используют на следующем этапе без дополнительной очистки.

- 20 **Промежуточное соединение 223 (Int-223).** N-(5-Гидрокси-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид



- 25 1-Метил-5-оксопирролидин-2-карбоновую кислоту (0,5 г, 1,2 экв., 3,49 ммоль) растворяют в N,N-диметилформамиде (5 мл) и добавляют HATU (1,33 г, 1,2 экв., 3,49 ммоль). Раствор перемешивают в течение 5 мин. при КТ. К этому раствору добавляют гидрохлорид 3-амино-4-метоксифенола (511 мг, 1 экв., 2,91 ммоль), затем добавляют DIPEA (1,05 г, 1,42 мл, 2,8 экв., 8,15 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме. Неочищенное вещество растворяют в этилацетате (10

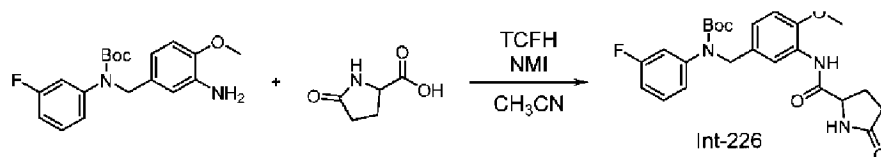


мл), промывают солевым раствором (50 мл) и водой (50 мл), сушат и выпаривают растворитель. Остаток очищают по методу В с получением указанного в заголовке соединения (0,0667 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,34 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,3-2,11 (m, 3H), 1,87 (s, 1H). ЖХМС:  $m/z$  265,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Следующий промежуточный продукт получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 223, из исходного вещества, указанного в таблице.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-224		479,5 $[\text{M}-\text{H}]^-$	2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновая кислота
Int-225		586,192 $(\text{M}+\text{H})^+$	2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-(((бензилокси)-карбонил)глицил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота

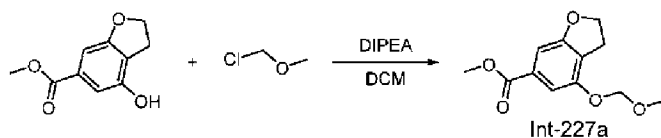
10 **Промежуточное соединение 226 (Int-226).** трет-Бутил (3-фторфенил)(4-метокси-3-(5-оксопирролидин-2-карбоксамидо)бензил)карбамат



К смеси трет-бутил (3-амино-4-метоксибензил)(3-фторфенил)карбамата (200 мг, 1 экв., 577 мкмоль), 5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (74,5 мг, 1 экв., 577 мкмоль) и 1-метил-1H-имидазола (237 мг, 5 экв., 2,89 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляют N-(хлор(диметиламино)метил)-N-метилметанаминий гексафторфосфат (V) (243 мг, 1,5 экв., 866 мкмоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч и затем концентрируют в вакууме. К остатку добавляют воду (20 мл) и экстрагируют полученную смесь этилацетатом (2x20 мл). Органические слои объединяют, промывают

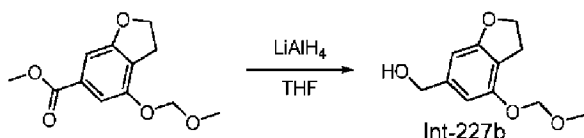
солевым раствором (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г), которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС:  $m/z$  358,0  $[M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 227a (Int-227a).** Метил 4-(метоксиметокси)-2,3-дигидробензофуран-6-карбоксилат



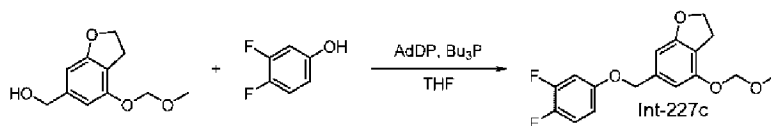
К раствору метил 4-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-6-карбоксилата (2 г, 1 экв., 10,30 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,994 г, 5,38 мл, 3 экв., 30,90 ммоль) в DCM (80 мл) добавляют хлор(метокси)метан (1,309 г, 1,24 мл, 95 мас.%, 1,5 экв., 15,45 ммоль) добавляют при 0°C и перемешивают смесь при 20°C в течение 18 ч. Смесь промывают солевым раствором (3x10 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают, с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 8,834 ммоль, 85,78%, чистота 90,75%), которое используют на следующем этапе без дополнительной очистки.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$ : 7,29 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,63 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,20 (t, 2H).

**Промежуточное соединение 227b (Int-227b).** (4-(Метоксиметокси)-2,3-дигидробензофуран-6-ил)метанол



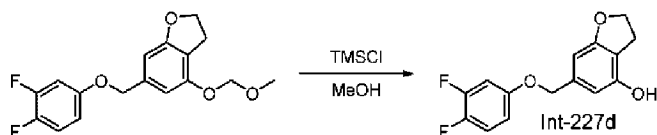
Раствор  $LiAlH_4$  (127 мг, 2 экв., 3,36 ммоль) в THF (5 мл) охлаждали до 0 °C и добавляют по каплям раствор метил 4-(метоксиметокси)-2,3-дигидробензофуран-6-карбоксилата (400 мг, 1 экв., 1,68 ммоль) в THF (5 мл). Охлаждающую баню убирают, и смесь перемешивают при 20°C в течение 18 ч. Смесь охлаждают до 0°C и по каплям добавляют воду (130 мкл) и 30% раствор  $K_2CO_3$  (4x130 мкл). Смесь фильтруют, остаток промывают THF (5 мл). Органический слой отделяют и концентрируют, с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (340 мг, 1,48 ммоль, 88,0%, чистота 91,31%) в виде желтого масла, которое используют на следующем этапе без дополнительной очистки.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$ : 6,59 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,66-4,48 (m, 4H), 3,47 (s, 3H), 3,14 (t, 2H).

**Промежуточное соединение 227c (Int-227c).** 5-((3,4-Дифторфенокси)метил)-4-(метоксиметокси)-2,3-дигидробензофуран



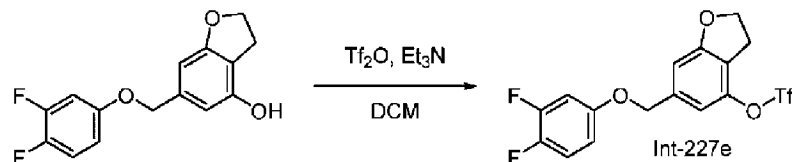
К смеси (7-(метоксиметокси)-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метанола (200 мг, 1 экв., 951 мкмоль) и 3,4-дифторфенола (124 мг, 1 экв., 951 мкмоль) в THF (40 мл) при 0°C в атмосфере Ar добавляют трибутилфосфан (385 мг, 0,48 мл, 2 экв., 1,90 ммоль), а затем (E)-диазен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон) (480 мг, 2 экв., 1,90 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 18 ч. Растворитель выпаривают из смеси при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода-ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения (178 мг, 552 мкмоль, 58,1%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ: 7,04 (q, 1H), 6,83-6,71 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,17 (t, 2H).

**Промежуточное соединение 227d (Int-227d).** 5-((3,4-Дифторфенокси)метил)-2,3-дигидробензофуран-4-ол



Хлортриметилсилан (146 мг, 170 мкл, 2 экв., 1,34 ммоль) добавляют в MeOH (4 мл) при 0°C по каплям. Смесь перемешивают в течение 30 мин. и добавляют 5-((3,4-дифторфенокси)метил)-4-(метоксиметокси)-2,3-дигидробензофуран (216 мг, 1 экв., 670 мкмоль) в MeOH (1 мл) и перемешивают при 20°C в течение 18 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (178 мг, 623 мкмоль, 92,9%, чистота 97,37%) в виде бежевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,50 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,14-7,01 (m, 1H), 6,83-6,73 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,47 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

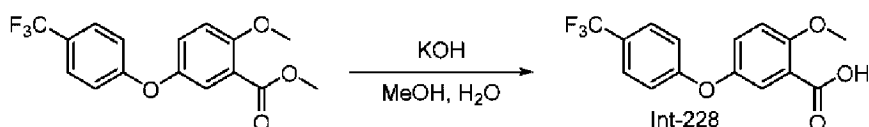
**Промежуточное соединение 227e (Int-227e).** 6-((3,4-Дифторфенокси)метил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил трифторметансульфонат



К раствору 5-((3,4-дифторфенокси)метил)-2,3-дигидробензофуран-4-ола (178 мг, 1 экв., 640 мкмоль) и триэтиламина (84,2 мг, 116 мкл, 1,3 экв., 832 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляют трифторметансульфоновый ангидрид (199 мг, 118 мкл, 1,1 экв., 704 мкмоль) добавляют по каплям при 0°C с последующим перемешиванием смеси при 20°C в

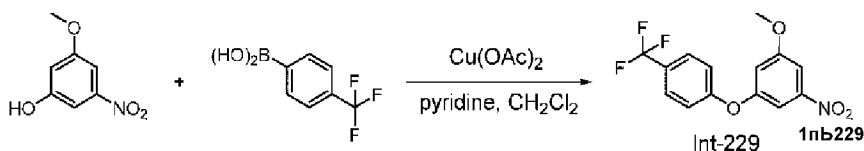
течение 18 ч. К смеси добавляют DCM (10 мл) и промывают раствором NaHSO<sub>4</sub> (2x5 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают с получением указанного в заголовке соединения (238 мг, 0,52 ммоль, 82%, чистота 90%) в виде коричневого масла, которое используют на следующем этапе без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ: 7,06 (q, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,66-6,60 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,68 (t, 2H), 3,34 (t, 2H).

**Промежуточное соединение 228 (Int-228).** 2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)бензойная кислота



10 Раствор гидроксида калия (51,6 мг, 1,5 экв., 919 мкмоль) в воде (0,6 мл) добавляют к раствору метил 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)бензоата (0,200 г, 1 экв., 613 мкмоль) в метаноле (5 мл). Смесь перемешивают в течение 16 ч при 25°C и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде (5 мл) и промывают EtOAc (2x2 мл). Водную смесь подкисляют NaHSO<sub>4</sub> (5 мл, 15% в воде).  
15 Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x8 мл). Объединенные органические слои сушат сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,08 г, 0,26 ммоль, 42%). ЖХМС: м/з 311,0 [M-H]<sup>-</sup>.

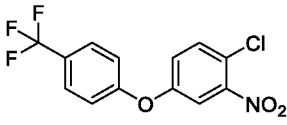
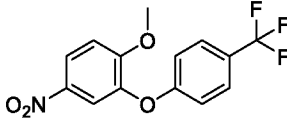
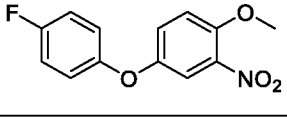
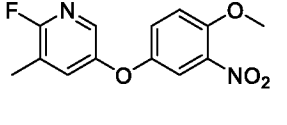
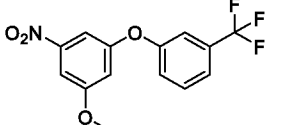
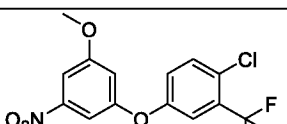
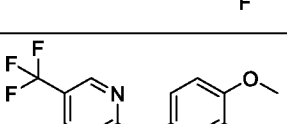
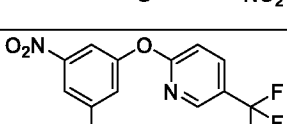
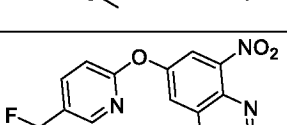
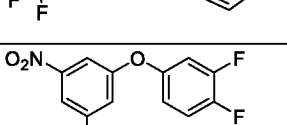
**Промежуточное соединение 229 (Int-229).** 1-Метокси-3-нитро-5-(4-(трифторметил)фенокси)бензол



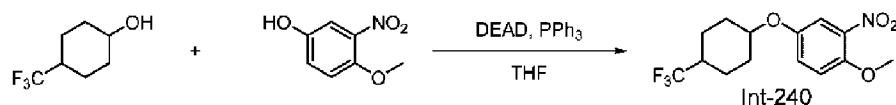
20 3-Метокси-5-нитрофенол (0,5 г, 1 экв., 2,96 ммоль), 4-трифторфенилбороновая кислота (0,7 г, 1,5 экв., 4,43 моль), пиридин (1,2 г, 1,2 мл, 5 экв., 14,8 моль), диацетоксимедь (0,54 г, 1 экв., 2,96 ммоль) и порошкообразные молекулярные сита 4Å (1 г) суспендируют в DCM (15 мл). В полученный раствор в течение 30 мин. барботируют  
25 воздух и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Смесь фильтруют, фильтрат промывают водой (2x30 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток очищают по методу А с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: м/з 314,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 229, из исходных веществ, указанных в

таблице.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-230		317,1 [M] <sup>+</sup>	4-(Трифторметил)фенилбороновая кислота и 4-хлор-3-нитрофенол
Int-231		312,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-(Трифторметил)фенилбороновая кислота и 2-метокси-5-нитрофенол
Int-232		264,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 4-фторбензолбороновая кислота
Int-233		279,1 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и (6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)бороновая кислота
Int-234		314,2 [M+H] <sup>+</sup>	3-Бром-5-нитроанизол и 3-(трифторметил)фенол
Int-235		346,3 [M+H] <sup>+</sup>	3-Бром-5-нитроанизол и 4-хлор-3-(трифторметил)фенол
Int-236		315,1 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин
Int-237		316,1 [M+H] <sup>+</sup>	3-Метокси-5-нитрофенол и 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин
Int-238		337,1 [M+H] <sup>+</sup>	8-Нитрохинолин-6-ол и 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин
Int-239		283,1 [M+H] <sup>+</sup>	3,4-Дифторфенилбороновая кислота и 3-метокси-5-нитрофенол

**Промежуточное соединение 240 (Int-240).** 1-Метокси-2-нитро-4-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)бензол



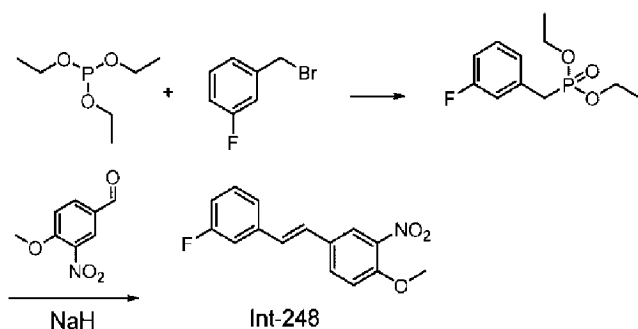
К смеси 4-метокси-3-нитрофенола (0,25 г, 1,47 ммоль), 4-трифтор-метил-1 -  
 5 гидроксциклогексана (0,20 мл, 1,47 ммоль) и трифенилфосфина (465 мг, 1,77 ммоль) в  
 безводном THF (10 мл) в среде азота при КТ по каплям добавляют DEAD (0,28 мл, 1,77  
 ммоль) и смесь оставляют при перемешивании на 24 ч. Смесь разбавляют Et<sub>2</sub>O (30 мл),  
 промывают NaOH (2x10 мл), водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органическую  
 10 фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный остаток  
 подвергают дальнейшей очистке по методу А с получением 0,1 г указанного в заголовке  
 соединения. ЖХМС: м/з 320,28 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой,  
 описанной для Промежуточного соединения 240, из исходных веществ, указанных в  
 таблице.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС м/з	Исходное вещество
Int-241		320,1 [M+H] <sup>+</sup>	3-Метокси-5-нитрофенол и 4-трифторметил-1-гидроксициклогексан
Int-242		320,1 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 4-трифторметил-1-гидроксициклогексан
Int-243		320,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 3-(трифторметил)циклогексанол, смесь цис/транс-изомеров
Int-244		320,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-Фтор-3-нитрофенол и 4-трифторметил-1-гидроксициклогексан
Int-245		320,3 [M+H] <sup>+</sup>	2-Метокси-5-нитрофенол и 4-трифторметил-1-гидроксициклогексан

Int-246		320,3 [M+H] <sup>+</sup>	2-Метокси-5-нитрофенол и 4-трифторметил-1-гидроксициклогексан
Int-247		288,1 [M+H] <sup>+</sup>	3-Метокси-5-нитрофенол и 1,1-дифтор-4-гидроксициклогексан

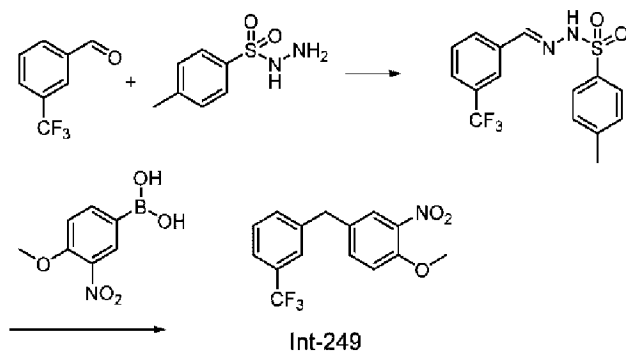
**Промежуточное соединение 248 (Int-248).** (E)-4-(3-фторстирил)-1-метокси-2-нитробензол



- 5 Триэтилфосфин (5,6 мл, 32,6 ммоль) добавляют к 3-фторбензилбромиду (2,0 мл, 16,3 ммоль) при КТ в среде N<sub>2</sub>. Полученную смесь нагревают при 150°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают и очищают флэш-хроматографией с получением диэтил (3-фторбензил)фосфоната. К смеси диэтил (3-фторбензил)фосфоната (0,82 г, 3,3 ммоль) в сухом THF (10 мл) при 0 - 5°C добавляют NaH (0,27 г, 11,0 ммоль). Через 30 мин. к смеси
- 10 по каплям добавляют 4-метокси-3-нитробензальдегид (0,5 г, 2,8 ммоль) в сухом THF (10 мл) и перемешивают при КТ в течение 3 ч. Смесь охлаждают, выдерживая в ледяной воде (20 мл), подкисляют 2М HCl и экстрагируют этилацетатом (2x10 мл). Объединенные органические слои промывают водой, сушат, выпаривают и затем очищают методом флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке
- 15 соединения.

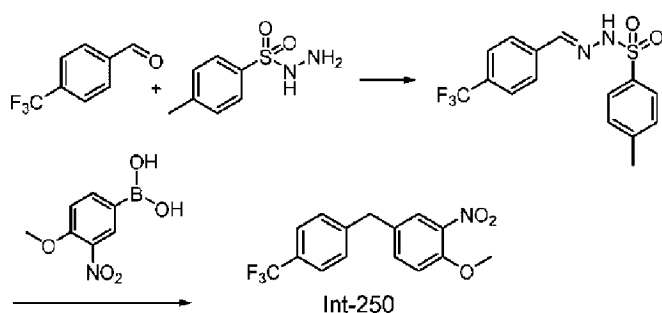
ЖХМС  $m/z$  274,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (Хлороформ-d, 400 МГц) δ: 8,0-8,0 (m, 1H), 7,6-7,7 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 4H), 6,9-7,1 (m, 3H), 3,99 (s, 3H).

**Промежуточное соединение 249 (Int-249).** 1-Метокси-2-нитро-4-(3-(трифторметил)бензил)бензол



Смесь 3-(трифторметил)бензальдегида (0,20 мл, 1,4 ммоль) и толуолсульфонгидразида (0,27 г, 1,4 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) нагревают при 60°C в течение 90 мин. К полученному неочищенному продукту (E)-4-метил-N'-(3-(трифторметил)бензилиден)бензолсульфоногидразида (0,4 г, 1,168 ммоль) добавляют K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,24 г, 1,8 ммоль) и 4-метокси-3-нитрофенилбороновую кислоту (0,23 г, 1,2 ммоль). Смесь нагревают в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч с последующим охлаждением до КТ. Смесь гасят 2М NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и экстрагируют этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывают водой, сушат, выпаривают и очищают флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС *m/z* 312,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ: 3,89-4,00 (m, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 7,03 (d, 1 H), 7,27-7,35 (m, 3 H), 7,49-7,62 (m, 2 H), 7,65-7,70 (m, 1 H).

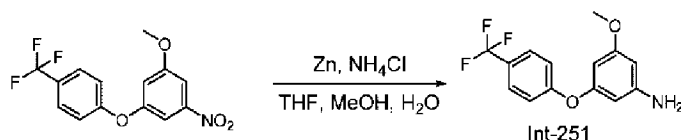
**Промежуточное соединение 250 (Int-250).** 1-Метокси-2-нитро-4-(4-(трифторметил)бензил)бензол



1-Метокси-2-нитро-4-(4-(трифторметил)бензил)бензол получают по методике, описанной для Промежуточного соединения 234, используя в качестве исходного вещества 4-(трифторметил)бензальдегид. ЖХМС *m/z* 312,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ: 3,90-4,04 (m, 5H), 6,99-7,26 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,39-7,63 (m, 4H), 7,69 (d, 1H).

**Промежуточное соединение 251 (Int-251).** 1-Метокси-2-нитро-4-(4-(трифторметил)бензил)бензол

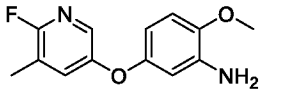
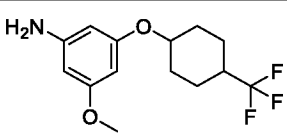
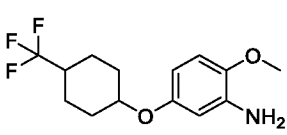
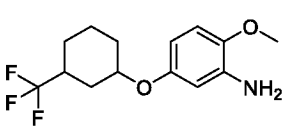
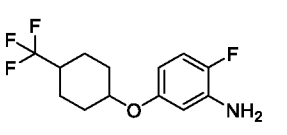
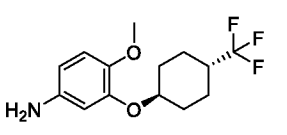
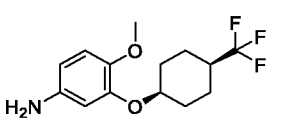
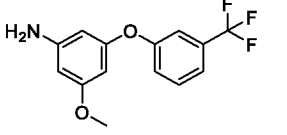
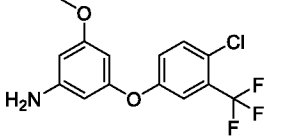
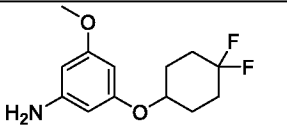
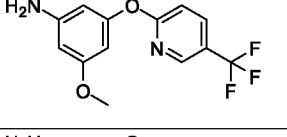
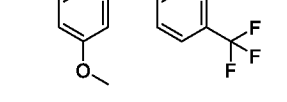


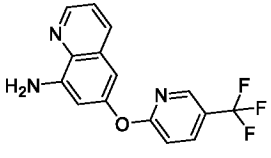
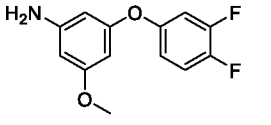
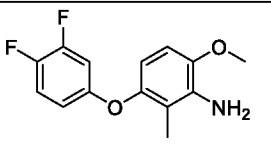
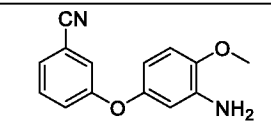
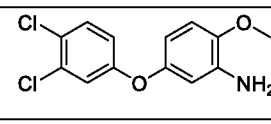
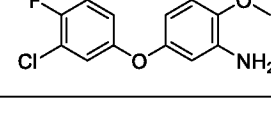
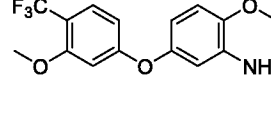
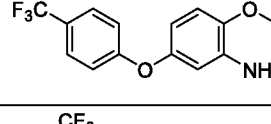
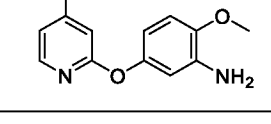
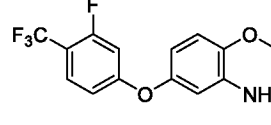
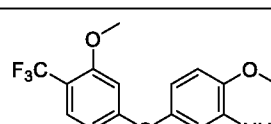
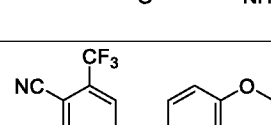
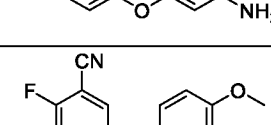


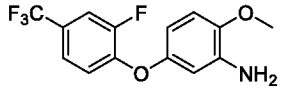
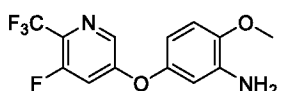
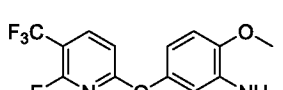
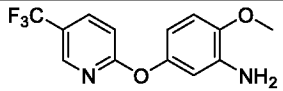
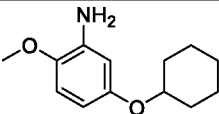
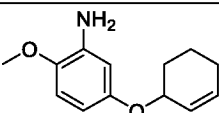
Смесь 1-метокси-3-нитро-5-(4-(трифторметил)фенокси)бензола (0,1 г, 1 экв., 0,32 ммоль), цинка (0,21 г, 10 экв., 3,2 ммоль), хлорида аммония (0,17 г, 10 экв., 3,2 ммоль) в THF (5 мл), MeOH (2,5 мл) и воде (2,5 мл) перемешивают при КТ в течение 4 ч. Смесь фильтруют через целит. Фильтрат промывают водой (2x30 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС  $m/z$  284,1 [M]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 251, из исходных веществ, указанных в таблице.

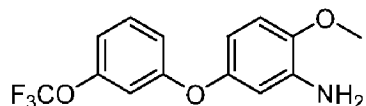
№	Структура	ЖХМС/ГХМС $m/z$	Исходное вещество
Int-252		244,2 [M+H] <sup>+</sup>	(E)-4-(3-фторстирил)-1-метокси-2-нитробензол
Int-253		290,6 [M+H] <sup>+</sup>	1-Метокси-2-нитро-4-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)-бензол
Int-254		282,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-Метокси-2-нитро-4-(3-(трифторметил)бензил)бензол
Int-255		286,1 [M] <sup>+</sup>	1-Хлор-2-нитро-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензол
Int-256		284,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-Метокси-4-нитро-2-(4-(трифторметил)фенокси)бензол
Int-257		234,1 [M+H] <sup>+</sup>	4-(4-Фторфенокси)-1-метокси-2-нитробензол
Int-258		284,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-Метокси-3-нитро-5-(4-(трифторметил)фенокси)бензол

Int-259		249,3 [M+H] <sup>+</sup>	2-Фтор-5-(4-метокси-3-нитрофенокси)-3-метилпиридин
Int-260		291,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-Метокси-3-нитро-5-((4-(трифторметил)циклогексил)-окси)бензол
Int-261		291,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-Метокси-2-нитро-4-((4-(трифторметил)циклогексил)-окси)бензол
Int-262		291,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-Метокси-2-нитро-4-((3-(трифторметил)циклогексил)-окси)бензол
Int-263		278,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-Фтор-2-нитро-4-((4-(трифторметил)циклогексил)-окси)бензол
Int-264		290,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-Метокси-4-нитро-2-(((1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексил)-окси)бензол
Int-265		290,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-Метокси-4-нитро-2-(((1s,4s)-4-(трифторметил)циклогексил)-окси)бензол
Int-266		284,3 [M+H] <sup>+</sup>	1-Метокси-3-нитро-5-(3-(трифторметил)фенокси)бензол
Int-267		318,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-Хлор-4-(3-метокси-5-нитрофенокси)-2-(трифторметил)бензол
Int-268		259,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-((4,4-Дифторциклогексил)-окси)-3-метокси-5-нитробензол
Int-269		286,1 [M+H] <sup>+</sup>	2-(3-Метокси-5-нитрофенокси)-5-(трифторметил)пиридин
Int-270		284,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-Метокси-3-нитро-5-(4-(трифторметил)фенокси)бензол

Int-271		306,0 [M+H] <sup>+</sup>	8-Нитро-6-((5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)окси)хинолон
Int-272		254,0 [M+H] <sup>+</sup>	1,2-Дифтор-4-(3-метокси-5-нитрофенокси)бензол
Int-273		265,6 [M+H] <sup>+</sup>	1-(3,4-Дифторфенокси)-4-метокси-2-метил-3-нитробензол
Int-274		241,5 [M+H] <sup>+</sup>	3-(4-Метокси-3-нитрофенокси)бензонитрил
Int-275		285,1 [M+H] <sup>+</sup>	1,2-Дихлор-4-(4-метокси-3-нитрофенокси)бензол
Int-276		267,1 [M+H] <sup>+</sup>	2-Хлор-1-фтор-4-(4-метокси-3-нитрофенокси)бензол
Int-277		314,5 [M+H] <sup>+</sup>	2-Метокси-4-(4-метокси-3-нитрофенокси)-1-(трифторметил)бензол
Int-278		284,4 [M+H] <sup>+</sup>	1-Метокси-2-нитро-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензол
Int-279		285,5 [M+H] <sup>+</sup>	2-(4-Метокси-3-нитрофенокси)-4-(трифторметил)пиридин
Int-280		302,5 [M+H] <sup>+</sup>	2-Фтор-4-(4-метокси-3-нитрофенокси)-1-(трифторметил)бензол
Int-281		314,5 [M+H] <sup>+</sup>	2-Метокси-4-(4-метокси-3-нитрофенокси)-1-(трифторметил)бензол
Int-282		309,5 [M+H] <sup>+</sup>	4-(4-Метокси-3-нитрофенокси)-2-(трифторметил)бензонитрил
Int-283		259,5 [M+H] <sup>+</sup>	2-Фтор-5-(4-метокси-3-нитрофенокси)бензонитрил

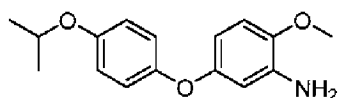
Int-284		302,4 [M+H] <sup>+</sup>	2-Фтор-1-(4-метокси-3-нитрофенокси)-4-(трифторметил)бензол
Int-285		303,3 [M+H] <sup>+</sup>	3-фтор-5-(4-метокси-3-нитрофенокси)-2-(трифторметил)пиридин
Int-286		303,3 [M+H] <sup>+</sup>	2-Фтор-6-(4-метокси-3-нитрофенокси)-3-(трифторметил)пиридин
Int-287		285,4 [M+H] <sup>+</sup>	2-(4-Метокси-3-нитрофенокси)-5-(трифторметил)пиридин
Int-288		222,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-(Циклогексилокси)-1-метокси-2-нитробензол
Int-289		220,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-(Циклогекс-2-ен-1-илокси)-1-метокси-2-нитробензол

**Промежуточное соединение 290 (Int-290).** 2-Метокси-5-(3-(трифторметокси)-фенокси)анилин



5 Смесь 1-метокси-2-нитро-4-(3-(трифторметокси)фенокси)бензола (0,050 г, 0,152 моль), цинкового порошка (0,050 г, 0,759 ммоль), NH<sub>4</sub>Cl (0,041 г, 0,759 ммоль), этанола (1,5 мл) и воды (0,5 мл) перемешивают при 50°C до завершения реакции. Смесь фильтруют через целит. Целитовый слой промывают этанолом и выпаривают фильтрат, получая 0,040 г указанного в заголовке соединения. ЖХМС: *m/z* 299,8 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Промежуточное соединение 291 (Int-291).** 5-(4-Изопропоксифенокси)-2-метоксианилин



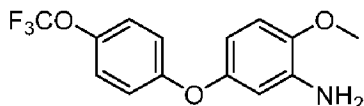
Соединение получают в соответствии с методикой Промежуточного продукта 257 из 4-(4-изопропоксифенокси)-1-метокси-2-нитробензола (0,22 г, 0,725 ммоль) с использованием 4 экв. цинкового порошка и 4 экв. NH<sub>4</sub>Cl. Неочищенный продукт

15

очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,044 г. ЖХМС:  $m/z$  273,9  $[M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 292 (Int-292).** 2-Метокси-5-(4-(трифторметокси)-фенокси)анилин

5



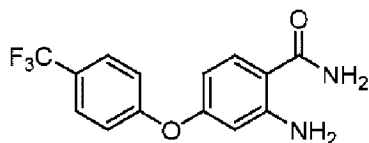
Смесь 1-метокси-2-нитро-4-(4-(трифторметокси)фенокси)бензола (0,12 г, 0,364 моль), железного порошка (0,061 г, 1,093 ммоль), безводного  $CaCl_2$  (0,040 г, 0,364 ммоль), этанола (1,0 мл) и воды (0,25 мл) перемешивают при  $60^\circ C$  до завершения реакции. Смесь фильтруют через целит. Целитовый слой промывают  $EtOAc$ . Фильтрат промывают водой (2 раза), сушат и выпаривают, получая 0,090 г указанного в заголовке соединения. ЖХМС:  $m/z$  299,7  $[M]^+$ .

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 292, из исходных веществ, указанных в таблице.

15

№	Структура	ЖХМС $m/z$	Исходное вещество
Int-293		287,9 $[M]^+$	1-Фтор-2-нитро-4-(4-(трифторметокси)фенокси)бензол
Int-294		265,6 $[M]^+$	4-(4-(Дифторметил)фенокси)-1-метокси-2-нитробензол
Int-295		263,6 $[M]^+$	1-Фтор-2-метокси-4-(4-метокси-3-нитрофенокси)бензол
Int-296		304,5 $[M+H]^+$	1-Хлор-2-нитро-4-(4-(трифторметокси)фенокси)бензол

**Промежуточное соединение 297 (Int-297).** 2-Амино-4-(4-(трифторметил)-фенокси)бензамид

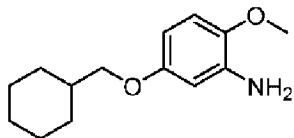


20

Соединение получают в соответствии с методикой Промежуточного продукта 292, из 2-нитро-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензонитрила (0,36 г, 1,168 ммоль).

Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,21 г. ЖХМС:  $m/z$  296,8 [M]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 298 (Int-298).** 5-(Циклогексилметокси)-2-метоксианилин



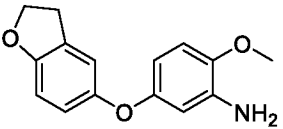
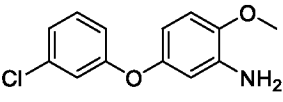
5

Смесь 4-(циклогексилметокси)-1-метокси-2-нитробензола (0,26 г, 0,98 моль), цинкового порошка (0,32 г, 4,90 ммоль, 5,0 экв.), NH<sub>4</sub>Cl (0,262 г, 4,90 ммоль, 5,0 экв.), THF (3,0 мл), метанола (0,75 мл) и воды (0,75 мл) перемешивают при КТ до завершения реакции. Смесь фильтруют через целит. Целитовый слой промывают EtOAc. Фильтрат промывают водой (2 раза), сушат и выпаривают. Осадок очищают флэш-хроматографией с получением 0,15 г указанного в заголовке соединения. ЖХМС:  $m/z$  235,4 [M]<sup>+</sup>.

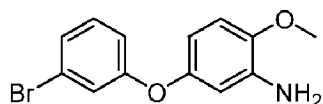
10

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 298, из исходных веществ, указанных в таблице.

№	Структура	Очистка; ЖХМС $m/z$	Исходное вещество
Int-299		Неочищенный; 263,6 [M] <sup>+</sup>	2-Фтор-1-метокси-4-(4-метокси-3-нитрофенокси)бензол
Int-300		Неочищенный; 249,4 [M] <sup>+</sup>	4-((4,4-Диметилциклогексил)окси)-1-метокси-2-нитробензол
Int-301		Флэш-хроматография; 267,7 [M] <sup>+</sup>	(3,4-Дифторфенил)(4-метокси-3-нитрофенил)сульфан
Int-302		Неочищенный; 244,6 [M+H] <sup>+</sup>	4-((3,3-Дифторциклобутил)метокси)-1-метокси-2-нитробензол
Int-303		Флэш-хроматография; 269,5 [M+H] <sup>+</sup>	5-(4-Метокси-3-нитрофенокси)-1-метил-1H-индол

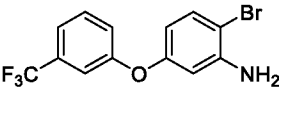
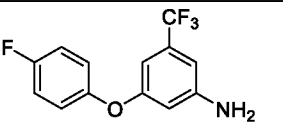
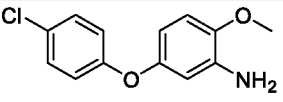
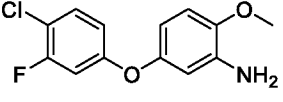
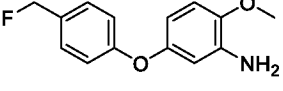
Int-304		Флэш-хроматография; 258,5 [M+H] <sup>+</sup>	5-(4-Метокси-3-нитрофенокси)- 2,3-дигидробензофуран
Int-305		Неочищенный; 251,1 [M+H] <sup>+</sup>	4-(3-Хлорфенокси)-1-метокси-2- нитробензол

**Промежуточное соединение 306 (Int-306).** 5-(3-Бромфенокси)-2-метоксианилин

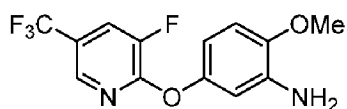


Соединение получают по методике, описанной для Промежуточного соединения 5 298, из 4-(3-бромфенокси)-1-метокси-2-нитробензола (0,46 г, 1,419 ммоль) с использованием 7,5 экв. цинкового порошка и 7,5 экв. NH<sub>4</sub>Cl. Выход: 0,34 г. ЖХМС: *m/z* 294,2 [M]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 306, из исходных веществ, указанных в 10 таблице.

№	Структура	Очистка; ЖХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-307		Флэш-хроматография; 332,2 [M] <sup>+</sup>	1-Бром-2-нитро-4-(3-(трифторметил)фенокси)бензол
Int-308		Неочищенный; 272,4 [M+H] <sup>+</sup>	1-(4-Фторфенокси)-3-нитро-5-(трифторметил)бензол
Int-309		Неочищенный; 251,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-(4-Хлорфенокси)-1-метокси-2- нитробензол
Int-310		Неочищенный; 269,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-Хлор-2-фтор-4-(4-метокси-3- нитрофенокси)бензол
Int-311		Неочищенный; 248,6 [M+H] <sup>+</sup>	4-(4-(Фторметил)фенокси)-1- метокси-2-нитробензол

**Промежуточное соединение 312 (Int-312).** 5-((3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксианилин



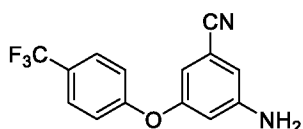
Соединение получают в соответствии с методикой Промежуточного продукта 298 из 3-фтор-2-(4-метокси-3-нитрофенокси)-5-(трифторметил)пиридина (0,50 г, 1,505 ммоль) с использованием 10 экв. цинкового порошка и 10 экв.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Выход: 0,43 г.

5 ЖХМС:  $m/z$  303,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 312, из исходных веществ, указанных в таблице.

№	Структура	Очистка; ЖХМС $m/z$	Исходное вещество
Int-313		Неочищенный; 289,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$	2-(3-Хлор-5-нитрофенокси)-5-(трифторметил)пиридин
Int-314		Флэш- хроматография; 273,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$	2-(3-Фтор-5-нитрофенокси)-5-(трифторметил)пиридин

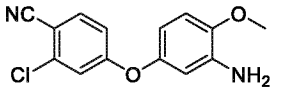
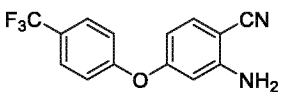
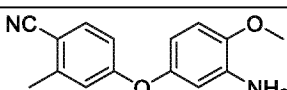
10 Промежуточное соединение 315 (Int-315). 3-Амино-5-(4-(трифторметил)фенокси)бензонитрил



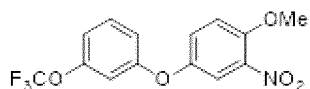
15 К смеси 3-нитро-5-(4-(трифторметил)фенокси)бензонитрила (0,22 г, 0,714 ммоль) в 1,4-диоксане (3,5 мл) добавляют дигидрат хлорида олова (II) (0,805 г, 3,57 ммоль), растворенный в 37% водной  $\text{HCl}$  (1,0 мл). Смесь перемешивают при КТ до завершения реакции. Смесь доводят до основания раствором 6М  $\text{NaOH}$ . Добавляют  $\text{DCM}$  и фильтруют смесь через небольшую фильтровальную загрузку из целита. Целит промывают  $\text{DCM}$ . Фильтрат сушат и выпаривают растворитель с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,14 г. ЖХМС:  $m/z$  279,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 315, из исходных веществ, указанных в таблице.



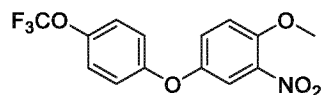
№	Структура	Очистка; ЖХМС м/з	Исходное вещество
Int-316		Неочищенный; 276,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-Хлор-4-(4-метокси-3- нитрофенокси)бензонитрил
Int-317		Флэш- хроматография; 279,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-Нитро-4-(4- (трифторметил)фенокси)- бензонитрил
Int-318		Неочищенный; 255,5 [M+H] <sup>+</sup>	4-(4-Метокси-3-нитрофенокси)- 2-метилбензонитрил

**Промежуточное соединение 319 (Int-319).** 1-Метокси-2-нитро-4-(3-(трифторметокси)фенокси)бензол



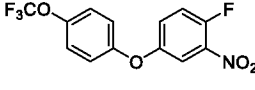
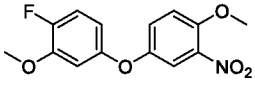
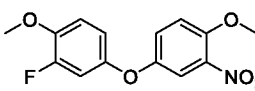
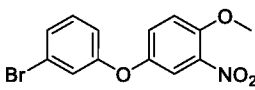
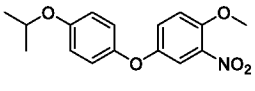
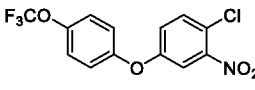
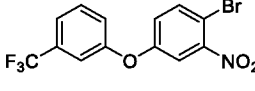
5 К смеси 4-метокси-3-нитрофенола (0,169 г, 1,00 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты (0,448 г, 2,18 ммоль), безводной Cu(OAc)<sub>2</sub> (0,182 г, 1,00 ммоль) и порошкообразных молекулярных сит 4Å (0,25 г) в сухом DCM (7,5 мл) добавляют DIPEA (0,871 мл, 5,00 ммоль). Смесь перемешивают при КТ до достижения максимальной конверсии (48 ч). Смесь фильтруют через целит, слой целита промывают EtOAc. Фильтрат промывают 5% водным раствором NH<sub>4</sub>OH, сушат и выпаривают. Осадок очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением  
10 0,050 г указанного в заголовке соединения. ЖХМС: *m/z* 330,2 [M+H]<sup>+</sup>.

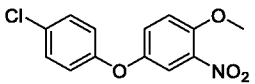
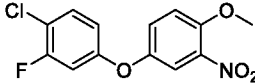
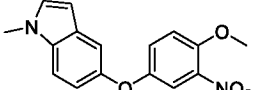
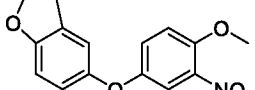
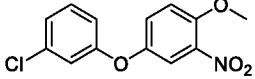
**Промежуточное соединение 320 (Int-320).** 1-Метокси-2-нитро-4-(4-(трифторметокси)фенокси)бензол



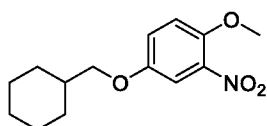
15 К смеси 4-метокси-3-нитрофенола (0,338 г, 2,00 ммоль), 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты (0,618 г, 3,00 ммоль), безводного Cu(OAc)<sub>2</sub> (0,363 г, 2,00 ммоль) и порошкообразных молекулярных сит 4Å (0,25 г) в сухом DCM (15 мл) добавляют пиридин (0,809 мл, 10,0 ммоль). Смесь перемешивают при КТ до  
20 достижения максимальной конверсии (24-48 ч). Смесь фильтруют через целитную загрузку и промывают слой целита DCM. Фильтрат промывают 5% водным раствором NH<sub>4</sub>OH, сушат и выпаривают. Осадок очищают флэш-хроматографией с получением 0,33 г указанного в заголовке соединения. ЖХМС: *m/z* 330,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 320, из исходных веществ, указанных в таблице.

№	Структура	ЖХМС м/з <sup>А</sup> Н ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> )	Исходное вещество
Int-321		$\delta$ : 7,63-7,69 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 4H), 7,01-7,08 (m, 2H)	4-Фтор-3-нитрофенол и 4-(трифторметокси)фенилбороновая кислота (2,2 экв.)
Int-322		294,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 4-фтор-3-метоксифенилбороновая кислота (2,2 экв.)
Int-323		294,1 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и 3-фтор-4-метоксифенилбороновая кислота (1,8 экв.)
Int-324		$\delta$ : 7,55 (d, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,07-7,14 (m, 2H), 6,92 (ddd, 1H), 3,97 (s, 3H)	4-Метокси-3-нитрофенол и 3-бромфенилбороновая кислота (2,2 экв.)
Int-325		304,1 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и (4-изопропоксифенил)бороновая кислота (1,5 экв.)
Int-326		$\delta$ : 7,51 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H)	4-Хлор-3-нитрофенол и (4-(трифторметокси)фенил)бороновая кислота (1,5 экв.)
Int-327		$\delta$ : 7,70 (d, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H)	4-Бром-3-нитрофенол и (3-(трифторметил)фенил)бороновая кислота (2,2 экв.)

Int-328		279,9 [M] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и (4-хлорфенил)бороновая кислота (1,5 экв.)
Int-329		δ: 7,55 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,72 (ddd, 1H), 3,97 (s, 3H)	4-Метокси-3-нитрофенол и (4-хлор-3-фторфенил)бороновая кислота (1,5 экв.)
Int-330		299,1 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и (1-метил-1H-индол-5-ил)бороновая кислота (1,5 экв.)
Int-331		287,8 [M] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и (2,3-дигидробензофуран-5-ил)бороновая кислота (1,5 экв.)
Int-332		279,9 [M] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол и (3-хлорфенил)бороновая кислота

**Промежуточное соединение 333 (Int-333).** 4-(Циклогексилметокси)-1-метокси-2-нитробензол



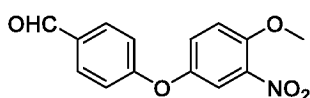
- 5 К охлажденной (0-5°C) смеси циклогексилметанола (0,285 г, 2,50 ммоль), 4-метокси-3-нитрофенола (0,423 г, 2,50 ммоль) и трифенилфосфина (0,984 г, 3,75 ммоль) в сухом THF (17 мл) добавляют диизопропилазодикарбоксилат (0,738 мл, 3,75 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при КТ. THF выпаривают, остаток растворяют в DCM. Органическую фазу промывают водой и солевым раствором, сушат и выпаривают.
- 10 Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с получением 0,26 г указанного в заголовке соединения. ЖХМС: *m/z* 266,2 [M+H]<sup>+</sup>

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 333, из исходных веществ, указанных в таблице.

№	Структура	ЖХМС $m/z$	Исходное вещество
Int-334		280,0 $[M+H]^+$	4-Фтор-3-нитрофенол и 4,4-диметилциклогексан-1-ол
Int-335		273,8 $[M]^+$	4-Метокси-3-нитрофенол и (3,3-Дифторциклобутил)метанол

**Промежуточное соединение 336 (Int-336).** 4-(4-(Дифторметил)фенокси)-1-метокси-2-нитробензол

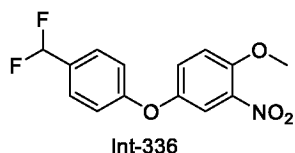
а) 4-(4-Метокси-3-нитрофенокси)бензальдегид



Смесь 4-фторбензальдегида (0,215 мл, 2,00 ммоль), 4-метокси-3-нитрофенола (0,338 г, 2,00 ммоль) и карбоната калия (0,553 г, 4,00 ммоль) в сухом DMA (4,0 мл) перемешивают при 120°C до завершения реакции. К охлажденной смеси добавляют воду и экстрагируют смесь EtOAc. Органическую фазу промывают водой, сушат и выпаривают, получая 0,49 г указанного в заголовке соединения. ЖХМС:  $m/z$  274,1  $[M+H]^+$ .

10

б) 4-(4-(Дифторметил)фенокси)-1-метокси-2-нитробензол

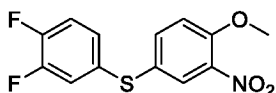


4-(4-Метокси-3-нитрофенокси)бензальдегид (0,49 г, 1,793 ммоль) растворяют в сухом DCM (5,5 мл) и охлаждают до 0-5°C. Небольшими порциями добавляют трифторид(диэтиламино)серы (0,521 мл, 3,95 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 24 ч. Смесь разбавляют DCM и небольшими порциями добавляют насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Фазы разделяют, водную фазу экстрагируют DCM. Объединенные органические фазы промывают водой и солевым раствором, сушат и выпаривают. Осадок очищают флэш-хроматографией с получением 0,37 г указанного в заголовке соединения. ЖХМС:  $m/z$  296,0  $[M+H]^+$ .

15

20

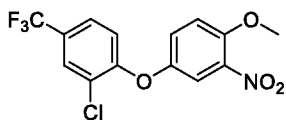
**Промежуточное соединение 337 (Int-337).** (3,4-Дифторфенил)(4-метокси-3-нитрофенил)сульфан



К смеси 3,4-дифтортиофенола (0,155 мл, 1,40 ммоль), 4-метокси-3-нитрофенилбороновой кислоты (0,197 г, 1,00 ммоль), сульфата меди (II) (8,0 мг, 0,05 ммоль) и 1,10-фенантролина (9,0 мг, 0,05 ммоль) в этаноле (1,0 мл) (перед использованием барботированный кислородом) добавляют 40% водный тетрабутиламмонийгидроксид (1,0 мл, 3,82 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Затем смесь разбавляют EtOAc и фильтруют через целит. Целитовый слой промывают EtOAc. Фильтрат выпаривают и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с получением 0,17 г указанного в заголовке соединения.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,88 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,00-7,16 (m, 4H), 3,98 (s, 3H).

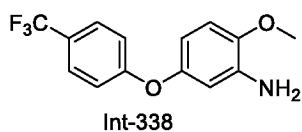
10 **Промежуточное соединение 338 (Int-338).** 2-Метокси-5-(4-(трифторметил)-фенокси)анилин

а) 2-Хлор-1-(4-метокси-3-нитрофенокси)-4-(трифторметил)бензол



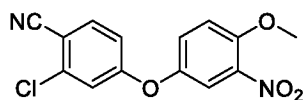
Смесь 2-хлор-1-фтор-4-(трифторметил)бензола (0,397 г, 2,00 ммоль), 4-метокси-3-нитрофенола (0,372 г, 2,20 ммоль) и карбоната калия (0,608 г, 4,40 ммоль) в сухом DMF (4,0 мл) перемешивают при 120°C до завершения реакции. К охлажденной смеси добавляют воду и перемешивают при КТ в течение 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат при пониженном давлении, получая 0,62 г указанного в заголовке соединения. ЖХМС:  $m/z$  348,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 б) 2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин



К смеси 2-хлор-1-(4-метокси-3-нитрофенокси)-4-(трифторметил)бензола (0,66 г, 1,898 ммоль) и формиата аммония (1,197 г, 18,98 ммоль) в сухом метаноле (35 мл) добавляют 10 мас.% палладия на угле (0,253 г, 0,237 ммоль). Смесь энергично перемешивают при КТ до завершения реакции. Смесь фильтруют через целитную загрузку и промывают целитовый слой метанолом. Фильтрат выпаривают, остаток растворяют в EtOAc. Органическую фазу промывают водой, сушат и выпаривают, получая 0,52 г указанного в заголовке соединения. ЖХМС:  $m/z$  284,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 **Промежуточное соединение 339 (Int-339).** 2-Хлор-4-(4-метокси-3-нитрофенокси)бензонитрил

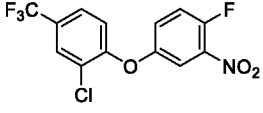
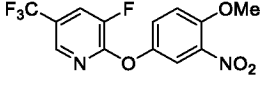


Смесь 4-метокси-3-нитрофенола (0,677 г, 4,00 ммоль, 1,0 экв.), 2-хлор-4-фторбензонитрила (0,622 г, 4,00 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната калия (1,216 г, 8,80 ммоль, 2,2 экв.) в сухом DMF (5,5 мл) перемешивают при 100-120°C до завершения реакции.

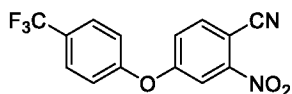
- 5 Охлажденную смесь обрабатывают водой, образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат, с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 1,06 г. ЖХМС: *m/z* 304,5 [M+H]<sup>+</sup>. Если продукт не осаждается из воды, его экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают водой, сушат и выпаривают с получением указанного в заголовке соединения, которое используют как таковое или очищают флэш-хроматографией.

- 10 Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 339, из исходных веществ, указанных в таблице.

№	Структура	Очистка/ ЖХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество (экв.), основание (экв.)
Int-340		Флэш-хроматография; 309,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-(Трифторметил)фенол (1,1) и 4-фтор-2-нитробензонитрил (1,0); K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,2)
Int-341		Осаждение; 285,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол (1,0) и 4-фтор-2-метилбензонитрил (1,0); K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,2)
Int-342		Осаждение; 319,2 [M+H] <sup>+</sup>	3-Хлор-5-нитрофенол (1,1) и 2-Хлор-5-(трифторметил)пиридин (1,0); K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5)
Int-343		Неочищенный; 303,2 [M+H] <sup>+</sup>	3-Фтор-5-нитрофенол (1,0) и 2-Хлор-5-(трифторметил)-пиридин (1,0); K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5)
Int-344		Осаждение;	4-Метокси-3-нитрофенол (1,1) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин (1,0); K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5)
Int-345		Осаждение; 315,3 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол (1,1) и 2,3-дихлор-5-(трифторметил)-пиридин (1,0); K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5)

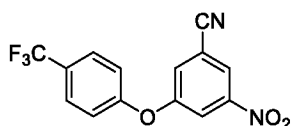
Int-346		Неочищенный; 306,5 [M+H] <sup>+</sup>	4-Фтор-3-нитрофенол (1,1) и 2-хлор-1-фтор-4-(трифторметил)-бензол (1,0); K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5)
Int-347		Флэш-хроматография; 333,0 [M+H] <sup>+</sup>	4-Метокси-3-нитрофенол (1,0) и 2,3-дифтор-5-(трифторметил)-пиридин (1,0); Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,25)

**Промежуточное соединение 348 (Int-348).** 2-Нитро-4-(4-(трифторметил)-фенокси)бензонитрил



- 5 Смесь 4-(трифторметил)фенола (0,40 г, 2,467 ммоль), 4-фтор-2-нитробензонитрила (0,40 г, 2,408 ммоль) и карбоната калия (0,666 г, 4,82 ммоль) в сухом DMA (5,0 мл) перемешивают при 100°C до завершения реакции. Охлажденную смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органическую фазу сушат и выпаривают. Осадок очищают флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,40 г. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,89 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H).
- 10

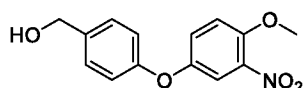
**Промежуточное соединение 349 (Int-349).** 3-Нитро-5-(4-(трифторметил)фенокси)бензонитрил



- 15 Смесь 4-(трифторметил)фенола (0,324 г, 2,00 ммоль), 3,5-динитробензонитрила (0,463 г, 2,40 ммоль) и фосфата калия (0,849 г, 4,00 ммоль) в сухом DMA (3,0 мл) перемешивают при 100°C до завершения реакции. Охлажденную смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органическую фазу сушат и выпаривают. Осадок очищают флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,42 г.
- 20 ЖХМС: *m/z* 309,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 350 (Int-350).** 4-(4-(Фторметил)фенокси)-1-метокси-2-нитробензол

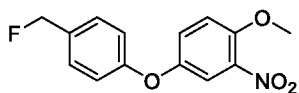
а) (4-(4-Метокси-3-нитрофенокси)фенил)метанол



- 25 К смеси 4-(4-метокси-3-нитрофенокси)бензальдегида (0,98 г, 3,59 ммоль) в MeOH

(15 мл) небольшими порциями добавляют  $\text{NaBH}_4$  (0,204 г, 5,38 ммоль) и перемешивают при КТ до завершения реакции. Растворитель выпаривают, остаток обрабатывают водой и  $\text{EtOAc}$ . Фазы разделяют, водную фазу экстрагируют  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические фазы промывают водой и солевым раствором, сушат и выпаривают с  
5 получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,97 г. ЖХМС:  $m/z$  258,3  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ .

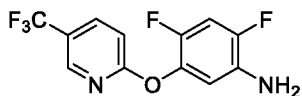
б) 4-(4-(фторметил)фенокси)-1-метокси-2-нитробензол



Int-350

К охлажденному ( $-78^\circ\text{C}$ ) раствору (4-(4-метокси-3-  
10 нитрофенокси)фенил)метанола (0,48 г, 1,744 ммоль) в сухом  $\text{DCM}$  (5,0 мл) добавляют трифторид(диэтиламино)серы (DAST) (0,25 мл, 1,892 ммоль). Охлаждающую баню убирают, смесь нагревают до КТ и перемешивают до завершения реакции. Смесь разбавляют  $\text{DCM}$  (15 мл) и охлаждают до  $0-5^\circ\text{C}$ . Добавляют насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл) для корректировки pH до 7-8. Фазы разделяют, водную фазу  
15 экстрагируют  $\text{DCM}$ . Объединенные органические фазы промывают водой и солевым раствором, сушат и выпаривают. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,26 г.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,53 (d, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 5,35 (d, 2H), 3,96 (s, 3H).

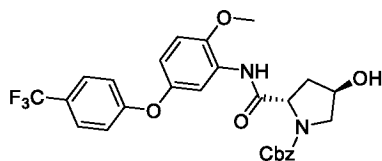
20 **Промежуточное соединение 351 (Int-351).** 2,4-Дифтор-5-((5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)окси)анилин



Смесь 5-амино-2,4-дифторфенола (0,218 г, 1,50 ммоль) и *tert*-бутоксиды калия (0,185 г, 1,65 ммоль) в сухом  $\text{DMSO}$  (3,0 мл) перемешивают при КТ в течение 1 ч.  
25 Добавляют 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин (0,272 г, 1,50 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,104 г, 0,75 ммоль) и продолжают перемешивание при  $120^\circ\text{C}$  до завершения реакции. Охлажденную смесь разбавляют водой и экстрагируют  $\text{EtOAc}$ . Органическую фазу промывают 1M  $\text{NaOH}$  и водой, сушат и выпаривают. Неочищенный продукт очищают фильтрованием через пробку из силикагеля, элюируя  $\text{EtOAc}$ -гептаном (4:1). Фильтрат выпаривают,  
30 остаток сушат в вакууме, с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,25 г. ЖХМС:  $m/z$  291,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



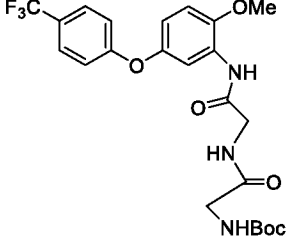
**Промежуточное соединение 352 (Int-352).** Бензил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-((2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат



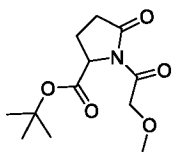
К смеси 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилина (0,085 г, 0,30 ммоль),  
 5 (2*S*,4*R*)-1-((бензилокси)карбонил)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты (0,080 г, 0,30 ммоль) в EtOAc (0,40 мл) и пиридина (0,20 мл) добавляют циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты, 50 мас.% в EtOAc (0,30 мл, 0,509 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакцию гасят 0,5% раствором HCl и разбавляют водой и EtOAc. Фазы разделяют, органическую фазу промывают 0,5% раствором HCl,  
 10 водой и соевым раствором, сушат и выпаривают с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,111 г. ЖХ-МС:  $m/z = 531,3 [M+H]^+$ . Неочищенный продукт используют как таковой или очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением чистого соединения.

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой,  
 15 описанной для Промежуточного соединения 352, из исходных веществ, указанных в таблице.

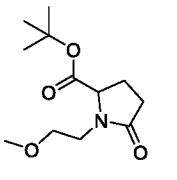
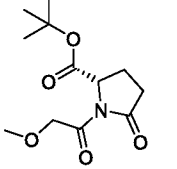
№	Структура	Очистка/ ЖХМС $m/z$	Исходное вещество
Int-353		Неочищенный; 481,4 [M+H] <sup>+</sup>	2-Метокси-5-(4-(трифторметил)-фенокси)анилин и ( <i>S</i> )-1-( <i>трет</i> -бутоксикарбонил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота
Int-354		Неочищенный; 500,4 [M+H] <sup>+</sup>	5-((3-Фтор-5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)окси)-2-метоксианилин и ( <i>трет</i> -бутоксикарбонил)- <i>L</i> -пролин
Int-355		Обращенно-фазовая флэш-хроматография ; 253,3 [M+H] <sup>+</sup>	3-Амино-4-фторфенол и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота

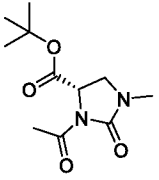
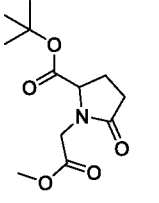
Int-356		Неочищенный; 498,4 [M+H] <sup>+</sup>	2-Метокси-5-(4-(трифторметил)-фенокси)анилин и ( <i>трет</i> -бутоксикарбонил)-глицилглицин
---------	---	--	--

**Промежуточное соединение 357 (Int-357).** *трет*-Бутил 1-(2-метоксиацетил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилат

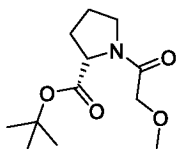


- 5 К охлажденной (0-5°C) смеси *трет*-Бутил 5-оксопирролидин-2-карбоксилата (0,37 г, 2,00 ммоль) в сухом THF (5,0 мл) добавляют 60 мас.% NaH в масле (0,10 г, 2,50 ммоль) с последующим перемешиванием при 0-5°C в течение 30 мин. Добавляют 2-метоксиацетилхлорид (0,26 г, 2,40 ммоль), растворенный в сухом THF (2,5 мл), и продолжают перемешивание при КТ в течение ночи. Растворитель выпаривают, остаток обрабатывают DCM и водой. Фазы разделяют, органическую фазу промывают водой и соевым раствором. Органическую фазу сушат и выпаривают с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,51 г. ЖХМС: *m/z* 258,0 [M+H]<sup>+</sup>. Неочищенный продукт используют как таковой или очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением чистого соединения.
- 10
- 15 Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 357, из исходных веществ, указанных в таблице.

№	Структура	Очистка/ ЖХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество (экв.), основание (экв.)
Int-358		Обращенно-фазовая флэш-хроматография; 244,2 [M+H] <sup>+</sup>	<i>трет</i> -Бутил 5-оксопирролидин-2-карбоксилат (1,0) и 1-иод-2-метоксиэтан (1,38); NaH (1,75)
Int-359		Неочищенный; 257,1 [M] <sup>+</sup>	<i>трет</i> -Бутил (S)-5-оксопирролидин-2-карбоксилат (1,0) и 2-метоксиацетилхлорид (1,25); NaH (1,35)

Int-360		Неочищенный; 243,3 [M+H] <sup>+</sup>	<i>tert</i> -Бутил (S)-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксилат (1,0) и ацетилхлорид (2,0); NaH (1,75)
Int-361		Обращенно-фазовая флэш-хроматография; 258,2 [M+H] <sup>+</sup>	<i>tert</i> -Бутил 1-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилат (1,0) и метил-2-бромацетат (2,5); NaH (2,0)

**Промежуточное соединение 362 (Int-362).** *tert*-Бутил (2-метоксиацетил)-L-пролинат

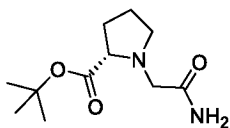


5

К охлажденному (0-5°C) раствору *tert*-бутил L-пролината (0,342 г, 2,00 ммоль) и триэтиламина (0,558 мл, 4,00 ммоль) в сухом DCM (10 мл) добавляют 2-метоксиацетилхлорид (0,239 г, 2,20 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь фильтруют, фильтрат промывают насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, соевым раствором, сушат и выпаривают с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,34 г. ЖХМС: *m/z* 244,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

**Промежуточное соединение 363 (Int-363).** *tert*-Бутил (2-метоксиацетил)-L-пролинат

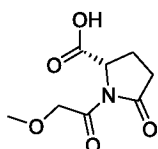


15

Смесь *tert*-бутил L-пролината (0,342 г, 2,00 ммоль), 2-бромацетамида (0,331 г, 2,40 ммоль) и гидрокарбоната калия (0,30 г, 3,00 ммоль) в сухом ацетонитриле (10 мл) перемешивают при 80°C до завершения реакции. Охлажденную смесь фильтруют и фильтрат выпаривают. Остаток обрабатывают водой и DCM. Фазы разделяют, водную фазу экстрагируют DCM. Объединенные органические фазы сушат и выпаривают с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,34 г. ЖХМС: *m/z* 229,4 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Промежуточное соединение 364 (Int-364).** (S)-1-(2-Метоксиацетил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота

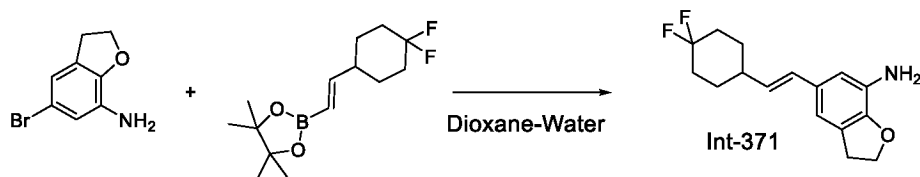


К смеси *трет*-бутил (S)-1-(2-Метоксиацетил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (0,77 г, 2,99 ммоль) в сухом DCM (15 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (2,50 мл, 32,4 ммоль, 10,8 экв.) и перемешивают в течение ночи при КТ. Растворитель выпаривают, остаток обрабатывают толуолом и снова выпаривают. Процедуру повторяют, остаток сушат в вакууме и получают указанное соединение. Неочищенный продукт либо (а) используют в следующей стадии как таковой, либо (б) экстрагируют DCM после преобразования в основание насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> с последующей сушкой и выпариванием органической фазы. ЖХМС: *m/z* 201,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные продукты получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 364, из исходных веществ, указанных в таблице.

№	Структура	Очистка / ЖХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество (экв.); TFA (экв.)
Int-365		A / 202,0 [M+H] <sup>+</sup>	<i>трет</i> -Бутил 1-(2-метоксиацетил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилат; TFA (10,5)
Int-366		A / 188,0 [M+H] <sup>+</sup>	<i>трет</i> -Бутил 1-(2-метоксиэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилат; TFA (12,5)
Int-367		A / 187,9 [M+H] <sup>+</sup>	<i>трет</i> -Бутил (2-метоксиацетил)-L-пролинат; TFA (11,2)
Int-368		A / 173,0 [M+H] <sup>+</sup>	<i>трет</i> -Бутил (2-амино-2-оксоэтил)-L-пролинат; TFA (10,5)
Int-369		A / 187,0 [M+H] <sup>+</sup>	<i>трет</i> -Бутил (S)-3-ацетил-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксилат; TFA (10,3)
Int-370		A / 202,1 [M+H] <sup>+</sup>	<i>трет</i> -Бутил 1-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилат; TFA (10,4)

**Промежуточное соединение 371 (Int-371).** (E)-5-(2-(4,4-Дифторциклогексил)-винил)-2,3-дигидробензофуран-7-амин



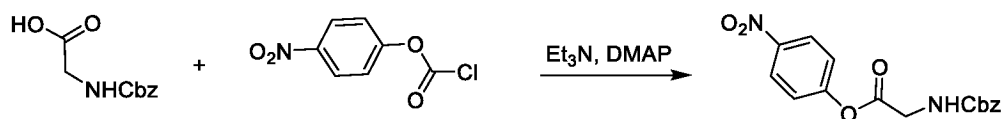
Смесь 5-бром-2,3-дигидробензофуран-7-амина (0,158 г, 0,738 ммоль), 2-[(E)-2-(4,4-дифторциклогексил)этинил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,243 г, 1,15 ммоль),  $K_3PO_4$  (0,313 г, 2,0 ммоль) и SPhos Pd G2 (0,040 г, 0,075 ммоль) в диоксане (1 мл) и воде (1 мл) нагревают в атмосфере азота при 85°C в течение 8 ч. Смесь экстрагируют этилацетатом (2x4 мл). Объединенные органические слои выпаривают и затем очищают с помощью нормально-фазовой хроматографии с получением 0,144 г указанного в заголовке соединения.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1,34-1,46 (2H, m), 1,76-1,95 (4H, m), 1,97-2,09 (2H, m), 2,20-2,29 (1H, m), 3,08 (2H, t), 4,47 (2H, t), 4,57 (2H, s), 5,88-5,95 (1H, m), 6,21 (1H, d), 6,50 (1H, d), 6,53 (1H, br s). ЖХМС:  $m/z$  280,7  $[M+H]^+$ .

Следующий промежуточный продукт получают в соответствии с процедурой, описанной для Промежуточного соединения 371, из исходного вещества, указанного в таблице.

№	Структура	ЖХМС/ГХМС <i>m/z</i>	Исходное вещество
Int-372		282,5 $[M+H]^+$	6-Бром-1,3-диоксаиндан-4-амин и 2-[(E)-2-(4,4-дифторциклогексил)этинил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

**Промежуточное соединение 373 (Int-373).** 1-(((Бензилокси)карбонил)глицил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота

а) 4-Нитрофенил (((бензилокси)карбонил)глицинат



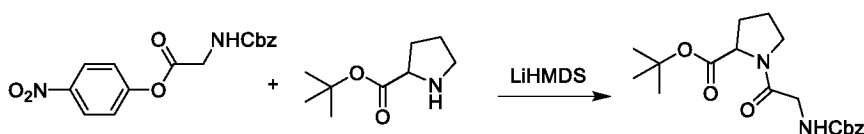
20

К суспензии N-карбобензилоксиглицина (1 экв.) в безводном  $CH_2Cl_2$  (12 мл) добавляют триэтиламин (290 мг, 2,87 ммоль, 1,2 экв.). Перемешиваемую смесь охлаждают до 0°C и добавляют 4-нитрофенилхлорформат (578 мг, 2,87 ммоль, 1,2 экв.).

Через 10 мин. добавили DMAP (29,2 мг, 0,239 ммоль, 0,1 экв.) и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Далее смесь разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл), промывают насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), раствором 0,1М HCl (10 мл), соевым раствором (10 мл), затем сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и выпаривают в вакууме с получением неочищенного

5 продукта. Неочищенный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: м/з 331,068 (M+H)<sup>+</sup>.

b) трет-Бутил 1-(((бензилокси)карбонил)глицил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилат

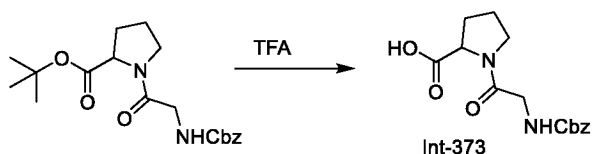


10 К раствору трет-бутилового эфира 5-оксо-2-пирролидинкарбоновой кислоты (157 мг, 0,845 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (3 мл) при -78°C в атмосфере азота по каплям добавляют LiHMDS (896 мкл, 0,896 ммоль, 1,06 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 15 мин., после чего добавляют раствор 4- нитрофенил

15 ((бензилокси)карбонил)глицината в безводном THF (4 мл) при -78°C. Смесь перемешивают в течение 1 ч при этой температуре. Смесь разбавляют этилацетатом (20 мл), промывают NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), соевым раствором (10 мл), затем сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и выпаривают растворитель в вакууме с получением неочищенного

продукта. Неочищенный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: м/з 377,155 (M+H)<sup>+</sup>.

20 c) 1-(((Бензилокси)карбонил)глицил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 373 (Int-373))



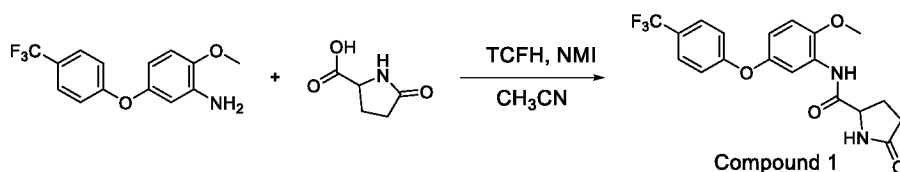
К раствору трет-бутил 1-(((бензилокси)карбонил)глицил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (285 мг, 0,76 ммоль, 1 экв.) в безводном DCM в атмосфере азота при 0°C

25 по каплям добавляют трифторуксусную кислоту. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. DCM и остаток трифторуксусной кислоты удаляют в вакууме с получением неочищенного

продукта. Неочищенный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: м/з 321,031 (M+H)<sup>+</sup>.

30 **Пример 1.** N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-

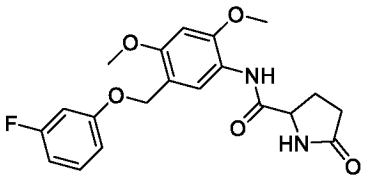
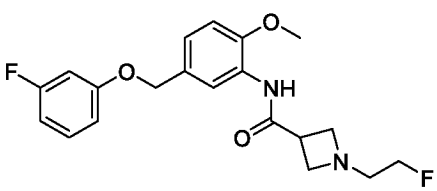
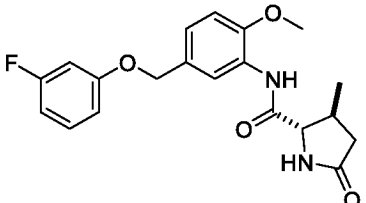
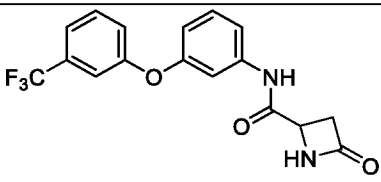
оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение (Compound) 1)



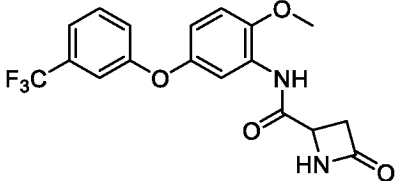
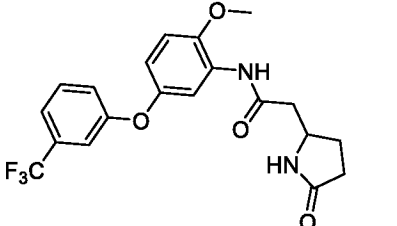
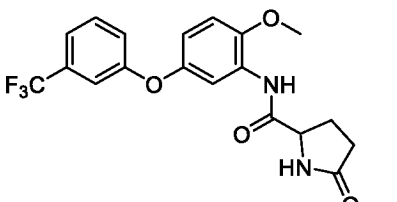
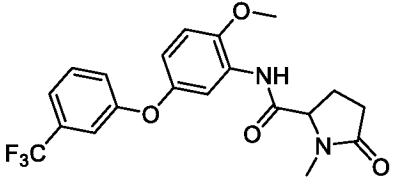
К раствору 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилина (215 мг, 1 экв., 759 мкмоль) в безводном ацетонитриле (5 мл) добавляют 5-оксопирролидин-2-карбоновую кислоту (98,0 мг, 1 экв., 759 мкмоль) и 1-метил-1Н-имидазол (312 мг, 5 экв., 3,80 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 10 мин. и добавили N,N,N',N'-тетраметилхлорформаидиний гексафторфосфат (319 мг, 1,5 экв., 1,14 ммоль) одной порцией. Полученный раствор перемешивают при КТ в течение ночи, после чего смесь очищают по методу А с получением указанного в заголовке соединения (0,194 г). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,35 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,91 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,26-2,07 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 1H). ЖХМС: *m/z* 395,0 [M+H]<sup>+</sup>.

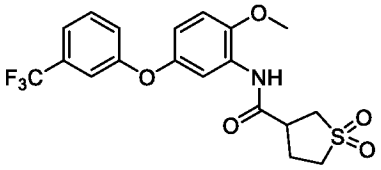
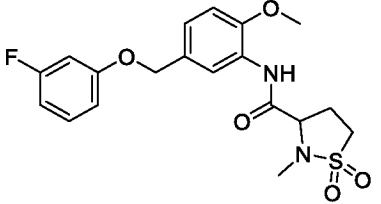
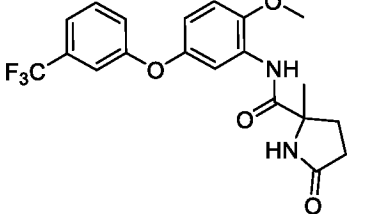
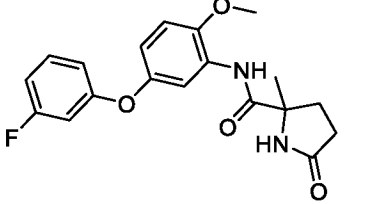
Следующие соединения получают в соответствии с методикой, описанной для Соединения 1. Код соединения, структура, исходные вещества, метод очистки и данные о характеристиках указаны в таблице.

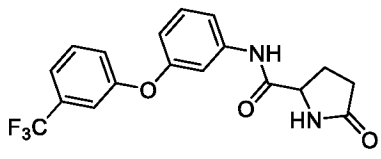
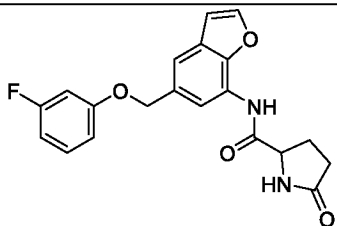
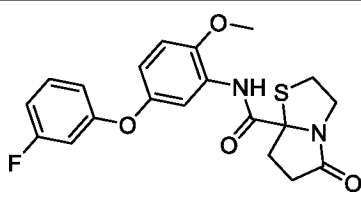
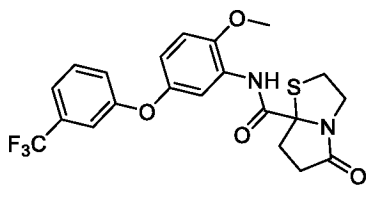
№	Структура и исходное вещество	Метод очистки и данные о характеристиках
2	<p>Исходные вещества: 5-(3-фторфенокси)-2-метоксианилин и 1-ацетил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,73 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,41-7,29 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,94-6,80 (m, 2H), 6,80-6,69 (m, 2H), 5,07 (d, 1H), 2,65-2,51 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,34-2,19 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 1H). ЖХМС: <i>m/z</i> 387,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
3	<p>Исходные вещества: 5-((3-фторфенокси)метил)-2-метоксианилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,62 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,36-7,25 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,11-6,99 (m, 1H), 6,91-6,79 (m, 2H), 6,79-6,68 (m, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,71-</p>

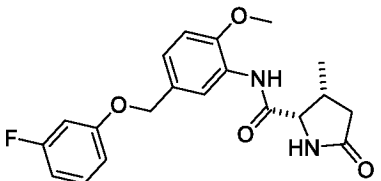
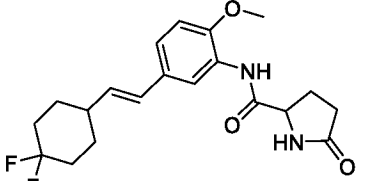
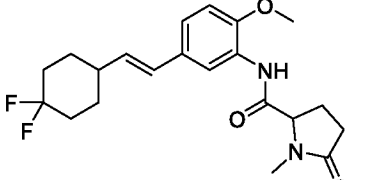
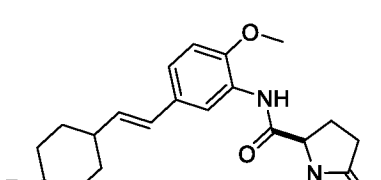
	и 1-ацетил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	2,53 (m, 2H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 401,4 $[M+H]^+$
4	 <p>Исходные вещества: 5-((3-фторфенокс)метил)-2,4-диметоксианилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,37-7,22 (m, 1H), 6,89-6,71 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 4,34-4,19 (m, 1H), 3,87 (d, 6H), 2,31-2,04 (m, 3H), 2,01-1,90 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 389,2 <math>[M+H]^+</math></p>
5	 <p>Исходные вещества: 5-((3-фторфенокс)метил)-2-метоксианилин HCl и литий 1-(2-фторэтил)азетидин-3-карбоксилат</p>	<p>Метод очистки В.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,94-6,81 (m, 2H), 6,79-6,71 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,45 (t, 1H), 4,33 (t, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,56-3,41 (m, 3H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,70 (t, 1H), 2,62 (t, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 377,2 <math>[M+H]^+</math></p>
6	 <p>Исходные вещества: 5-((3-фторфенокс)метил)-2-метоксианилин HCl и рац-(транс)-3-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки В.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,28 (d, 1H), 8,09 – 8,00 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,91-6,80 (m, 2H), 6,80-6,69 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,24-1,84 (m, 1H), 1,07 (dd, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 373,2 <math>[M+H]^+</math></p>
7	 <p>Исходные вещества: 3-(3-(трифторметил)фенокс)анилин и 4-оксоазетидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 10,31 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,47-7,30 (m, 5H), 6,82 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,91-2,78 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 351,2 <math>[M+H]^+</math></p>

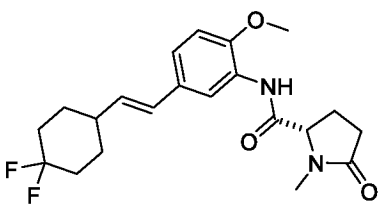
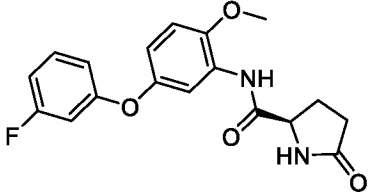
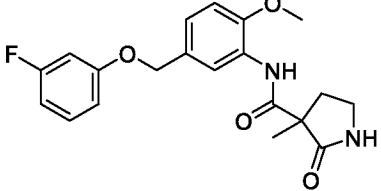
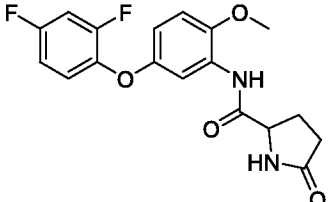


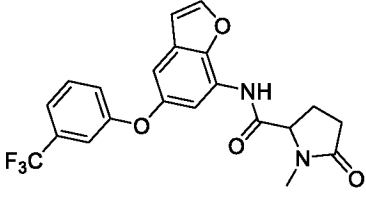
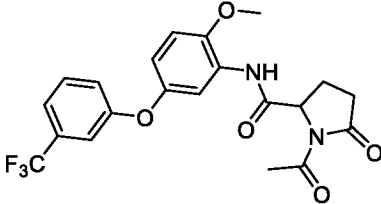
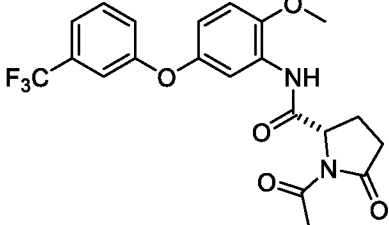
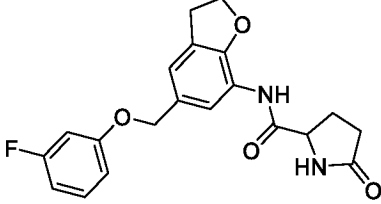
8	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и 4-оксоазетидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,15 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 281,0 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
9	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и 2-(5-оксопирролидин-2-ил)уксусная кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,32 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,69-2,57 (m, 2H), 2,22-2,02 (m, 3H), 1,74-1,60 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 409,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
10	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,34 (s, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,27-2,03 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 395,0 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
11	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,63 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,52-4,41 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,33-2,15 (m, 3H), 1,93-1,85 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 409,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>

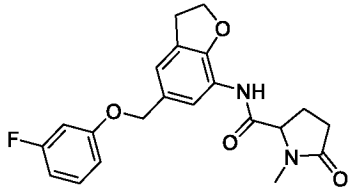
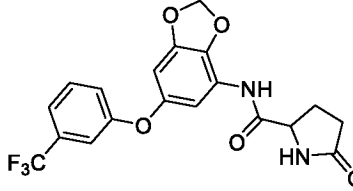
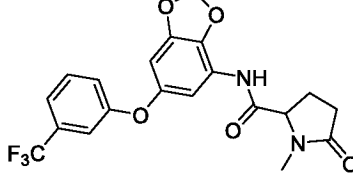
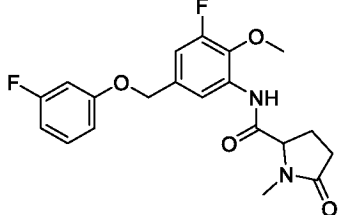
12	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и тетрагидротиофен-3-карбоновая кислота 1,1-диоксид</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,61 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,89 (dd, 3,0 Hz, 1H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,17-3,01 (m, 2H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 430,0 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
13	 <p>Исходные вещества: 5-((3-фторфенокси)метил)-2-метоксианилин HCl и 2-метилизотиазолидин-3-карбоновая кислота 1,1-диоксид</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,36 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,93-6,80 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,02 (t, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 409,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
14	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и 2-метил-5-окспирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,22 (t, 2H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,40 (s, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 409,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
15	 <p>Исходные вещества: 5-(3-фторфенокси)-2-метоксианилин и</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,83 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,80-6,70 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,25-</p>

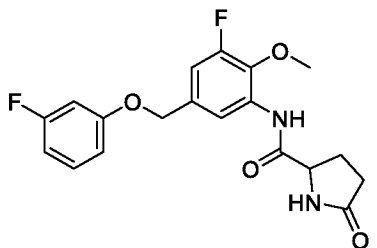
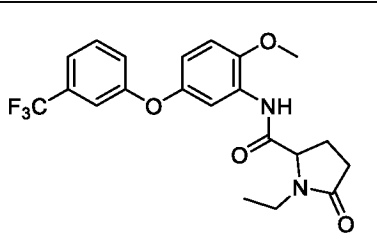
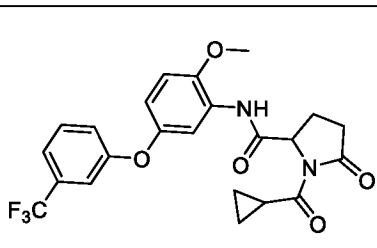
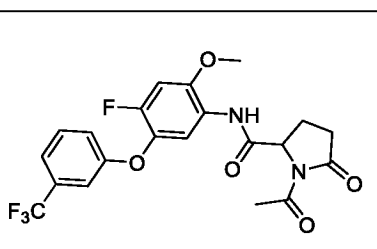
	2-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	2,20 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,40 (s, 3H). ЖХМС: $m/z$ 359,2 $[M+H]^+$
16	 <p>Исходные вещества: 3-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 10,15 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,45-7,28 (m, 5H), 6,81 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,22-2,04 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 364,2 <math>[M+H]^+</math></p>
17	 <p>Исходные вещества: 5-((3-фторфенокси)метил)бензофуран-7-амин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки С.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 10,20 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 2H), 6,82-6,73 (m, 1H), 5,18 (d, 2H), 4,41 (dd, 1H), 2,38 (q, 1H), 2,29-2,12 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 369,0 <math>[M+H]^+</math></p>
18	 <p>Исходные вещества: 5-(3-фторфенокси)-2-метоксианилин и 5-оксотетрагидропирроло[2,1-<i>b</i>]тиазол-7а(5H)-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math>: 7,83 (d, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,84-6,72 (m, 2H), 6,71-6,60 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 3H), 2,89-2,70 (m, 2H), 2,67-2,52 (m, 2H). ЖХМС: <math>m/z</math> 403,2 <math>[M+H]^+</math></p>
19	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и 5-оксотетрагидропирроло[2,1-<i>b</i>]тиазол-7а(5H)-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки В.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,19 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 4,38-4,23 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,18-3,00 (m, 3H), 2,75-2,56 (m, 3H), 2,47-2,38 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 453,0 <math>[M+H]^+</math></p>

20	 <p>Исходные вещества: 5-((3-фторфенокси)метил)-2-метоксианилин HCl и рац-(цис)-3-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки В.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,32 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,92-6,80 (m, 2H), 6,80-6,69 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,20 (dd, 1H), 1,91 (dd, 1H), 0,99 (d, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 373,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
21	 <p>Исходные вещества: (E)-5-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-2-метоксианилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки В.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,05 (dd, 1H), 4,35 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,35-1,79 (m, 11H), 1,43 (q, 2H). ЖХМС: <math>m/z</math> 379,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
22	 <p>Исходные вещества: (E)-5-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,47 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,06 (dd, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,39-2,15 (m, 4H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,97-1,74 (m, 5H), 1,43 (q, 2H). ЖХМС: <math>m/z</math> 393,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
23	 <p>Исходные вещества: рац-(E)-N-(5-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>Метод очистки А, затем по методу Н.</p> <p>Время выдерживания = 17,42 мин.; ee 98%. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,49 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,06 (dd, 1H), 4,51-4,35 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 4H), 2,14-1,75 (m, 7H), 1,50-1,32 (m, 2H). ЖХМС: <math>m/z</math> 393,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>

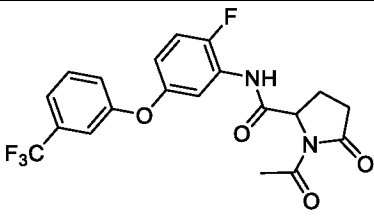
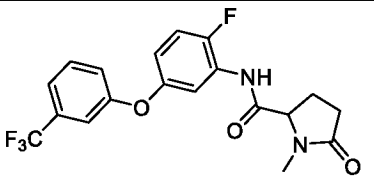
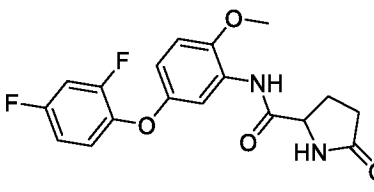
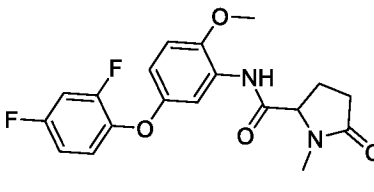
24	 <p>Исходные вещества: рац-(Е)-N-(5-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>Метод очистки А, затем по методу Н.          Время выдерживания = 20,55 мин.; ee 100 %. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,49 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,06 (dd, 1H), 4,51-4,36 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,34-2,17 (m, 4H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,98-1,76 (m, 5H), 1,51-1,32 (m, 2H). ЖХМС: m/z 393,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
25	 <p>Исходные вещества: 5-(3-фторфенокси)-2-метоксианилин и (R)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки В.  <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,33 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,80-6,72 (m, 2H), 4,38 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,24-2,03 (m, 2H), 2,03-1,82 (m, 1H). ЖХМС: m/z 354,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
26	 <p>Исходные вещества: 5-((3-фторфенокси)метил)-2-метоксианилин HCl и 3-метил-2-оксопирролидин-3-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки В.  <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,11 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,37-7,24 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,95-6,80 (m, 2H), 6,80-6,71 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,05-1,89 (m, 1H), 1,41 (s, 3H). ЖХМС: m/z 373,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
27	 <p>Исходные вещества: 6-((3-фторфенокси)метил)бензо[d][1,3]-диоксол-4-амин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки В.  <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,84 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 6,91-6,80 (m, 3H), 6,80-6,73 (m, 1H), 6,07 (d, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,28 (dd, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,27-2,05 (m, 2H), 2,05-1,89 (m, 1H). ЖХМС: m/z 374,2 [M+H]<sup>+</sup></p>

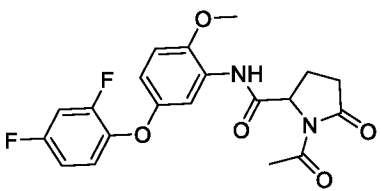
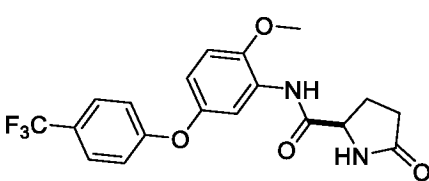
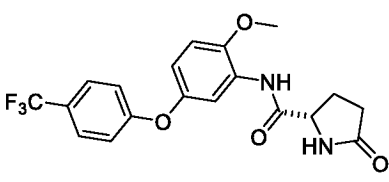
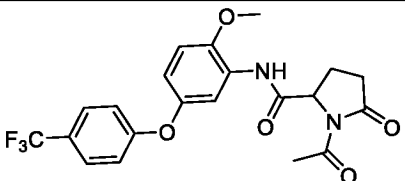
28	 <p>Исходные вещества: 5-(3-(трифторметил)фенокси)бензофуран-7-амин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки С.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,61 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,34-2,22 (m, 3H), 2,00-1,92 (m, 1H). ЖХМС: м/з 419,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
29	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-ацетил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,74 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 5,07 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,37-3,32 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H). ЖХМС: м/з 437,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
30	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-ацетил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А, затем по методу I.</p> <p>Время выдерживания 23,52 мин.; ee 100 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,74 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 5,07 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,37-3,32 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H). ЖХМС: м/з 437,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
31	 <p>Исходные вещества: 5-((3-фторфенокси)метил)-2,3-</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,49 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,36-7,25 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,91-6,80 (m, 2H), 6,80-6,69 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,61 (t, 2H), 4,32 (dd, 1H), 3,23 (t, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,25-2,06 (m, 2H),</p>

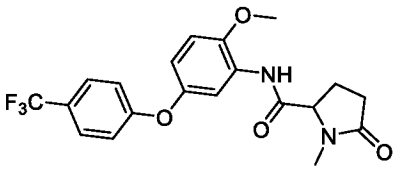
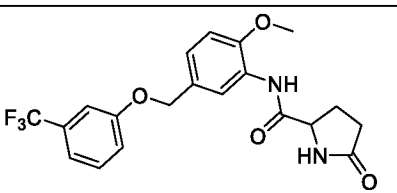
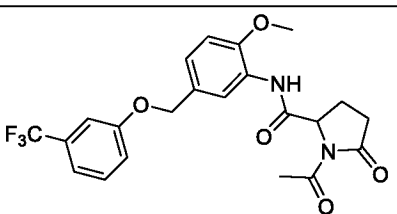
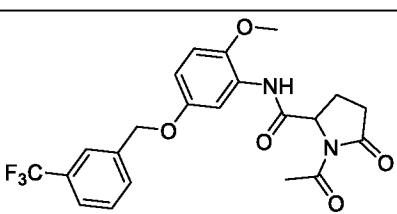
	дигидробензофуран-7-амин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	2,06-1,89 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 371,2 [M+H] <sup>+</sup>
32	 <p>Исходные вещества: 5-((3-фторфенокс)метил)-2,3-дигидробензофуран-7-амин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,77 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,89-6,79 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,39-4,31 (m, 1H), 3,22 (t, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,31-2,17 (m, 3H), 1,94-1,84 (m, 1H).</p> <p>ЖХМС: <math>m/z</math> 385,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
33	 <p>Исходные вещества: 6-(3-(трифторметил)фенокс)бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-4-амин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,95 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,29 (dd, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,22-2,06 (m, 2H), 2,00-1,86 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 409,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
34	 <p>Исходные вещества: 6-(3-(трифторметил)фенокс)бензо[<i>d</i>][1,3]-диоксол-4-амин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,19 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 6,13 (d, 2H), 4,34 (dd, 1H), 2,69-2,60 (m, 3H), 2,31-2,14 (m, 3H), 1,94-1,83 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 423,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
35	 <p>Исходные вещества: 3-фтор-5-((3-фторфенокс)метил)-2-метоксианилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,80 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,80-6,74 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,48-4,43 (m, 1H), 3,85 (s, 3H),</p>

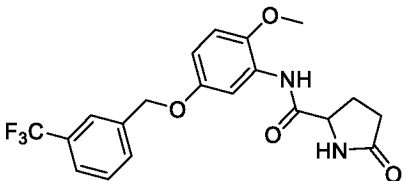
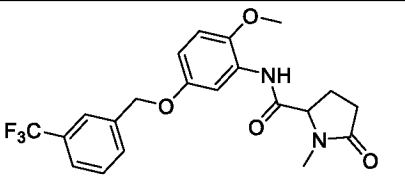
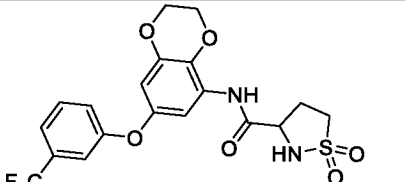
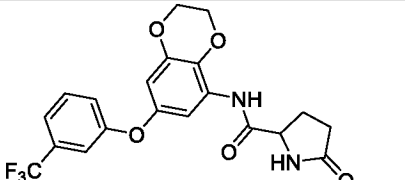
	и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	2,66 (s, 3H), 2,32-2,17 (m, 3H), 1,95-1,89 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 391,2 $[M+H]^+$
36	 <p>Исходные вещества: 3-фтор-5-((3-фторфенокси)метил)-2-метоксианилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,52 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,36-7,25 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,39 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 377,1 <math>[M+H]^+</math></p>
37	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-этил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,66 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,53-3,43 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,33-2,15 (m, 3H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,00 (t, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 423,0 <math>[M+H]^+</math></p>
38	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-(циклопропанкарбонил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,70 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,06 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,70-2,54 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 0,99-0,76 (m, 4H). ЖХМС: <math>m/z</math> 463,0 <math>[M+H]^+</math></p>
39	 <p>Исходные вещества: 3-фтор-5-((3-(трифторметил)фенокси)метил)-2-метоксианилин и 1-ацетил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,77 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,28-7,15 (m, 4H), 5,03 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,65-2,57 (m, 2H),</p>

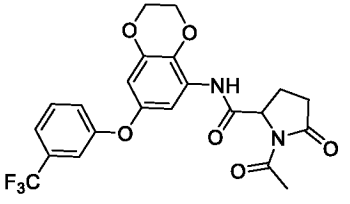
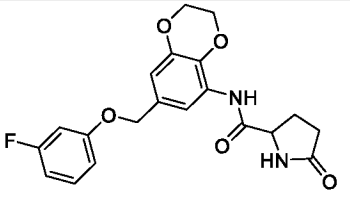
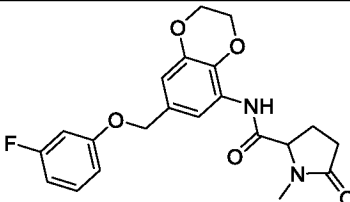
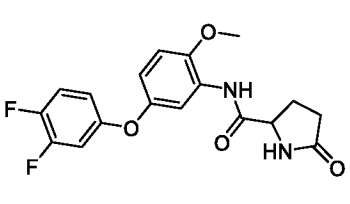


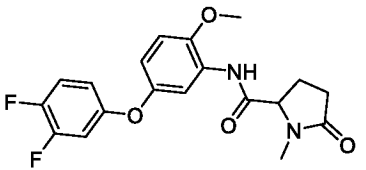
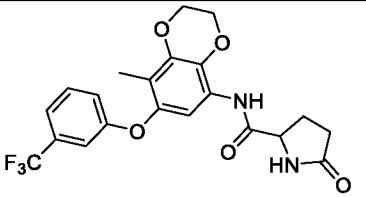
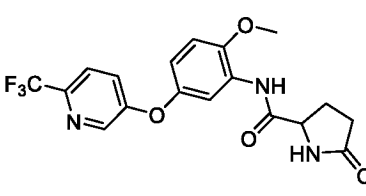
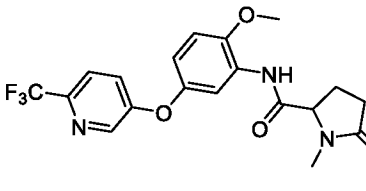
	Исходные вещества: 4-фтор-2-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-ацетил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	2,37 (s, 3H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 455,1 $[M+H]^+$
40	 <p>Исходные вещества: 2-фтор-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-ацетил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки С. $^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 10,29 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41-7,22 (m, 3H), 6,96-6,87 (m, 1H), 4,98 (dd, 1H), 2,68-2,52 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 383,2 $[M+H]^+$
41	 <p>Исходные вещества: 2-фтор-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. $^1H$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ : 7,81 (dd, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,30-7,19 (m, 3H), 6,93-6,84 (m, 1H), 4,42 (dd, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,57-2,32 (m, 3H), 2,13-2,05 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 397,0 $[M+H]^+$
42	 <p>Исходные вещества: 5-(2,4-дифторфенокси)-2-метоксианилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. $^1H$ ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9,27 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 363,2 $[M+H]^+$
43	 <p>Исходные вещества: 2-фтор-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. $^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9,57 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,21-7,11 (m, 1H), 7,07 (dd, 2H), 6,74

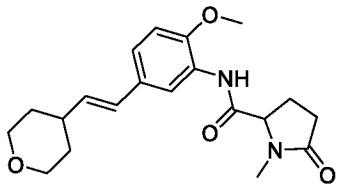
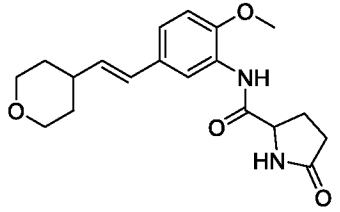
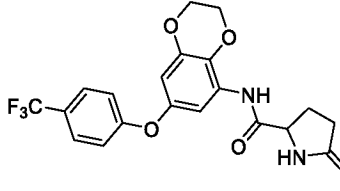
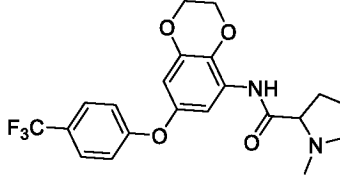
	Исходные вещества: 5-(2,4-дифторфенокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	(dd, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,29-2,11 (m, 3H), 1,92-1,83 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 377,2 [M+H] <sup>+</sup>
44	 <p>Исходные вещества: 5-(2,4-дифторфенокси)-2-метоксианилин и 1-ацетил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,67 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,50-7,39 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 5,06 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33-2,20 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H).</p> <p>ЖХМС: <math>m/z</math> 405,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
45	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А, затем по методу I.</p> <p>Время выдерживания 4,29 мин.; ee 100 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,35 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,91 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,26-2,07 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 1H), ЖХМС: <math>m/z</math> 395,2 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
46	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А, затем по методу I.</p> <p>Время выдерживания 7,87 мин.; ee 99 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,35 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,91 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,26-2,07 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 395,0 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
47	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,73 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 5,05 (dd, 1H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,35 (s, 3H),</p>

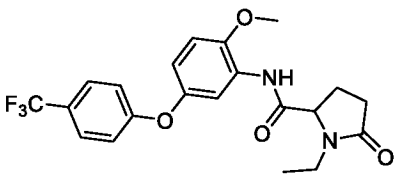
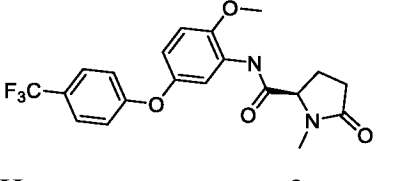
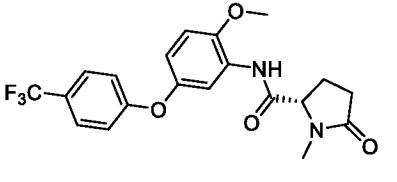
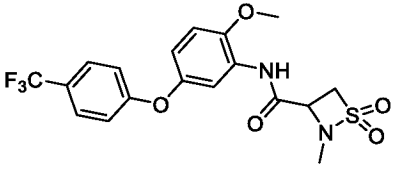
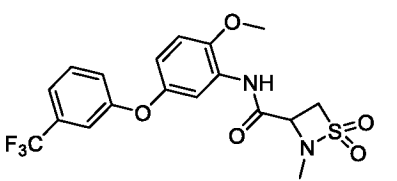
	ацетил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	2,33-2,20 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H). ЖХМС: m/z 437,0 [M+H] <sup>+</sup>
48	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки В.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,64 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,92 (dd, 1H), 4,47 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,31-2,16 (m, 3H), 1,94-1,80 (m, 1H). ГХМС m/z 409,13 [M]<sup>+</sup></p>
49	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((3-(трифторметил)фенокси)метил)анилин HCl и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,23 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57-7,47 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,34-1,96 (m, 4H). ЖХМС: m/z 409,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
50	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((3-(трифторметил)фенокси)метил)анилин HCl и 1-ацетил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,60 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 5,04 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,64-2,50 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H). ЖХМС: m/z 452,1 [M+H]<sup>+</sup></p>
51	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)анилин HCl и 1-ацетил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,58 (s, 1H), 7,86-7,56 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,72-2,56 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,36-2,18 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H). ЖХМС: m/z 451,0 [M+H]<sup>+</sup></p>

52	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)анилин HCl и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,17 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87-7,57 (m, 5H), 6,96 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,35 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,24-2,02 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 1H). ЖХМС: m/z 409,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
53	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)анилин HCl и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,49 (s, 1H), 7,84-7,60 (m, 5H), 6,99 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,49-4,43 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,28-2,16 (m, 3H), 1,93-1,88 (m, 1H). ЖХМС: m/z 423,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
54	 <p>Исходные вещества: 7-(3-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-амин HCl и изотиазолидин-3-карбоновая кислота 1,1-диоксид</p>	<p>Метод очистки D.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Ацетонитрил-<i>d</i><sub>3</sub>) δ: 9,03 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,39-4,30 (m, 4H), 4,25 (dd, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H). ЖХМС: m/z 458,9 [M+H]<sup>+</sup></p>
55	 <p>Исходные вещества: 7-(3-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-амин HCl и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,38 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,39-4,25 (m, 5H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,23-2,07 (m, 2H), 2,01-1,89 (m, 1H). ЖХМС: m/z 423,2 [M+H]<sup>+</sup></p>

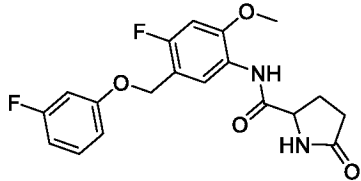
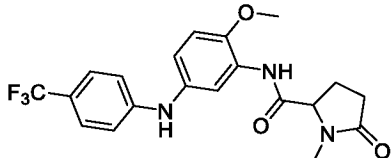
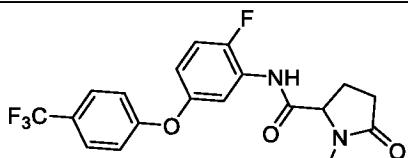
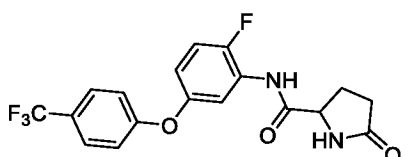
56	 <p>Исходные вещества: 7-(3-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-амин HCl и 1-ацетил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,79 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,28-7,14 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,41-4,27 (m, 4H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,95 – 1,86 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 465,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
57	 <p>Исходные вещества: 7-((3-фторфенокси)метил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-амин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки В.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,26 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 6,91-6,80 (m, 2H), 6,80-6,73 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,41-4,21 (m, 5H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,27-2,04 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 388,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
58	 <p>Исходные вещества: 7-((3-фторфенокси)метил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-амин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки В.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,57 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 6,88-6,81 (m, 2H), 6,81-6,67 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,30 (dd, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,36-2,17 (m, 3H), 1,95-1,84 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 401,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
59	 <p>Исходные вещества: 5-(3,4-дифторфенокси)-2-метоксианилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,32 (s, 1H), 7,95-7,83 (m, 2H), 7,47-7,36 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,38 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,39-2,05 (m, 3H), 2,01-1,92 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 363,2 [M+H]<sup>+</sup></p>

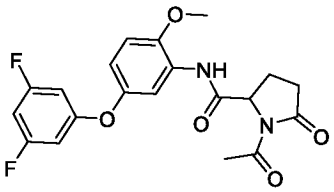
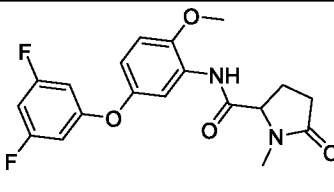
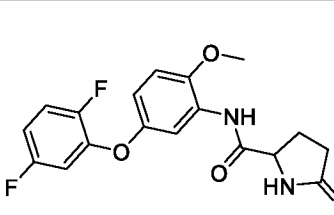
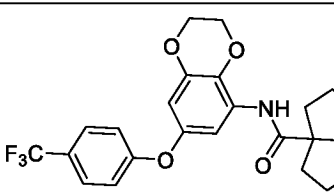
60	 <p>Исходные вещества: 5-(3,4-дифторфенокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,58 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,79-6,65 (m, 1H), 4,45 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,29-2,12 (m, 3H), 1,92-1,81 (m, 1H). ЖХМС: m/z 377,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
61	 <p>Исходные вещества: 8-метил-7-(3-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-амин гидрохлорид и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,32 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 4,40-4,28 (m, 5H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,23-2,02 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,92-1,87 (m, 1H).</p> <p>ЖХМС: m/z 437,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
62	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)анилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,40 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,26-2,05 (m, 2H), 2,05-1,87 (m, 1H). ЖХМС: m/z 396,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
63	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,68 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 4,53-4,39 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,36-2,14 (m, 3H), 1,97-1,83 (m, 1H).</p> <p>ЖХМС: m/z 410,2 [M+H]<sup>+</sup></p>

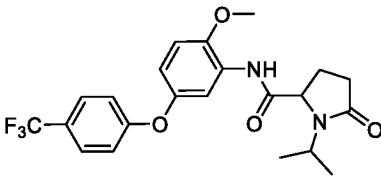
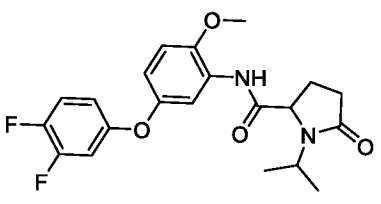
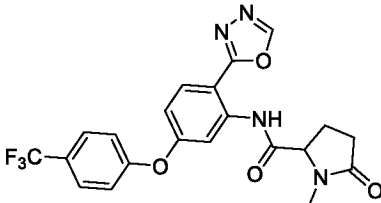
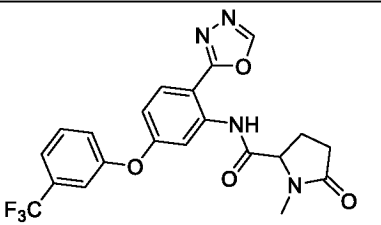
64	 <p>Исходные вещества: (E)-2-метокси-5-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)винил)анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,47 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,04 (dd, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,37-2,21 (m, 3H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,49-1,34 (m, 2H). ЖХМС: m/z 359,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
65	 <p>Исходные вещества: (E)-2-метокси-5-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)винил)анилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,19 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 3,91-3,84 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,30-2,04 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,49-1,32 (m, 2H). ЖХМС: m/z 345,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
66	 <p>Исходные вещества: 7-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-амин HCl и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки В.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,38 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,51 (d, 1H), 4,39-4,30 (m, 5H), 2,25-1,85 (m, 4H).</p> <p>ЖХМС: m/z 423,1 [M+H]<sup>+</sup></p>
67	 <p>Исходные вещества: 7-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-амин HCl и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки В.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,70 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,52 (d, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,37-4,29 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 3H), 1,93-1,82 (m, 1H).</p> <p>ЖХМС: m/z 437,2 [M+H]<sup>+</sup></p>

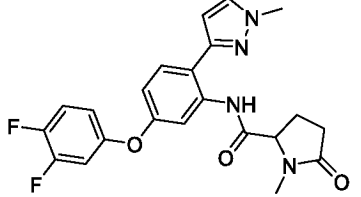
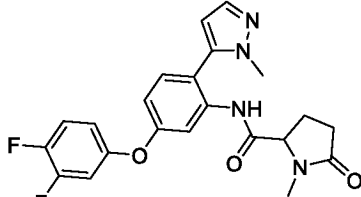
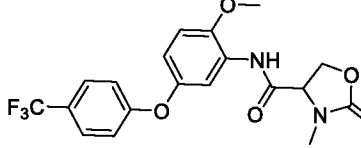
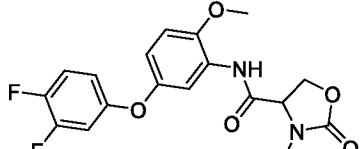
68	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-этил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,67 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,92 (dd, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,53-3,44 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,35-2,13 (m, 3H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,00 (t, 3H).</p> <p>ЖХМС: <math>m/z</math> 423,1 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
69	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и (R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,66 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (dd, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,30-2,13 (m, 3H), 1,93-1,82 (m, 1H).</p> <p>ЖХМС: <math>m/z</math> 409,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
70	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,65 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,92 (dd, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,31-2,15 (m, 3H), 1,95-1,82 (m, 1H).</p> <p>ЖХМС: <math>m/z</math> 409,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
71	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и литий N-метилаланинат 1,1-диоксид</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,68 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,95 (dd, 1H), 4,51 (dd, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,07 (dd, 1H), 2,70 (s, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 431,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
72		<p>Метод очистки С.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,68 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,95 (dd, 1H), 4,51</p>

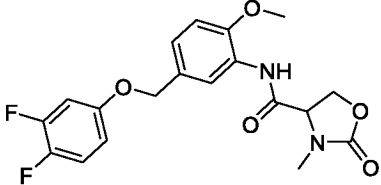
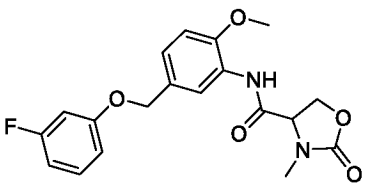
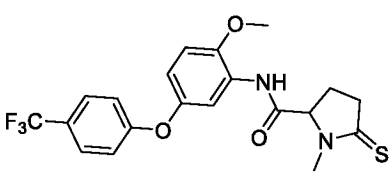
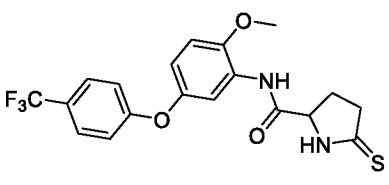


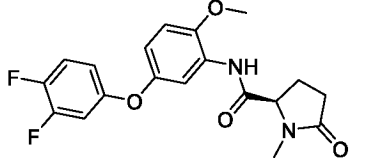
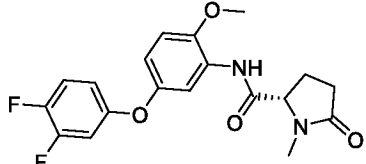
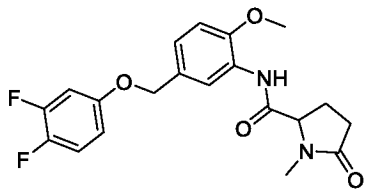
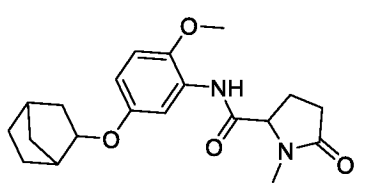
	Исходные вещества: 2-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и литий N-метилаланинат 1,1-диоксид	(dd, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,07 (dd, 1H), 2,70 (s, 3H). ЖХМС: m/z 431,0 [M+H] <sup>+</sup>
73	 <p>Исходные вещества: 4-фтор-5-((3-фторфенокси)метил)-2-метоксианилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,16 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,56-6,46 (m, 2H), 4,28 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,31-2,04 (m, 3H), 2,00-1,88 (m, 1H).</p> <p>ЖХМС: m/z 375,0 [M-H]<sup>-</sup></p>
74	 <p>Исходные вещества: 4-метокси-N1-(4-(трифторметил)фенил)бензол-1,3-диамин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,02 (dd, 3H), 6,94 (dd, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,34-2,15 (m, 3H), 1,98-1,82 (m, 1H). ЖХМС: m/z 408,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
75	 <p>Исходные вещества: 2-фтор-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ: 8,12 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 4,14 (dd, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,64-2,40 (m, 3H), 2,22-2,13 (m, 1H).</p> <p>ЖХМС: m/z 397,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
76	 <p>Исходные вещества: 2-фтор-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ: 8,12 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (dd, 2H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 4,14 (dd, 1H), 2,65-2,39 (m, 3H), 2,22-2,12 (m, 1H). ЖХМС: m/z 383,2 [M+H]<sup>+</sup></p>

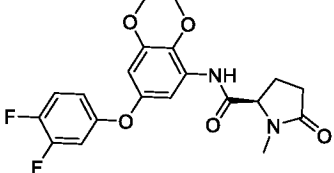
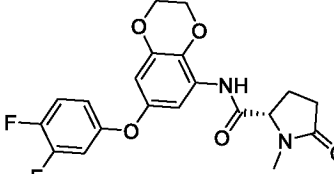
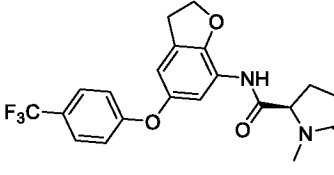
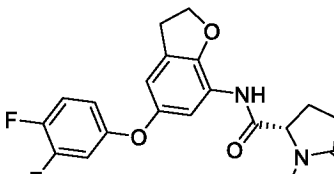
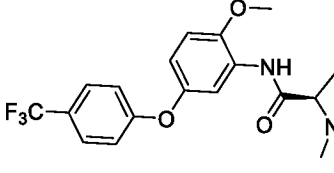
77	 <p>Исходные вещества: 5-(3,5-дифторфенокси)-2-метоксианилин HCl и 1-ацетил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,76 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,98-6,85 (m, 2H), 6,67-6,58 (m, 2H), 5,07 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,34-1,82 (m, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 405,2 [M+H]<math>^+</math></p>
78	 <p>Исходные вещества: 5-(3,5-дифторфенокси)-2-метоксианилин HCl и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,67 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,98-6,88 (m, 2H), 6,64 (dd, 2H), 4,47 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,32-2,17 (m, 3H), 1,93-1,79 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 377,0 [M+H]<math>^+</math></p>
79	 <p>Исходные вещества: 5-(2,5-дифторфенокси)-2-метоксианилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,32 (s, 1H), 7,97-7,82 (m, 2H), 7,53-7,35 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,06-6,97 (m, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,25-2,03 (m, 2H), 2,02-1,87 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 363,0 [M+H]<math>^+</math></p>
80	 <p>Исходные вещества: 7-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-амин HCl и литий 3-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,90 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,53 (d, 1H), 4,35-4,24 (m, 4H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 3H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 463,2 [M+H]<math>^+</math></p>

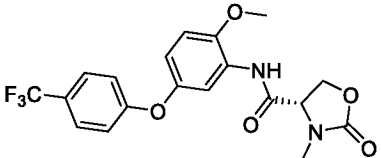
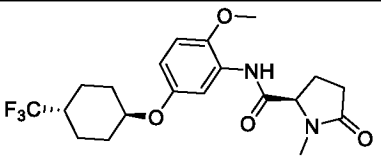
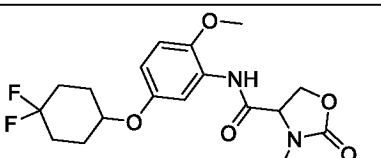
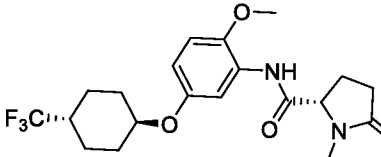
81	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-изопропил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-<math>d_3</math>) <math>\delta</math>: 8,51 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,09 (dd, 3H), 6,88 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 2,58-2,44 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,10 (d, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 437,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
82	 <p>Исходные вещества: 5-(3,4-дифторфенокси)-2-метоксианилин и 1-изопропил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-<math>d_3</math>) <math>\delta</math>: 8,49 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,31-7,18 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,99-6,88 (m, 1H), 6,85-6,73 (m, 2H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,24-4,10 (m, 1H), 3,92 (d, 3H), 2,54-2,43 (m, 1H), 2,40 -,24 (m, 1H), 1,25-1,18 (m, 3H), 1,13-1,04 (m, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 405,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
83	 <p>Исходные вещества: 2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 10,91 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (dd, 1H), 4,29 (dd, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,45-2,20 (m, 3H), 2,07-1,95 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 447,0 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
84	 <p>Исходные вещества: 2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 10,91 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,08-7,97 (m, 2H), 7,76-7,67 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,39-2,21 (m, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 447,0 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>

85	 <p>Исходные вещества: 5-(3,4-дифторфенокси)-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки С.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 11,79 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,90-7,79 (m, 2H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 6,87-6,77 (m, 2H), 4,20 (dd, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,44-2,24 (m, 3H), 2,02-1,89 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 427,0 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
86	 <p>Исходные вещества: 5-(3,4-дифторфенокси)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки С.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,61 (s, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,01-6,92 (m, 2H), 6,21 (d, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 3H), 1,75-1,66 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 427,0 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
87	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,83 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,97-6,89 (m, 1H), 4,68 (dd, 1H), 4,42 (t, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 411,0 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
88	 <p>Исходные вещества: 5-(3,4-дифторфенокси)-2-метоксианилин и 3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,79 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,47-7,35 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,80-6,72 (m, 1H), 4,68 (dd, 1H), 4,42 (t, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 379,0 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>

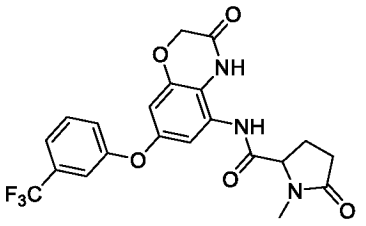
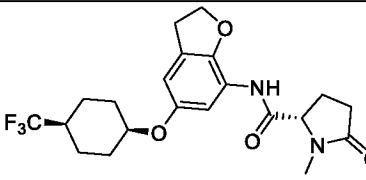
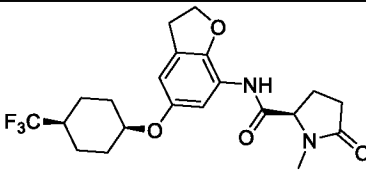
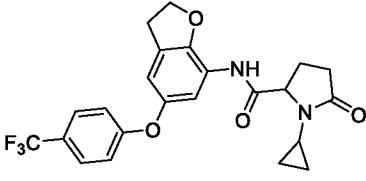
89	 <p>Исходные вещества: 5-((3,4-дифторфенокс)метил)-2-метоксианилин HCl и 3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,71 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,41-7,30 (m, 1H), 7,29-7,17 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,66 (dd, 1H), 4,44 (t, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,75 (s, 3H). ЖХМС: м/з 391,0 [M-H]<sup>-</sup></p>
90	 <p>Исходные вещества: 5-((3-фторфенокс)метил)-2-метоксианилин HCl и 3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки С.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,71 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,91-6,82 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,75 (s, 3H). ЖХМС: м/з 375,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
91	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокс)анилин и 1-метил-5-тиоксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки С.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,84 (s, 1H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (dd, 1H), 5,00-4,92 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,06-1,91 (m, 1H). ЖХМС: м/з 425,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
92	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокс)анилин и литий 5-тиоксопирролидин-2-карбоксилат</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,30 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,92 (dd, 1H), 4,84-4,72 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H). ЖХМС: м/з 411,1 [M+H]<sup>+</sup></p>

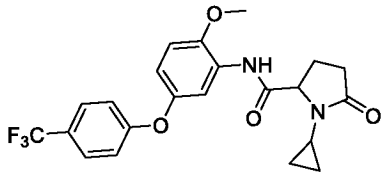
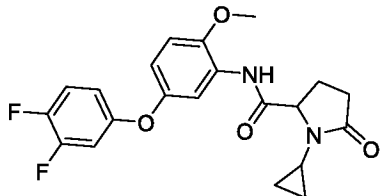
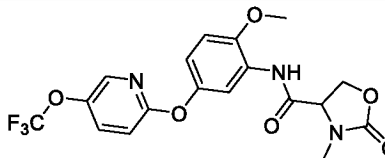
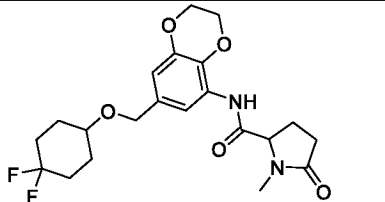
93	 <p>Исходные вещества: 5-(3,4-дифторфенокси)-2-метоксианилин и (R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,62 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,48-7,36 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,35-2,13 (m, 3H), 1,94-1,81 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 377,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
94	 <p>Исходные вещества: 5-(3,4-дифторфенокси)-2-метоксианилин и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,62 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,30-2,14 (m, 3H), 1,92-1,77 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 377,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
95	 <p>Исходные вещества: 5-((3,4-дифторфенокси)метил)-2-метоксианилин HCl и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,50 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,38-7,25 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,82-6,75 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,46-4,38 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,33-2,12 (m, 3H), 1,93-1,82 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 391,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
96	 <p>Исходные вещества: 5-(бицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)-2-метоксианилин HCl и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,45 (s, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 4,50-4,38 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,36-2,15 (m, 5H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,61-1,33 (m, 4H), 1,24-1,02 (m, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 359,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>

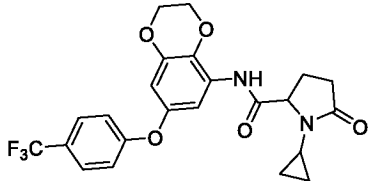
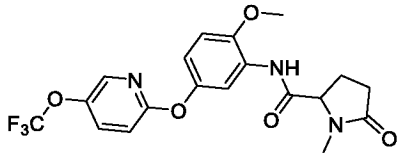
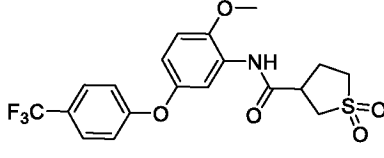
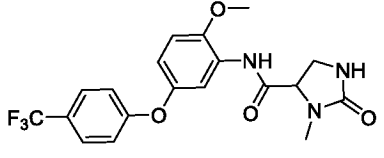
97	 <p>Исходные вещества: 7-(3,4-дифторфенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-5-амин HCl и (R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,52 (s, 1H), 7,46-7,28 (m, 2H), 7,12-7,01 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,35-4,24 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,34-2,13 (m, 3H), 1,96-1,85 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 405,0 [M+H]<math>^+</math></p>
98	 <p>Исходные вещества: 7-(3,4-дифторфенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-5-амин HCl и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,64 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,14-6,99 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,36-4,22 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,28-2,14 (m, 3H), 1,90-1,81 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 405,0 [M+H]<math>^+</math></p>
99	 <p>Исходные вещества: 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и (R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,95 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,65 (t, 2H), 4,40 (d, 1H), 3,25 (t, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,24-2,17 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 421,2 [M+H]<math>^+</math></p>
100	 <p>Исходные вещества: 5-(3,4-дифторфенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки F.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,91 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (q, 1H), 7,14-6,97 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,78-6,70 (m, 1H), 4,63 (t, 2H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,29-2,13 (m, 3H), 1,93-1,81 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 389,0 [M+H]<math>^+</math></p>
101	 <p>Исходные вещества: 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и (R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,83 (s, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,71 (d, 2H),</p>

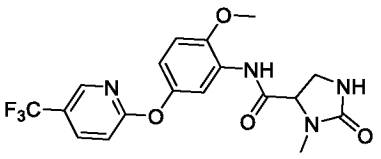
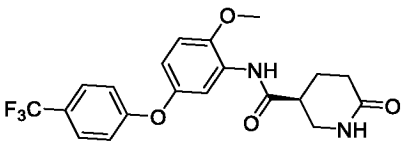
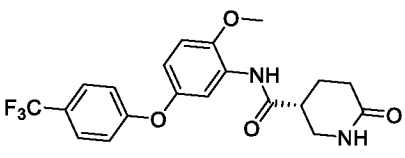
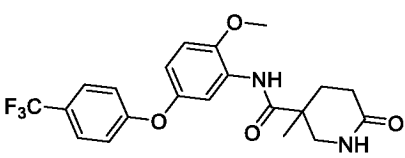
	Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и литийй (R)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксилат	7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,94 (dd, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,42 (t, 1H), 4,18 (dd, 1H), 2,73 (s, 3H). ЖХМС: m/z 411,0 [M+H] <sup>+</sup>
102	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и литийй (S)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксилат</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,83 (s, 1H), 7,96-7,86 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,94 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H), 4,42 (t, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). ЖХМС: m/z 411,0 [M+H] <sup>+</sup>
103	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(((транс)-4-(трифторметил)-циклогексил)окси)анилин и (R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки С. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,46 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,37-2,15 (m, 4H), 2,10 (d, 2H), 1,97-1,84 (m, 3H), 1,49-1,31 (m, 4H). ЖХМС: m/z 415,0 [M+H] <sup>+</sup>
104	 <p>Исходные вещества: 5-((4,4-дифторциклогексил)окси)-2-метоксианилин HCl и 3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоновая кислота</p>	Метод очистки С. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,68 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,74-4,62 (m, 1H), 4,49-4,37 (m, 2H), 4,19 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,06-1,76 (m, 8H). ЖХМС: m/z 385,2 [M+H] <sup>+</sup>
105	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(((транс)-4-(трифторметил)-циклогексил)окси)анилин и (S)-1-</p>	Метод очистки С. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,46 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,35-2,16 (m, 4H), 2,10 (d, 2H), 1,95-1,84 (m,

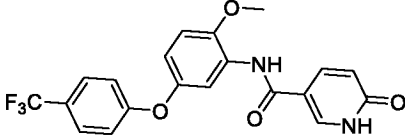
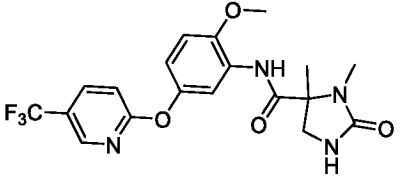
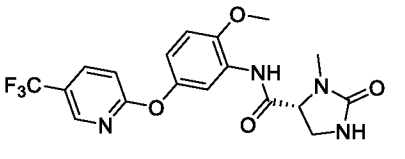
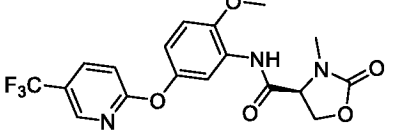
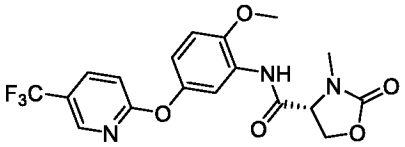


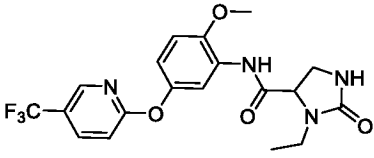
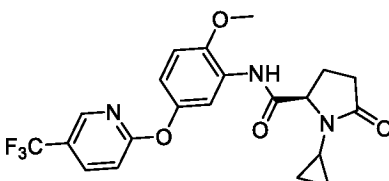
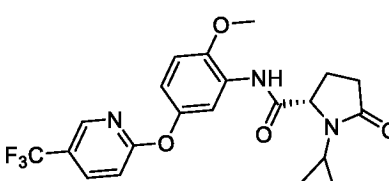
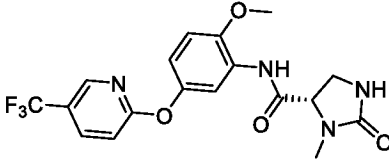
	метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	3H), 1,39 (q, 4H). ЖХМС: $m/z$ 415,0 [M+H] <sup>+</sup>
106	 <p>Исходные вещества: 5-амино-7-(3-(трифторметил)фенокси)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,40 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,28 (d, 3H), 7,11 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,61 (s, 3H), 4,32-4,26 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,33-2,11 (m, 5H), 2,07-1,94 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 450,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
107	 <p>Исходные вещества: 5-(((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,75 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,46-4,34 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,40-2,16 (m, 4H), 2,03-1,83 (m, 3H), 1,69-1,49 (m, 6H). ЖХМС: <math>m/z</math> 427,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
108	 <p>Исходные вещества: 5-(((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и (R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,75 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,48-4,32 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,39-2,17 (m, 5H), 1,97 (d, 2H), 1,89 (d, 1H), 1,68-1,54 (m, 6H). ЖХМС: <math>m/z</math> 427,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
109	 <p>Исходные вещества: 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо-</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,93 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,66 (t, 2H), 4,40 (d, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,36-2,05 (m,</p>

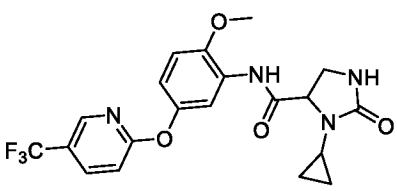
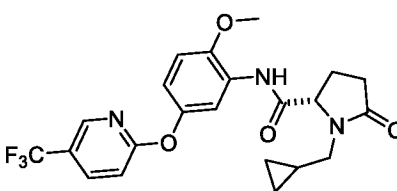
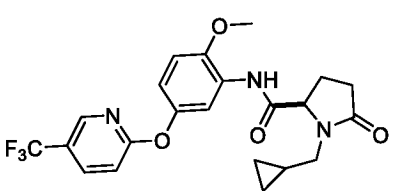
	фуран-7-амин HCl и 1-циклопропил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	2H), 1,92-1,76 (m, 1H), 0,77-0,40 (m, 4H). ЖХМС: m/z 447,0 [M+H] <sup>+</sup>
110	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-циклопропил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,65 (s, 1H), 7,95-7,84 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,92 (dd, 1H), 4,54-4,42 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,94-1,78 (m, 1H), 0,74-0,46 (m, 4H). ЖХМС: m/z 435,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
111	 <p>Исходные вещества: 5-(3,4-дифторфенокси)-2-метоксианилин и 1-циклопропил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки Е.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,61 (s, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,81-6,70 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 1H), 0,75-0,48 (m, 4H). ЖХМС: m/z 403,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
112	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-анилин и 3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,79 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H), 4,43 (t, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). ЖХМС: m/z 428,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
113	 <p>Исходные вещества: 7-(((4,4-дифторциклогексил)окси)метил)-2,3-дигидробензо[<i>b</i>][1,4]диоксин-5-амин и 1-</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,54 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,32-4,23 (m, 4H), 3,58-3,52 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,33-2,14 (m, 3H), 1,98-1,64 (m, 9H). ЖХМС: m/z 425,0 [M+H]<sup>+</sup></p>

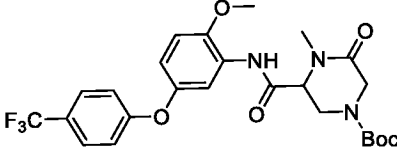
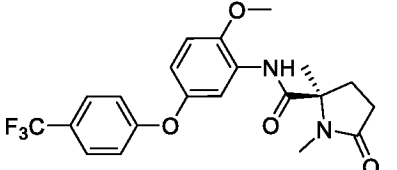
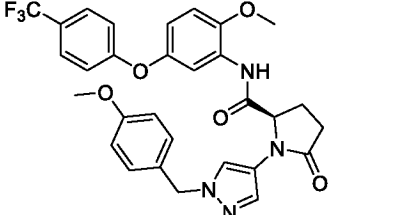
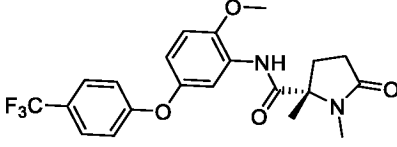
	метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	
114	 <p>Исходные вещества: 7-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-амин HCl и 1-циклопропил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки С.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,70 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,52 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,41-4,27 (m, 4H), 2,41-2,11 (m, 4H), 1,90-1,75 (m, 1H), 0,78-0,43 (m, 4H).</p> <p>ЖХМС: <math>m/z</math> 463,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
115	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки Е.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,62 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,11 (dd, 2H), 6,93 (dd, 1H), 4,53-4,41 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,31-2,16 (m, 3H), 1,95-1,81 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 426,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
116	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и тетрагидропиофен-3-карбоновая кислота 1,1-диоксид</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,62 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,11 (dd, 2H), 6,93 (dd, 1H), 4,53-4,41 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,31-2,16 (m, 3H), 1,95-1,81 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 430,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
117	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,51 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,49-6,44 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,62 (s, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 410,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>

118	 <p>Исходные вещества: 2-Метокси-5-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и 3-Метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,49 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,62 (s, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 411,0 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
119	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и (S)-6-оксопиперидин-3-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,44 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,09 (dd, 3H), 6,89 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,09-2,94 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 409,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
120	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и (R)-6-оксопиперидин-3-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,45 (s, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,09 (dd, 3H), 6,89 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,31-3,17 (m, 2H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 1H), 1,87 – 1,69 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 409,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
121	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 3-метил-6-оксопиперидин-3-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,85 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,95 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,55 (d, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,24-2,14 (m, 3H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,26 (s, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 423,0 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>

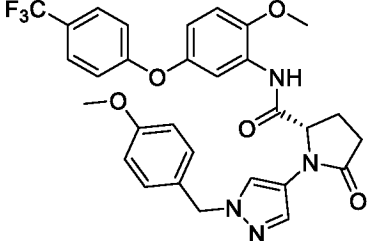
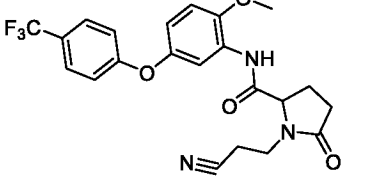
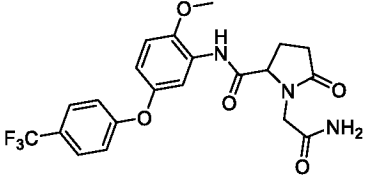
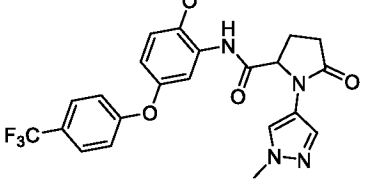
122	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 6-оксо-1,6-дигидропиридине-3-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 12,06 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 3,86 (s, 3H). ЖХМС: м/з 423,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
123	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и 3,4-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,17 (dd, 2H), 6,97 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,43 (d, 1H), 3,20 (d, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,43 (s, 3H). ЖХМС: м/з 425,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
124	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и (R)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,47 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23–8,17 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,02–6,86 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,45–4,25 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (t, 1H), 3,18–3,09 (m, 1H), 2,62 (d, 3H). ЖХМС: м/з 411,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
125	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и литий (S)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксилат</p>	<p>Метод очистки А</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-<i>d</i><sub>3</sub>) δ: 8,59 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 4,54–4,44 (m, 2H), 4,31–4,21 (m, 1H). ЖХМС: м/з 412,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
126	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и литий (S)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксилат</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,79 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,96</p>

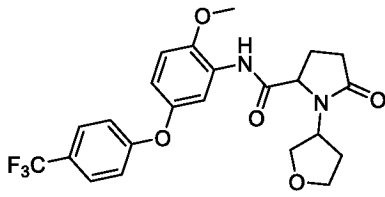
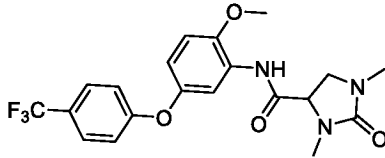
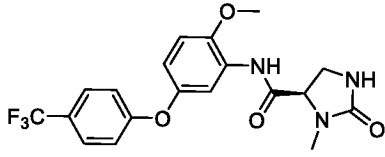
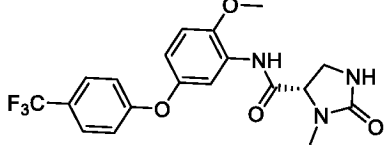
	Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилин и литийй (R)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксилат	(dd, 1H), 4,68 (dd, 1H), 4,43 (t, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). ЖХМС: m/z 412,0 [M+H] <sup>+</sup>
127	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и 3-этил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,46 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,49 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,51 (t, 1H), 3,18–3,13 (m, 1H), 2,87 (dq, 1H), 0,98 (t, 3H). ЖХМС: m/z 425,0 [M+H] <sup>+</sup>
128	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и (R)-1-циклопропил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки F. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ: 8,51–8,41 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,09–8,03 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96–6,89 (m, 1H), 4,30–4,20 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,60–2,45 (m, 1H), 2,45–2,35 (m, 1H), 2,35–2,20 (m, 2H), 2,07–2,03 (m, 1H), 0,86–0,68 (m, 2H), 0,67–0,48 (m, 2H). ЖХМС: m/z 436,1 [M+H] <sup>+</sup>
129	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и (S)-1-циклопропил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27–8,15 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,00–6,91 (m, 1H), 4,52–4,42 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,45–2,38 (m, 2H), 2,36–2,26 (m, 1H), 2,22–2,10 (m, 2H), 1,95–1,75 (m, 1H), 0,79–0,67 (m, 1H), 0,67–0,47 (m, 3H). ЖХМС: m/z 436,2 [M+H] <sup>+</sup>
130	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и 1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,47 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23–8,17 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (d, 1H),

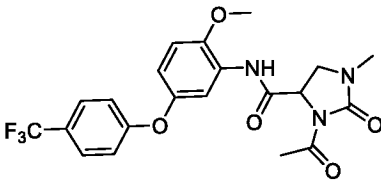
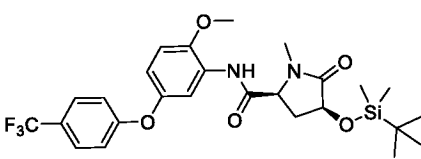
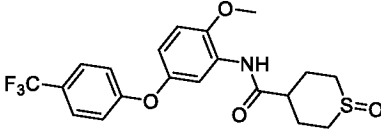
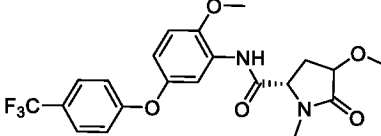
	Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота	7,02–6,86 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,45–4,25 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (t, 1H), 3,18–3,09 (m, 1H), 2,62 (d, 3H). ЖХМС: м/з 411,0 [M+H] <sup>+</sup>
131	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и 3-циклопропил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,49 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,16 (dd, 2H), 6,95 (dd, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,44 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,46 (t, 1H), 3,14 (dd, 1H), 2,43–2,30 (m, 1H), 0,66–0,44 (m, 4H). ЖХМС: м/з 437,2 [M+H] <sup>+</sup>
132	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и 1-(циклопропилметил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота (рацемическая)</p>	Метод очистки А, затем по методу I. Время выдерживания 14,3 мин. <sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,65 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,26–8,13 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98–6,92 (m, 1H), 4,77–4,55 (m, 1H), 2,62 (d, 1H), 2,33–2,13 (m, 2H), 1,94–1,74 (m, 1H), 0,81 (dq, 1H), 0,49–0,43 (m, 1H), 0,39–0,27 (m, 1H), 0,19–0,12 (m, 1H), 0,12–0,04 (m, 1H). ЖХМС: м/з 450,2 [M+H] <sup>+</sup>
133	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и 1-(циклопропилметил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота (рацемическая)</p>	Метод очистки А, затем по методу I. Время выдерживания 16,9 мин. <sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,65 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,26–8,13 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98–6,92 (m, 1H), 4,77–4,55 (m, 1H), 2,62 (d, 1H), 2,33–2,13 (m, 2H), 1,94–1,74 (m, 1H), 0,81 (dq, 1H), 0,49–0,43 (m, 1H), 0,39–0,27 (m, 1H), 0,19–0,12 (m, 1H), 0,12–0,04 (m, 1H). ЖХМС: м/з 450,2 [M+H] <sup>+</sup>

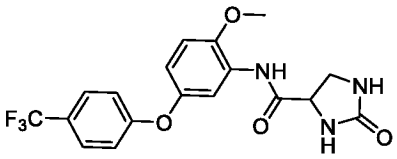
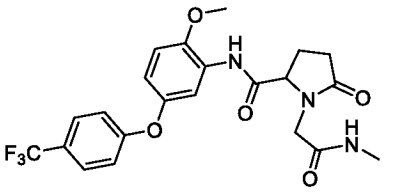
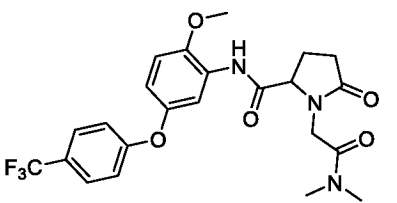
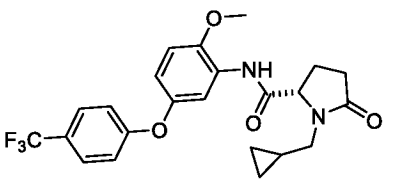
Int-279	 <p>(Промежуточное соединение) Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и литий 4-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-6-оксопиперазин-2-карбоксилат</p>	ЖХМС: $m/z$ 523,5 $[M+H]^+$
134	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и литий (R)-1,2-диметил-5-оксопирролидин-2-карбоксилат</p>	Метод очистки А. $^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ : 8,83 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,30 (d, 2H), 2,00–1,87 (m, 1H), 1,48 (s, 3H). ЖХМС: $m/z$ 423,2 $[M+H]^+$
Int-280	 <p>(Промежуточное соединение) Исходные вещества: (R)-1-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин</p>	ЖХМС: $m/z$ 479,0 $[M-H]^-$
135	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и (S)-1,2-диметил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. $^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ : 8,82 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,01–6,90 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,33–2,17 (m, 3H), 2,02–1,85 (m, 1H), 1,48 (s, 3H). ЖХМС: $m/z$ 423,2 $[M+H]^+$

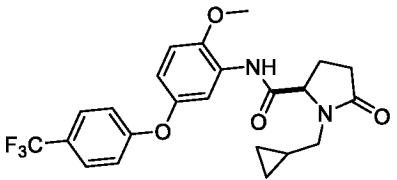
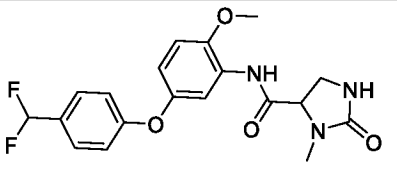
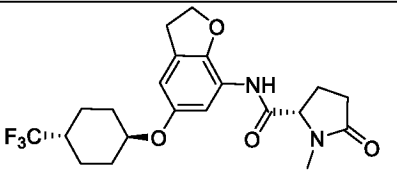
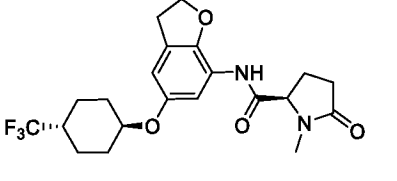


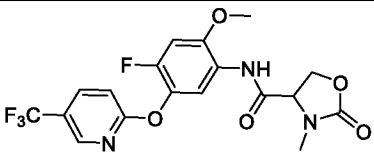
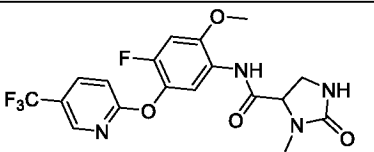
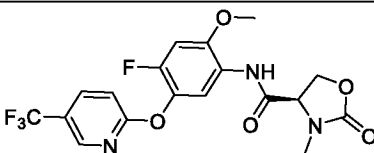
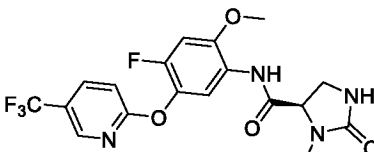
<p>Int-281</p>	 <p>(Промежуточное соединение) Исходные вещества: (S)-1-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин</p>	<p>ЖХМС: <math>m/z</math> 579,2 [M-H]<sup>-</sup></p>
<p>Int-282</p>	 <p>(Промежуточное соединение) Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-(2-цианоэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>ЖХМС: <math>m/z</math> 446,0 [M-H]<sup>-</sup></p>
<p>136</p>	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,75 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,23–7,03 (m, 4H), 6,93 (d, 1H), 4,68–4,58 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,24 (d, 1H), 2,42–2,21 (m, 3H), 1,96–1,85 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 552,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p>137</p>	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-(1-</p>	<p>Метод очистки А. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,82 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,92 (dd, 1H), 4,98 (d, 1H), 3,91</p>

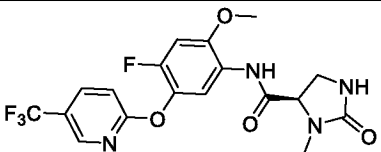
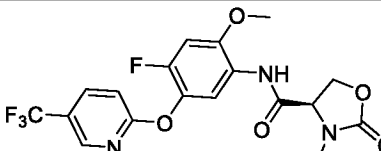
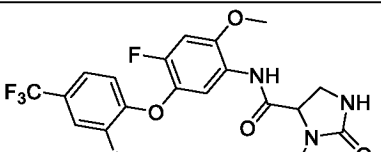
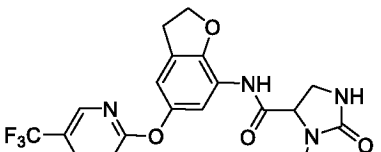
	метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-оксо- пирролидин-2-карбоновая кислота HCl	(s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,49–2,30 (m, 3H), 2,06 (q, 1H). ЖХМС: m/z 475,0 [M+H] <sup>+</sup>
138	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 5-оксо-1-(тетрагидрофуран-3-ил)пирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,65 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,19–7,10 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,96–6,87 (m, 1H), 4,76–4,59 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,78–3,44 (m, 4H), 2,41–2,04 (m, 4H), 2,01–1,76 (m, 2H). ЖХМС: m/z 465,0 [M+H] <sup>+</sup>
139	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и литий 1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксилат</p>	Метод очистки D. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,57 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,11 (dd, 3H), 6,93 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (t, 1H), 3,19 (dd, 1H), 2,64 (d, 6H). ЖХМС: m/z 424,0 [M+H] <sup>+</sup>
140	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и (R)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,52 (s, 1H), 7,93–7,83 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,93 (dd, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,46–4,28 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,53 (t, 1H), 3,22–3,09 (m, 2H), 2,62 (s, 3H). ЖХМС: m/z 410,0 [M+H] <sup>+</sup>
141	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,52 (s, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,11 (dd, 3H), 6,93 (dd, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,47–4,29 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,53 (t, 1H), 3,17 (d, 2H), 2,62 (s, 3H). ЖХМС: m/z 410,1 [M+H] <sup>+</sup>

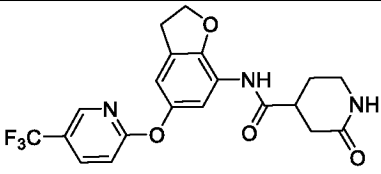
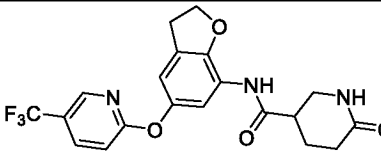
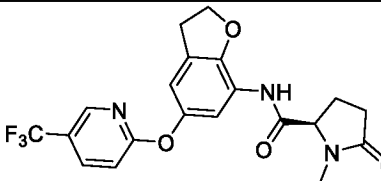
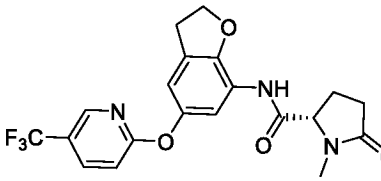
142	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 3-ацетил-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 9,79 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,91 (dd, 1H), 5,03 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,64 (t, 1H), 3,30 (dd, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).</p> <p>ЖХМС: <math>m/z</math> 452,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
Int-283	 <p>(Промежуточное соединение)</p> <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и (2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>ЖХМС: <math>m/z</math> 539,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
Int-284	 <p>(Промежуточное соединение)</p> <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и тетрагидро-2H-тиопиран-4-карбоновая кислота 1-оксид</p>	<p>ЖХМС: <math>m/z</math> 428,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
143	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и (2S)-4-метокси-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-<i>d</i><sub>3</sub>) <math>\delta</math>: 8,72–8,48 (m, 1H), 8,13–8,01 (m, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,18–7,03 (m, 2H), 6,95–6,80 (m, 1H), 4,37–4,26 (m, 1H), 4,19–4,06 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,84–2,75 (m, 3H), 2,75–2,67 (m, 1H),</p>

		2,52–2,36 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 439,2 [M+H] <sup>+</sup>
144	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 9,27 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,95–6,84 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,38–4,28 (m, 1H), 3,63 (t, 1H), 3,30–3,24 (m, 1H).</p> <p>ЖХМС: <math>m/z</math> 396,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
145	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-4-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 9,73 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (dd, 1H), 4,67–4,58 (m, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,26 (d, 1H), 2,60–2,55 (m, 3H), 2,41–2,22 (m, 3H), 1,95–1,84 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 466,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
146	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-4-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки F.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 9,67 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (dd, 1H), 4,71–4,58 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,57 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,41–2,20 (m, 3H), 1,99–1,82 (m, 1H).</p> <p>ЖХМС: <math>m/z</math> 480,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
147	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-(циклопропилметил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А, затем по методу I.</p> <p>Время выдерживания 16,48 мин.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 9,67 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,94–6,84 (m, 1H), 4,72–4,66 (m, 1H), 2,65–2,60 (m, 1H), 2,32–2,15 (m, 2H), 1,96–1,74 (m, 1H), 0,87–0,77 (m, 0H), 0,48–0,41 (m, 1H),</p>

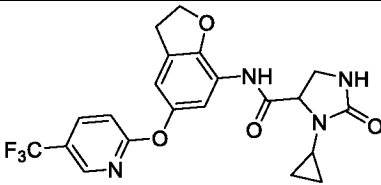
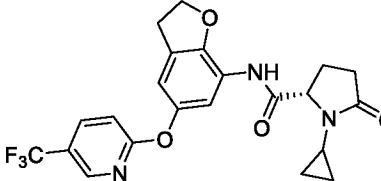
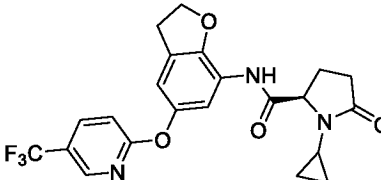
		0,40–0,33 (m, 1H), 0,18–0,12 (m, 1H), 0,11–0,05 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 449,2 $[M+H]^+$
148	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-(циклопропилметил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А, затем по методу I.</p> <p>Время выдерживания 26,11 мин.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,67 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,94–6,84 (m, 1H), 4,72–4,66 (m, 1H), 2,65–2,60 (m, 1H), 2,32–2,15 (m, 2H), 1,96–1,74 (m, 1H), 0,87–0,77 (m, 0H), 0,48–0,41 (m, 1H), 0,40–0,33 (m, 1H), 0,18–0,12 (m, 1H), 0,11–0,05 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 449,2 <math>[M+H]^+</math></p>
149	 <p>Исходные вещества: 5-(4-(дифторметил)фенокси)-2-метоксианилин и 3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-<math>d_3</math>) <math>\delta</math>: 8,60 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,07 (d, 3H), 6,87 (dd, 1H), 6,79 (t, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,68 (t, 1H), 3,32 (t, 1H), 2,78 (s, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 390,1 <math>[M-H]^+</math></p>
150	 <p>Исходные вещества: 5-(((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,74 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,17–3,89 (m, 1H), 3,18 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,09 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 1,55–1,20 (m, 4H).</p> <p>ЖХМС: <math>m/z</math> 427,2 <math>[M+H]^+</math></p>
151	 <p>Исходные вещества: 5-(((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,74 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,54 (t, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,16–4,01 (m, 1H),</p>

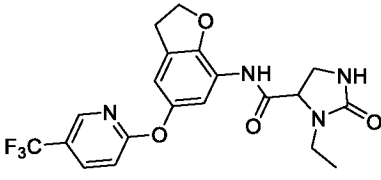
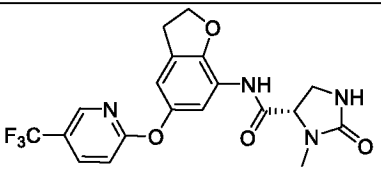
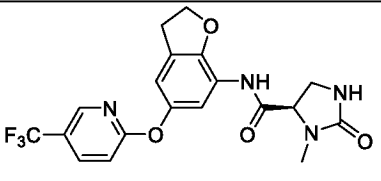
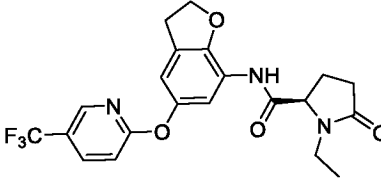
	Исходные вещества: 5-(((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и (R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	3,18 (t, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,36–2,13 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,51–1,20 (m, 4H). ЖХМС: $m/z$ 427,2 [M+H] <sup>+</sup>
152	 <p>Исходные вещества: 4-фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)окси)анилин HCl и 3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,80 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,69–4,59 (m, 1H), 4,41 (t, 1H), 4,21–4,10 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). ЖХМС: $m/z$ 430,0 [M+H] <sup>+</sup>
153	 <p>Исходные вещества: 4-фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)окси)анилин HCl и 3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,53 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,43–4,26 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,53 (t, 1H), 3,16 (t, 1H), 2,62 (s, 3H). ЖХМС: $m/z$ 429,2 [M+H] <sup>+</sup>
154	 <p>Исходные вещества: 4-фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)окси)анилин HCl и литий (R)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксилат</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,82 (s, 1H), 8,57–8,50 (m, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,66–4,61 (m, 1H), 4,43 (t, 1H), 4,21–4,15 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). ЖХМС: $m/z$ 430,0 [M+H] <sup>+</sup>
155	 <p>Исходные вещества: 4-фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)окси)анилин HCl и 3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,50 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,42

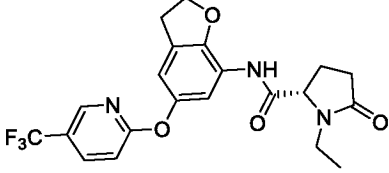
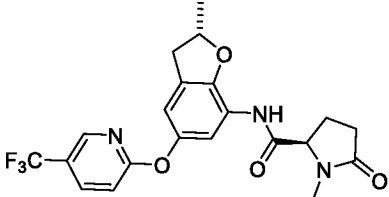
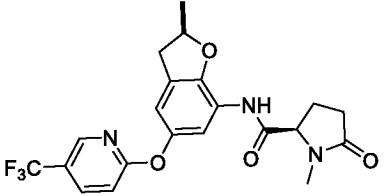
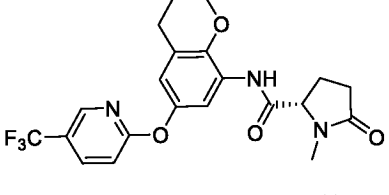
	<p>Исходные вещества: 4-фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)окси)анилин HCl и (R)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>(s, 1H), 4,33 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,51 (t, 1H), 3,15 (t, 1H), 2,60 (s, 3H). ЖХМС: m/z 429,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
156	 <p>Исходные вещества: 4-фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)окси)анилин HCl и (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,50 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,39–4,31 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,53 (t, 1H), 3,21–3,13 (m, 1H), 2,62 (s, 3H). ЖХМС: m/z 429,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
157	 <p>Исходные вещества: 4-фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)окси)анилин HCl и литий (S)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксилат</p>	<p>Метод очистки А. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,82 (s, 1H), 8,58 – 8,49 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,69–4,61 (m, 1H), 4,43 (t, 1H), 4,22–4,13 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). ЖХМС: m/z 430,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
158	 <p>Исходные вещества: 5-(2-хлор-4-(трифторметил)фенокси)-4-фтор-2-метоксианилин HCl и 3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,58 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,36 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,52 (t, 1H), 3,21–3,10 (m, 1H), 2,61 (s, 3H). ЖХМС: m/z 462,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
159		<p>Метод очистки А. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,76 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,39</p>

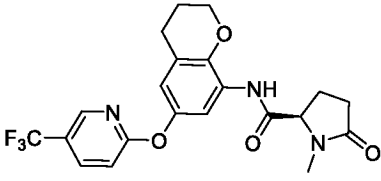
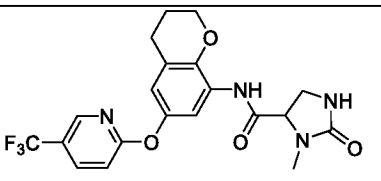
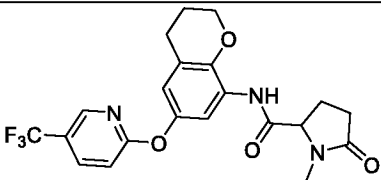
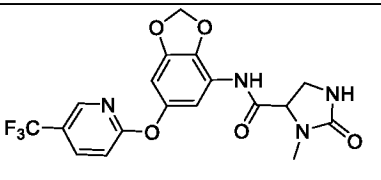
	Исходные вещества: 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и 3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота	(s, 1H), 4,65 (t, 2H), 4,35 (dd, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,18–3,10 (m, 1H), 2,60 (s, 3H). ЖХМС: m/z 423,0 [M+H] <sup>+</sup>
160	 <p>Исходные вещества: 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и 2-оксопиперидин-4-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,63 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,19–2,89 (m, 3H), 2,24 (d, 2H), 2,02–1,57 (m, 2H). ЖХМС: m/z 422,2 [M+H] <sup>+</sup>
161	 <p>Исходные вещества: 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и 6-оксопиперидин-3-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,65 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,62 (t, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,96–2,85 (m, 1H), 2,23–2,07 (m, 2H), 1,97–1,70 (m, 2H). ЖХМС: m/z 422,2 [M+H] <sup>+</sup>
162	 <p>Исходные вещества: 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и (R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,65 (t, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,25 (t, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,36–2,10 (m, 3H), 1,99–1,73 (m, 1H). ЖХМС: m/z 422,0 [M+H] <sup>+</sup>
163	 <p>Исходные вещества: 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,65 (t,

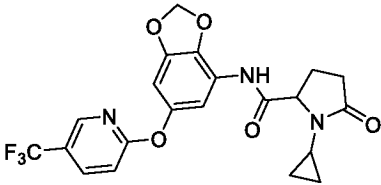
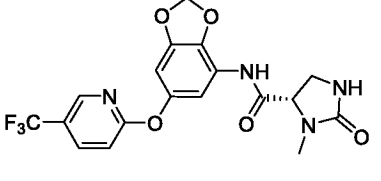
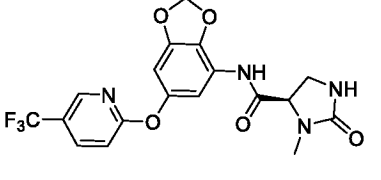
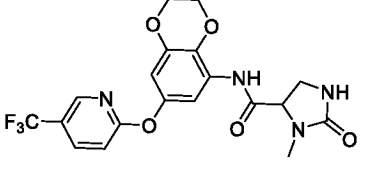


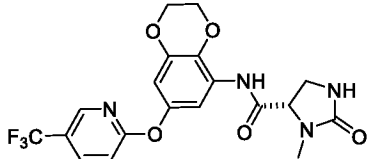
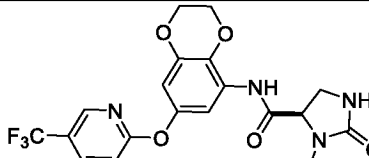
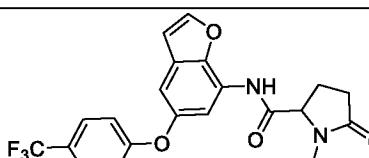
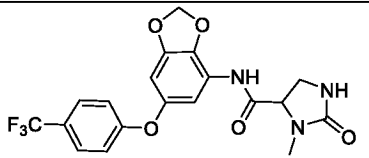
	Исходные вещества: 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	1H), 4,40 (s, 1H), 3,24 (d, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,33-2,14 (m, 3H), 1,86 (m, 1H). ЖХМС: m/z 422,0 [M+H] <sup>+</sup>
164	 <p>Исходные вещества: 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и 3-циклопропил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,79 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,65 (t, 2H), 4,44-4,35 (m, 1H), 3,43 (t, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,34 (s, 1H), 0,62-0,52 (m, 2H), 0,49 (m, 2H). ЖХМС: m/z 449,0 [M+H] <sup>+</sup>
165	 <p>Исходные вещества: 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин и литий (S)-1-циклопропил-5-оксопирролидин-2-карбоксилат</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ: 8,47 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,70 (t, 2H), 4,22 (d, 1H), 3,31 (t, 2H), 2,60-2,22 (m, 4H), 0,89-0,66 (m, 2H), 0,60 (m, 2H). ЖХМС: m/z 448,0 [M+H] <sup>+</sup>
166	 <p>Исходные вещества: 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин и литий (R)-1-циклопропил-5-оксопирролидин-2-карбоксилат</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ: 8,47 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,70 (t, 2H), 4,22 (d, 1H), 3,31 (t, 2H), 2,60-2,22 (m, 4H), 0,89-0,66 (m, 2H), 0,60 (m, 2H). ЖХМС: m/z 448,2 [M+H] <sup>+</sup>

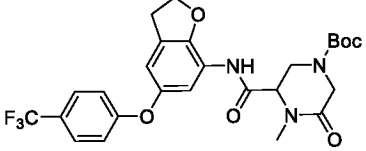
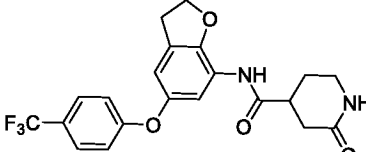
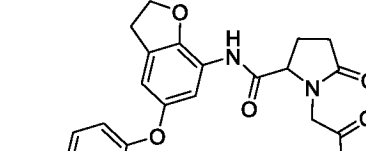
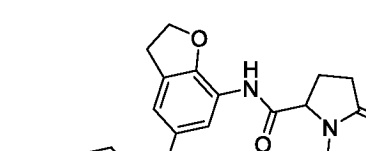
167	 <p>Исходные вещества: 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и 3-этил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,80 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,65 (t, 2H), 4,49 (dd, 1H), 3,49 (t, 1H), 3,38-3,20 (m, 3H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,84 (dq, 1H), 0,98 (t, 3H). ЖХМС: м/з 437,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
168	 <p>Исходные вещества: (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота и 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,75 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,92-6,82 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,63 (t, 2H), 4,33 (dd, 1H), 3,49 (t, 1H), 3,23 (t, 2H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,59 (s, 4H). ЖХМС: м/з 423,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
169	 <p>Исходные вещества: (R)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота и 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,75 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,92-6,83 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,63 (t, 2H), 4,33 (dd, 1H), 3,49 (t, 1H), 3,23 (t, 3H), 3,13 (dd, 1H), 2,58 (s, 3H). ЖХМС: м/з 423,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
170	 <p>Исходные вещества: 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин и (R)-1-этил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,91 (s, 1H), 8,67-8,48 (m, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,53-4,39 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,23 (t, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,33-2,05 (m, 3H), 1,97-1,75 (m, 1H), 0,98 (t, 3H). ЖХМС: м/з 436,2 [M+H]<sup>+</sup></p>

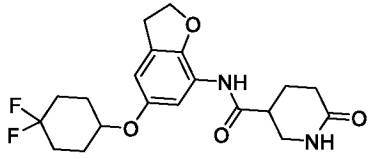
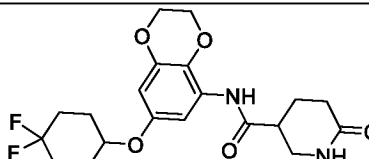
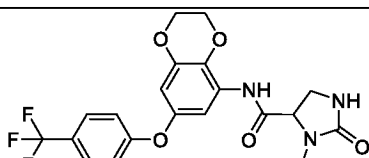
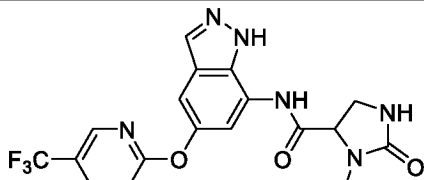
171	 <p>Исходные вещества: 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин и 1-(S)-1-этил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,91 (s, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,64 (t, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,23 (t, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,32–2,05 (m, 3H), 1,86 (m, 1H), 0,98 (t, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 436,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
172	 <p>Исходные вещества: 2-метил-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин и (R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А, затем по методу I.</p> <p>Время выдерживания 7,23 мин.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,85 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,02 (q, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 2,88–2,80 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,29–2,12 (m, 3H), 1,91–1,82 (m, 1H), 1,46 (d, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 436,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
173	 <p>Исходные вещества: 2-метил-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин и (R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А, затем по методу I.</p> <p>Время выдерживания 11,33 мин.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,84 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,02 (q, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 3H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,45 (d, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 436,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
174	 <p>Исходные вещества: 6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-хроман-8-амин и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) δ: 8,42 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,32 (t, 2H), 2,85 (m, 5H), 2,55-2,34 (m, 3H), 2,13–2,00 (m, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 436,0 [M+H]<sup>+</sup></p>

175	 <p>Исходные вещества: 6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-хроман-8-амин и (R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8,42 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,32 (t, 2H), 2,85 (m, 5H), 2,55-2,34 (m, 3H), 2,13-2,00 (m, 3H). ЖХМС: m/z 436,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
176	 <p>Исходные вещества: 6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-хроман-8-амин и 3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,37 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,53 (t, 1H), 3,14 (t, 1H), 2,76 (t, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,96 (t, 2H). ЖХМС: m/z 437,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
177	 <p>Исходные вещества: 6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-хроман-8-амин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8,42 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,35-4,28 (m, 2H), 2,83 (m, 5H), 2,55-2,33 (m, 3H), 2,11-2,00 (m, 3H). ЖХМС: m/z 436,4 [M+H]<sup>+</sup></p>
178	 <p>Исходные вещества: 6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-бензо[d][1,3]диоксол-4-амин и 3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,10 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,25-8,16 (m, 1H), 7,26-7,11 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,35-4,24 (m, 1H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,61 (s, 3H). ЖХМС: m/z 425,0 [M+H]<sup>+</sup></p>

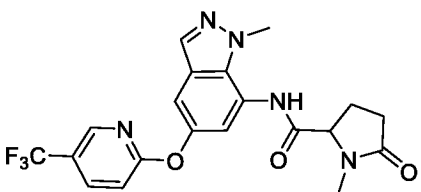
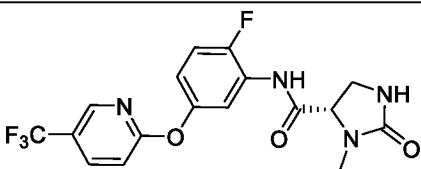
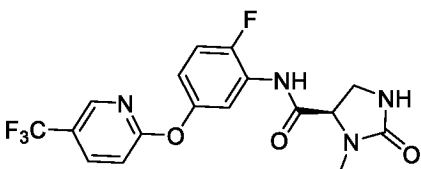
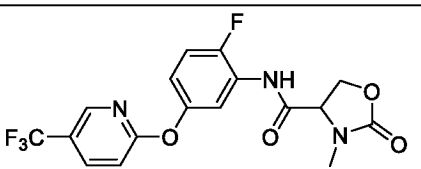
179	 <p>Исходные вещества: 6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-бензо[d][1,3]диоксол-4-амин и 1-циклопропил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,17 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,27-8,14 (m, 1H), 7,27-7,14 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,14 (d, 2H), 4,47-4,17 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 0,77-0,67 (m, 1H), 0,66-0,58 (m, 1H), 0,57-0,46 (m, 2H). ЖХМС: <i>m/z</i> 450,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
180	 <p>Исходные вещества: 6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-бензо[d][1,3]диоксол-4-амин и (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,06 (s, 1H), 8,64-8,53 (m, 1H), 8,25-8,08 (m, 1H), 7,28-7,11 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,47-4,14 (m, 1H), 3,69-3,47 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,61 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 425,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
181	 <p>Исходные вещества: 6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-бензо[d][1,3]диоксол-4-амин и (R)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,08 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,29-8,10 (m, 1H), 7,28-7,07 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,35-4,21 (m, 1H), 3,51 (d, 1H), 3,16 (t, 1H), 2,61 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 425,5 [M+H]<sup>+</sup></p>
182	 <p>Исходные вещества: 7-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-амин HCl и 3-метил-2-</p>	<p>Метод очистки В.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,53 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,43-4,26 (m, 5H), 3,59-3,45 (m, 1H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,61 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 439,0 [M+H]<sup>+</sup></p>

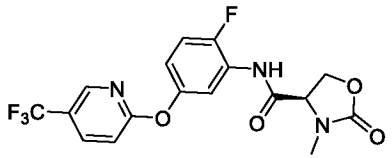
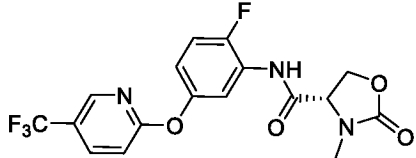
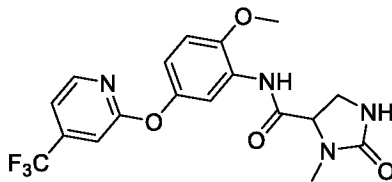
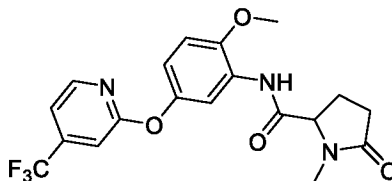
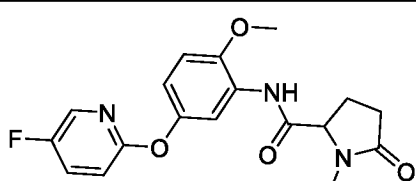
	оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота	
183	 <p>Исходные вещества: 7-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-амин HCl и 3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки В, затем по методу Н.</p> <p>Время выдерживания 8,02 мин.</p> <p>ЖХМС: <math>m/z</math> 439,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
184	 <p>Исходные вещества: 7-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-амин HCl и 3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки В, затем по методу Н.</p> <p>Время выдерживания 12,86 мин.</p> <p>ЖХМС: <math>m/z</math> 439,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
185	 <p>Исходные вещества: 5-(4-(трифторметил)фенокси)бензофуран-7-амин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,62 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,77-7,65 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,35-2,19 (m, 3H), 2,01-1,90 (m, 1H).</p> <p>ЖХМС: <math>m/z</math> 419,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
186	 <p>Исходные вещества: 6-(4-(трифторметил)фенокси)бензо[d][1,3]диоксол-4-амин и 3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,10 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,36-4,20 (m, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,16 (t, 1H), 2,60 (s, 3H).</p> <p>ЖХМС: <math>m/z</math> 424,0 [M+H]<sup>+</sup></p>

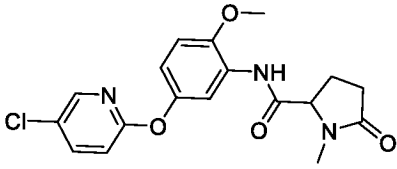
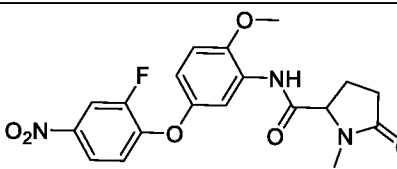
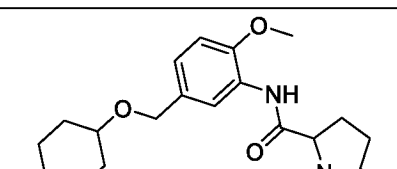
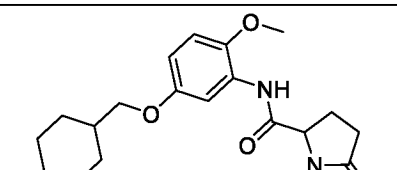
Int-285	 <p>(Промежуточное соединение) Исходные вещества: 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и литий 4-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-6-оксопиперазин-2-карбоксилат</p>	ЖХМС: $m/z$ 534,2 [M-H] <sup>-</sup>
187	 <p>Исходные вещества: 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и 2-оксопиперидин-4-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,65 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,64 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,16-2,92 (m, 3H), 2,25 (d, 2H), 2,03-1,80 (m, 1H), 1,74-1,55 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 421,2 [M+H] <sup>+</sup>
188	 <p>Исходные вещества: 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и 1-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,99 (s, 1H), 7,94-7,81 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,64 (t, 2H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,28-3,20 (m, 3H), 2,57 (d, 3H), 2,36-2,22 (m, 3H), 1,95-1,83 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 478,0 [M+H] <sup>+</sup>
189	 <p>Исходные вещества: 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и 1-(2-аминоэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,99 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,62 (t, 2H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,27-3,15 (m, 3H), 2,34-2,17 (m, 3H), 1,93-1,80 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 464,0 [M+H] <sup>+</sup>

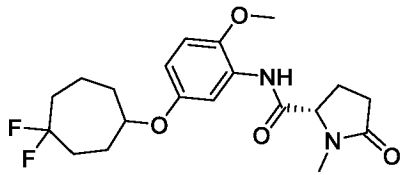
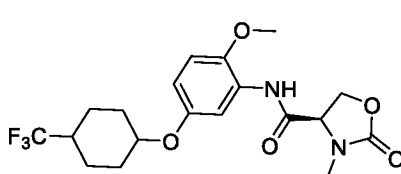
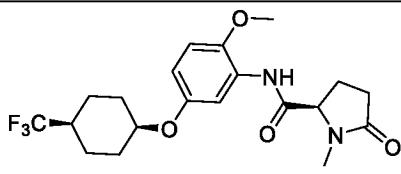
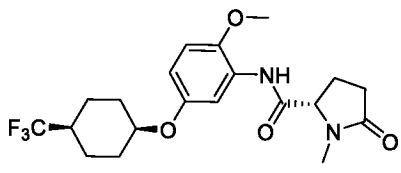
	амино-2-оксоэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	
190	 <p>Исходные вещества: 5-((4,4-дифторциклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и 6-оксопиперидин-3-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) <math>\delta</math>: 9,52 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,54 (t, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,17 (t, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,27–1,62 (m, 12H). ЖХМС: <math>m/z</math> 395,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
191	 <p>Исходные вещества: 7-((4,4-дифторциклогексил)окси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-амин HCl и 6-оксопиперидин-3-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) <math>\delta</math>: 9,30 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,28–3,17 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,08–1,67 (m, 8H). ЖХМС: <math>m/z</math> 411,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
192	 <p>Исходные вещества: 7-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-амин HCl и 3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) <math>\delta</math>: 9,57 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,43–4,26 (m, 5H), 3,57–3,48 (m, 1H), 3,19–3,09 (m, 1H), 2,60 (s, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 438,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
193	 <p>Исходные вещества: 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-индазол-7-амин и 3-метил-2-</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, Метанол-<i>d</i>4) <math>\delta</math>: 8,43 (s, 1H), 8,15–8,07 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,47–4,37 (m, 1H), 3,80 (t, 1H), 3,56 (t, 1H), 2,87 (s, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 421,0 [M+H]<sup>+</sup></p>

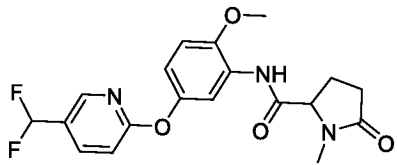
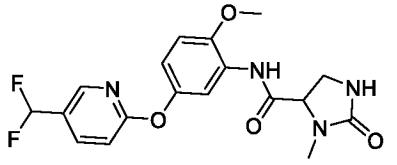
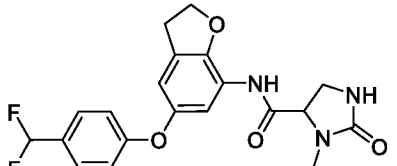
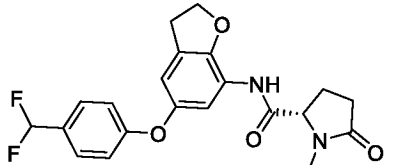


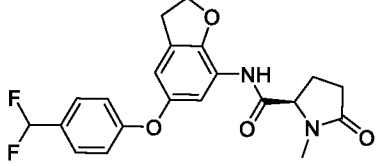
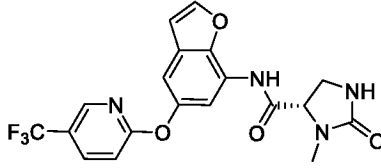
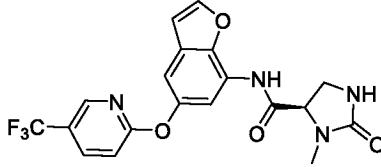
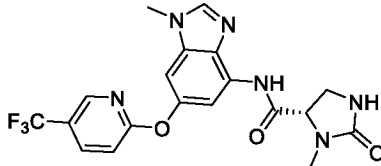
	оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота	
194	 <p>Исходные вещества: 1-метил-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-индазол-7-амин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) δ: 8,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14-8,06 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,56-4,47 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,63–2,35 (m, 3H), 2,26-2,05 (m, 2H).</p> <p>ЖХМС: <i>m/z</i> 434,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
195	 <p>Исходные вещества: 2-фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,10 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,09–6,96 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,34 (dd, 1H), 3,53 (t, 1H), 3,18 (t, 1H), 2,61 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 399,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
196	 <p>Исходные вещества: 2-фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и (R)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,10 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,84-7,72 (m, 1H), 7,43-7,31 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,08-6,98 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,34 (dd, 1H), 3,53 (t, 1H), 3,18 (t, 1H), 2,65 – 2,56 (m, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 399,1 [M+H]<sup>+</sup></p>
197	 <p>Исходные вещества: 2-фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин HCl и 3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,32 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,28-8,21 (m, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,63 (dd, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,23 (dd, 1H), 2,75 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 400,0 [M+H]<sup>+</sup></p>

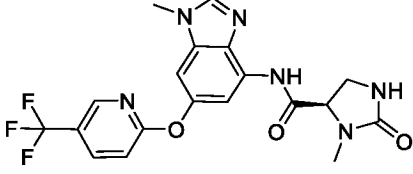
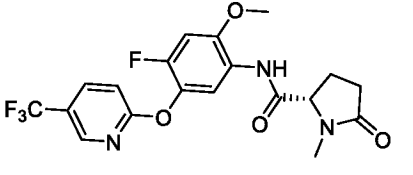
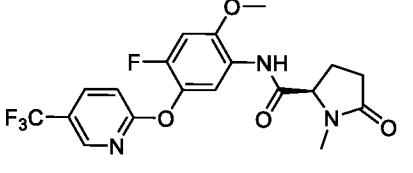
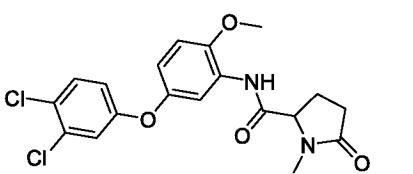
198	 <p>Исходные вещества: 2-фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин HCl и (R)-3-метил-2-оксо-оксазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 10,32 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,93-7,81 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,11-6,99 (m, 1H), 4,63 (dd, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,23 (dd, 1H), 2,75 (s, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 400,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
199	 <p>Исходные вещества: 2-фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин HCl и (S)-3-метил-2-оксо-оксазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 10,32 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,28-8,21 (m, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,63 (dd, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,23 (dd, 1H), 2,75 (s, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 400,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
200	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и 3-метил-2-оксо-имидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки В.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 9,47 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,38 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (t, 1H), 3,16 (t, 1H), 2,62 (s, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 411,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
201	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 9,62 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,30-2,15 (m, 3H), 1,92-1,85 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 410,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
202	 <p>Исходные вещества: 2-фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин HCl и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 9,59 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,87-7,77 (m, 2H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 4,51-</p>

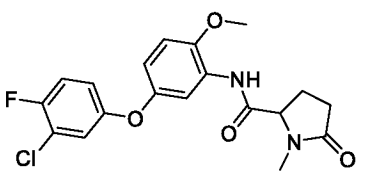
	Исходные вещества: 5-((5-фторпиридин-2-ил)окси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	4,42 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,31-2,13 (m, 3H), 1,96-1,83 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 358,0 [M-H] <sup>-</sup>
203	 <p>Исходные вещества: 5-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,61 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,07 (dd, 2H), 6,90 (dd, 1H), 4,54-4,38 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,36-2,11 (m, 3H), 1,99-1,78 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 376,0 [M+H] <sup>+</sup>
204	 <p>Исходные вещества: 5-(2-фтор-4-нитрофенокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. ЖХМС: $m/z$ 404,0 [M+H] <sup>+</sup>
205	 <p>Исходные вещества: 5-(((4,4-дифторциклогексил)окси)метил)-2-метоксианилин HCl и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки F. <sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,45 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,31-2,15 (m, 3H), 2,01-1,64 (m, 9H). ЖХМС: $m/z$ 397,2 [M+H] <sup>+</sup>
206	 <p>Исходные вещества: 5-((4,4-дифторциклогексил)метокси)-2-метокси-</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 9,46 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 3,79 (s, 4H), 3,76 (d, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,34-2,15 (m, 3H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,94-1,73 (m,

	анилин HCl и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	6H), 1,31 (q, 2H). ЖХМС: $m/z$ 397,2 [M+H] <sup>+</sup>
207	 <p>Исходные вещества: 5-(((4,4-дифторциклогептил)окси)-2-метоксианилин и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-<i>d</i><sub>3</sub>) δ: 8,35 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 4,56-4,41 (m, 1H), 4,31-4,19 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,46-2,03 (m, 11H), 1,92-1,72 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 397,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
208	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(((4-(трифторметил)циклогексил)окси)анилин и литий (R)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксилат</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,54 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,03-6,92 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,50-4,09 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 2H), 1,73-1,53 (m, 3H), 1,41 (q, 2H). ЖХМС: <math>m/z</math> 417,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
209	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)анилин и (R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,46 (s, 1H), 7,76-7,63 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,52-4,39 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,42-2,15 (m, 4H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,72-1,51 (m, 6H). ЖХМС: <math>m/z</math> 415,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
210	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)анилин и (S)-1-</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,43 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,44 (q, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,44-2,14 (m, 4H), 2,02-1,84 (m, 3H), 1,72-1,51 (m, 6H). ЖХМС: <math>m/z</math> 413,1 [M-H]<sup>-</sup></p>

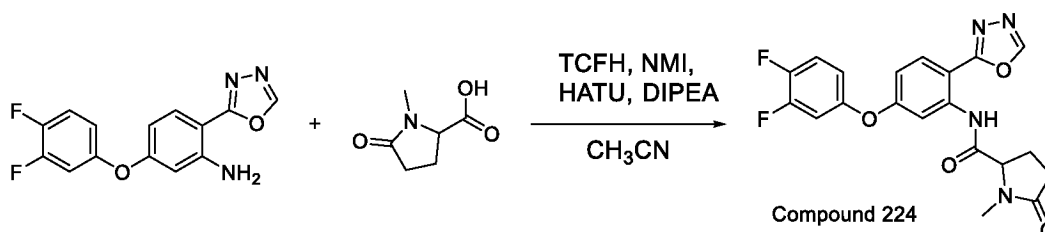
	метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	
211	 <p>Исходные вещества: 5-((5-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) <math>\delta</math>: 9,63 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,27-6,88 (m, 4H), 4,56-4,40 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,37-2,11 (m, 3H), 1,98-1,77 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 392,0 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
212	 <p>Исходные вещества: 5-((5-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) <math>\delta</math>: 9,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10-7,99 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,26-6,89 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,53 (t, 1H), 3,23-3,11 (m, 1H), 2,62 (s, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 393,1 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
213	 <p>Исходные вещества: 5-(4-(дифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и 3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) <math>\delta</math>: 9,77 (s, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,18-6,77 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 4,64 (t, 2H), 4,44-4,25 (m, 1H), 3,62-3,39 (m, 1H), 3,24 (t, 2H), 3,14 (t, 1H), 2,59 (s, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 402,2 <math>[\text{M}-\text{H}]^-</math></p>
214	 <p>Исходные вещества: 5-(4-(дифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-<i>d</i>3) <math>\delta</math>: 8,14 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,9-6,55 (m, 2H), 4,68 (t, 2H), 4,24 (dd, 1H), 3,29 (t, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,4-2,21 (m, 4H). ЖХМС: <math>m/z</math> 401,2 <math>[\text{M}-\text{H}]^-</math></p>

215	 <p>Исходные вещества: 5-(4-(дифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин HCl и (R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,91 (s, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,23-6,73 (m, 4H), 4,64 (t, 2H), 4,49–4,30 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,35-2,17 (m, 4H). ЖХМС: <i>m/z</i> 403,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
216	 <p>Исходные вещества: 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензофуран-7-амин и (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,49 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,43 (dd, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,23 (t, 1H), 2,65 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 421,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
217	 <p>Исходные вещества: 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензофуран-7-амин и (R)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,49 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,44 (t, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,23 (t, 1H), 2,65 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 421,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
218	 <p>Исходные вещества: 1-метил-6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин и (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,27 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,31-8,20 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,60-4,47 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H). ЖХМС: <i>m/z</i> 435,2 [M+H]<sup>+</sup></p>

219	 <p>Исходные вещества: 1-метил-6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин и (R)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,27 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,31-8,20 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,60-4,47 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H). ЖХМС: m/z 435,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
220	 <p>Исходные вещества: 4-фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилин и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,68 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,29-2,14 (m, 3H), 1,97-1,79 (m, 1H). ЖХМС: m/z 428,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
221	 <p>Исходные вещества: 4-фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилин и (R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,68 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,31-2,13 (m, 3H), 1,93-1,78 (m, 1H). ЖХМС: m/z 428,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
222	 <p>Исходное вещество: 5-(3,4-дихлорфенокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки Колоночная хроматография.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 1,86 - 1,92 (1 H, m), 2,15 - 2,31 (3 H, m), 2,64 (3 H, s), 3,87 (3 H, s), 4,47 (1 H, m), 6,89 (1 H, m), 6,93 (1 H, m), 7,12 (1 H, d), 7,19 (1 H, d), 7,59 (1 H, d), 7,84 (1 H, d), 9,64 (1 H, s). ЖХМС: m/z 409,0 [M+H]<sup>+</sup></p>

223	 <p>Исходное вещество: 5-(3-хлор-4-фторфенокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки Колоночная хроматография. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 1,86-1,92 (1H, m), 2,15-2,31 (3, m), 2,64 (3 H, s), 3,86 (3H, s), 4,46 (1H, m), 6,84 (1H, m), 6,95 (1 H, m), 7,10 (1H, d), 7,16 (1H, m), 7,40 (1H, t), 7,82 (1H, d), 9,62 (1H, s). ЖХМС: м/з 393,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
-----	--	---

**Пример 2.** N-(5-(3,4-Дифторфенокси)-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 224)



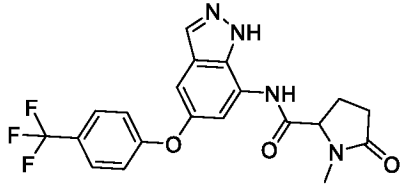
5 К раствору 5-(3,4-дифторфенокси)-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)анилина (0,122 г, 1 экв., 422 мкмоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляют 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновую кислоту (72,5 мг, 1,2 экв., 506 мкмоль) и DIPEA (218 мг, 294 мкл, 4 экв., 1,69 ммоль). Затем добавляют HATU (321 мг, 2 экв., 844 мкмоль) и смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Добавляют N-(хлор(диметиламино)метил)-N-

10 метилметанаминий гексафторфосфат (V) (237 мг, 2 экв., 844 мкмоль) и 1-метил-1H-имидазол (208 мг, 202 мкл, 6 экв., 2,53 ммоль) и смесь перемешивают в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме, разбавляют EtOAc (10 мл), промывают NaHSO<sub>4</sub> (2 мл, 10%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 мл, 10%) и водой (2 мл) с последующей сушкой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. EtOAc выпаривают. Остаток очищают методом ВЭЖХ (2-10 мин. 0-55% MeCN, скорость

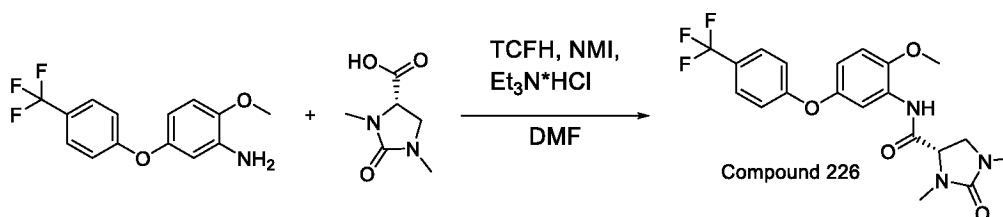
15 потока: 30 мл/мин.) с получением указанного в заголовке соединения (0,0242 г, 58,4 мкмоль, 13,8%, чистота 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,89 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,01 – 7,89 (m, 2H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 9,1, 3,9 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,38 – 2,21 (m, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 1H). ЖХМС: м/з 415,0 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Следующие соединения получают в соответствии с методикой, описанной для соединения 224. Код соединения, структура, исходные вещества, метод очистки и данные о характеристиках указаны в таблице.



№	Структура и исходное вещество	Метод очистки и данные о характеристиках
225	 <p>Исходные вещества: 5-(4-(трифторметил)фенокси)-1H-индазол-7-амин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8,10 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,43-7,28 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,49-4,37 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,63-2,34 (m, 3H), 2,29-2,18 (m, 1H). ЖХМС: м/з 419,0 [M+H]<sup>+</sup></p>

**Пример 3.** (S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 226)

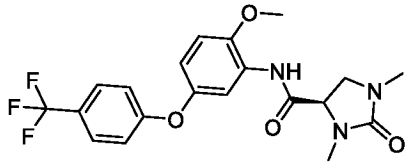


5 2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин (0,07 г, 1 экв., 0,25 ммоль), (S)-1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновую кислоту (39 мг, 1 экв., 0,25 ммоль) и триэтиламингидрохлорид (34 мг, 1 экв., 0,25 ммоль) растворяют в DMF (3 мл) при перемешивании в течение 10 мин. Затем добавляют 1-метил-1H-имидазол (0,1 г, 99 мкл, 5 экв., 1,2 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин. Затем добавляют N-

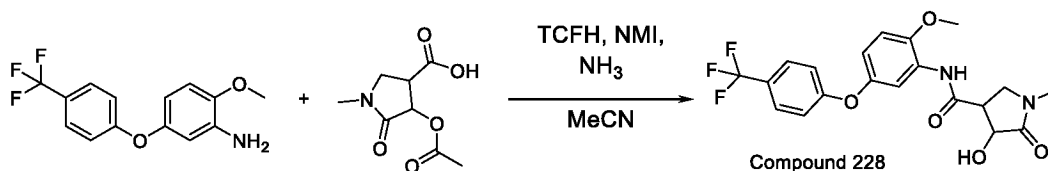
10 (хлор(диметиламино)метил)-N-метилметанаминий гексафторфосфат (V) (76 мг, 1.1 экв., 0,27 ммоль) одной порцией и перемешивают при 20°C в течение 10 ч. Смесь фильтруют, фильтрат очищают методом ВЭЖХ (метод А) с получением указанного в заголовке соединения (0,0314 г, 74,2 мкмоль, 30%, чистота 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,57 (s, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,00-6,88 (m,

15 1H), 4,40-4,26 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (t, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,64 (d, 6H). ЖХМС: м/з 424,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие соединения получают в соответствии с методикой, описанной для соединения 226. Код соединения, структура, исходные вещества, метод очистки и данные о характеристиках указаны в таблице.

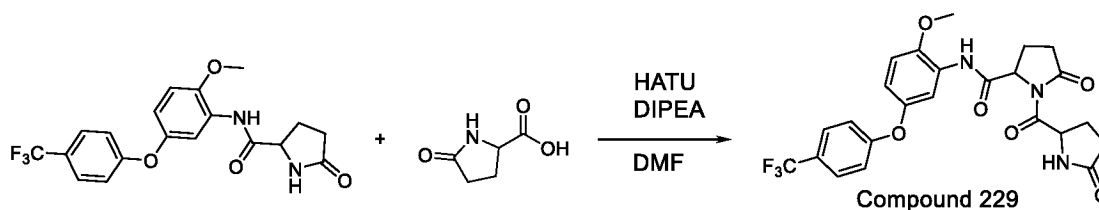
No	Структура и исходное вещество	Метод очистки и данные о характеристиках
227	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и литий (R)-1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксилат</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,58 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,93 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (t, 1H), 3,19 (dd, 1H), 2,64 (d, 6H). ЖХМС: m/z 424,2 [M+H]<sup>+</sup></p>

**Пример 4.** 4-Гидрокси-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-3-карбоксамид (Соединение 228)



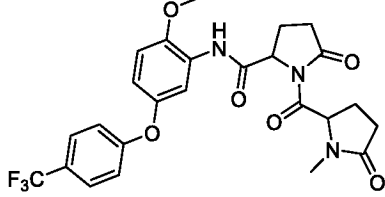
5 2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин (100 мг, 1 экв., 353 мкмоль), 4-ацетокси-1-метил-5-оксопирролидин-3-карбоновую кислоту (92,3 мг, 1,3 экв., 459 мкмоль) и 1-метил-1H-имидазол (174 мг, 169 мкл, 6 экв., 2,12 ммоль) растворяют в ацетонитриле (2 мл) с последующим перемешиванием смеси при 22°C в течение 10 мин. Затем добавляют N-(хлор(диметиламино)метил)-N-метилметанаминий гексафторфосфат (V) (198 мг, 2 экв., 706 мкмоль). Смесь перемешивают при 22°C в течение 16 ч. Добавляют 4-ацетокси-1-метил-5-оксопирролидин-3-карбоновую кислоту (92,3 мг, 1,3 экв., 459 мкмоль) и N-(хлор(диметиламино)метил)-N-метилметанаминий гексафторфосфат (V) (198 мг, 2 экв., 706 мкмоль) добавляют в смесь с последующим перемешиванием при 22°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют и добавляют аммиак (60,1 мг, 10 экв., 3,53 ммоль) в растворе метанола. Реакционную массу перемешивают при 22°C в течение 16 ч. Раствор очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (метод очистки А) с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 0,01 ммоль, 3%, чистота 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ: 8,03-8,00 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,85 (m, 1H), 4,54 (dd, 1H), 3,93 (d, 3H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,88 (s, 3H). ЖХМС: m/z 425,1 [M+H]<sup>+</sup>.

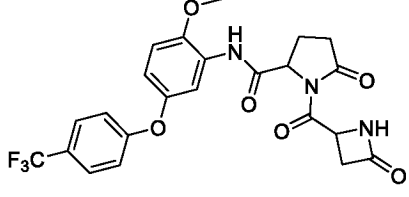
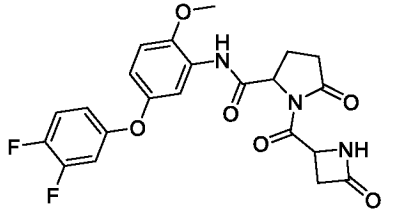
**Пример 5.** N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксо-1-(5-оксопирролидин-2-карбонил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 229)



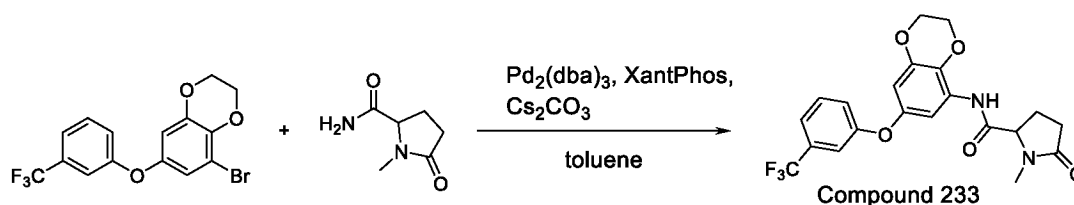
К раствору N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0,047 г, 1 экв., 0,12 ммоль) в DMF (2 мл) добавляют 5-оксопирролидин-2-карбоновую кислоту (15 мг, 1 экв., 0,12 ммоль) и диизопропилэтиламин (46 мг, 62 мкл, 3 экв., 0,36 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. и добавляют HATU (68 мг, 1,5 экв., 0,18 ммоль) одной порцией. Полученный раствор перемешивают при КТ в течение 10 ч. Смесь концентрируют в вакууме, разбавляют этилацетатом (10 мл), промывают NaHSO<sub>4</sub> (2 мл, 10%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 мл, 10%) и водой (2 мл) с последующей сушкой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Этилацетат выпаривают, остаток очищают по методу А с получением указанного в заголовке соединения (0,0117 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,78 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,90 (dd, 1H), 5,16-5,07 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,70-2,56 (m, 1H), 2,46-2,30 (m, 3H), 2,05-1,89 (m, 4H). ЖХМС: *m/z* 506,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие соединения получают в соответствии с методикой, описанной для соединения 229. Код соединения, структура, исходные вещества, метод очистки и данные о характеристиках указаны в таблице.

No	Структура и исходное вещество	Метод очистки и данные о характеристиках
230	 <p>Исходные вещества: N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки С.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-<i>d</i><sub>3</sub>) δ: 8,64 (d, 1H), 8,06-7,97 (m, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,12-7,03 (m, 3H), 6,92-6,81 (m, 1H), 5,19 (td, 1H), 4,93 (dd, 1H), 3,95 (d, 3H), 2,78-2,69 (m, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 4H).</p> <p>ЖХМС: <i>m/z</i> 520,2 [M+H]<sup>+</sup></p>

231	 <p>Исходные вещества: N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид и 4-оксоазетидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-<math>d_3</math>) <math>\delta</math>: 8,63 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,09 (d, 3H), 6,88 (dd, 1H), 6,67-6,60 (m, 1H), 4,98-4,80 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,39-3,31 (m, 1H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,63-2,38 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 493,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
232	 <p>Исходные вещества: N-(5-(3,4-дифторфенокси)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид и 4-оксоазетидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-<math>d_3</math>) <math>\delta</math>: 8,61 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,30-7,18 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,85-6,74 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,96-4,85 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,43-3,32 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,79-2,63 (m, 1H), 2,58-2,40 (m, 3H). ЖХМС: <math>m/z</math> 458,0 <math>[\text{M}-\text{H}]^-</math></p>

**Пример 6.** 1-Метил-5-оксо-N-(7-(3-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 233)



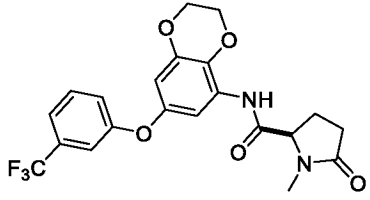
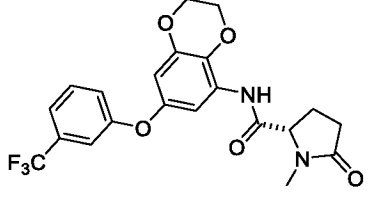
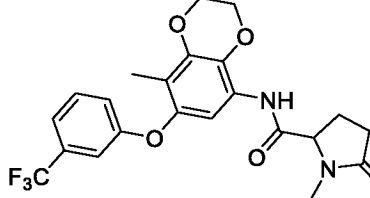
5 К смеси 5-бром-7-(3-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (217,2 мг, 1 экв., 579,0 мкмоль) добавляют 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (123,5 мг, 1,5 экв., 868,5 мкмоль) и карбонат цезия (565,9 мг, 3 экв., 1,737 ммоль) в толуоле (4 мл) в среде аргона  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26,51 мг, 0,05 экв., 28,95 мкмоль), а также 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (50,25 мг, 0,15 экв., 86,85 мкмоль), затем

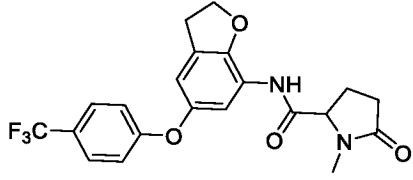
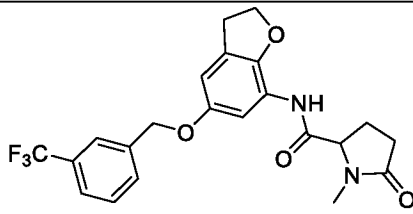
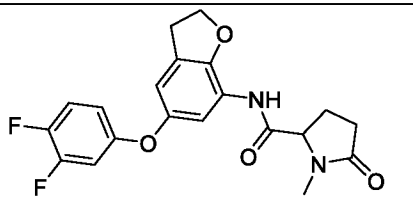
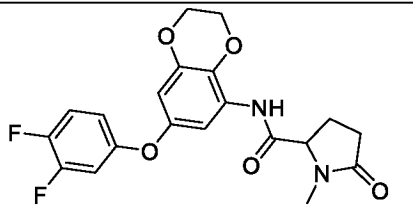
10 смесь нагревают при  $110^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. После охлаждения до КТ смесь концентрируют и остаток очищают по методу А с получением указанного в заголовке

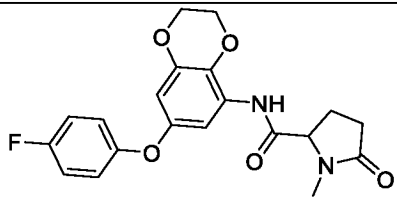
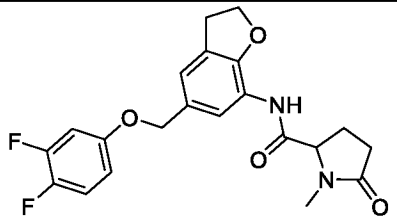
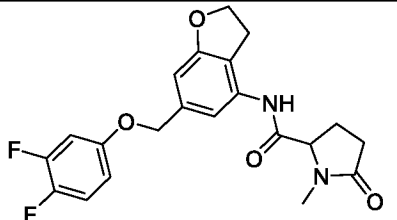
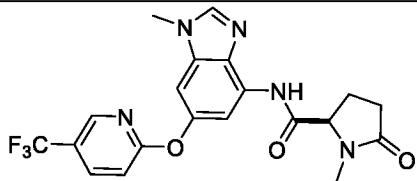
соединения (0,0286 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 9,68 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,35-4,27 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,27-2,12 (m, 3H), 1,89-1,82 (m, 1H). ЖХМС:  $m/z$  437,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

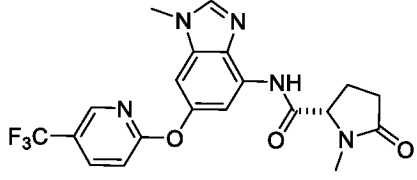
Следующие соединения получают в соответствии с процедурой, описанной для

- 5 Соединения 233. Код соединения, структура, исходные вещества, метод очистки и данные о характеристиках указаны в таблице.

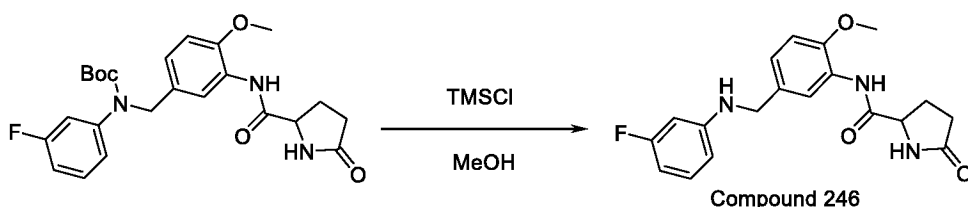
No	Структура и исходное вещество	Метод очистки и данные о характеристиках
234	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксо-N-(7-(3-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (рацемический)</p>	<p>Метод очистки А, затем по методу G.            Время выдерживания 10,09 мин.  <math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,68 (s, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,31 (d, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,30-2,11 (m, 3H), 1,92-1,80 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 437,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
235	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксо-N-(7-(3-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (рацемическая)</p>	<p>Метод очистки А, затем по методу G.            Время выдерживания 27,41 мин.  <math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,68 (s, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,31 (d, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,30-2,11 (m, 3H), 1,92-1,80 (m, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 437,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
236	 <p>Исходное вещество: 8-бром-5-метил-6-(3-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>Метод очистки А. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 9,64 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,39-4,28 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,30-2,13 (m, 3H), 1,93</p>

	(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксине и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид	(d, 3H), 1,91-1,83 (m, 1H). ЖХМС: m/z 451,4 [M+H] <sup>+</sup>
237	 <p>Исходное вещество: 7-бром-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,94 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 4,65 (t, 2H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,25 (t, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,29-2,15 (m, 3H), 1,93-1,81 (m, 1H). ЖХМС: m/z 421,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
238	 <p>Исходное вещество: 7-бром-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)-2,3-дигидробензофуран и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>Метод очистки С.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,77 (s, 1H), 7,81-7,60 (m, 4H), 7,50-7,45 (m, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,19 (t, 2H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,34-2,18 (m, 3H), 1,91-1,84 (m, 1H). ЖХМС: m/z 435,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
239	 <p>Исходное вещество: 7-бром-5-(3,4-дифторфенокси)-2,3-дигидробензофуран и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>Метод очистки А. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-<i>d</i><sub>3</sub>) δ: 8,13 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,31-7,20 (m, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,83-6,74 (m, 2H), 4,68 (t, 2H), 4,24 (dd, 1H), 3,28 (t, 2H), 2,44-2,23 (m, 3H). ЖХМС: m/z 389,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
240	 <p>Исходное вещество: 5-бром-7-(3,4-дифторфенокси)-2,3-</p>	<p>Метод очистки А. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,67 (s, 1H), 7,48-7,32 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,37-4,26 (m, 4H), 2,64 (d, 3H), 2,31-2,15 (m, 3H), 1,92-1,79 (m, 1H). ЖХМС: m/z 405,2 [M+H]<sup>+</sup></p>

	дигидробензо[b][1,4]диоксин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид	
241	 <p>Исходное вещество: 5-бром-7-(4-фторфенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,63 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,05-6,93 (m, 2H), 6,35 (d, 1H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,34-4,24 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,33-2,12 (m, 3H), 1,94-1,80 (m, 1H). ЖХМС: м/з 387,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
242	 <p>Исходное вещество: 7-бром-5-((3,4-дифторфенокси)метил)-2,3-дигидробензофуран и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,79 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,39-7,28 (m, 1H), 7,18-7,06 (m, 2H), 6,85-6,73 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,62 (t, 2H), 4,43-4,34 (m, 1H), 3,23 (t, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,34-2,17 (m, 3H), 1,95-1,79 (m, 1H). ЖХМС: м/з 403,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
243	 <p>Исходное вещество: 6-((3,4-дифторфенокси)метил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил трифторметансульфонат и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,84 (s, 1H), 7,32 (q, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,09 (t, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,31-2,15 (m, 3H), 1,97-1,81 (m, 1H). ЖХМС: м/з 403,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
244		<p>Метод очистки А, затем по методу I.</p> <p>Время выдерживания 16,32 мин.</p>

	<p>Исходное вещество: 4-бром-1-метил-6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ: 10,43 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,60 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,31–2,17 (m, 3H), 1,93–1,87 (m, 1H). ЖХМС: m/z 434,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
245	 <p>Исходное вещество: 4-бром-1-метил-6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>Метод очистки А, затем по методу I. Время выдерживания 18,97 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ: 10,43 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,60 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,31–2,17 (m, 3H), 1,93–1,87 (m, 1H). ЖХМС: m/z 434,0 [M+H]<sup>+</sup></p>

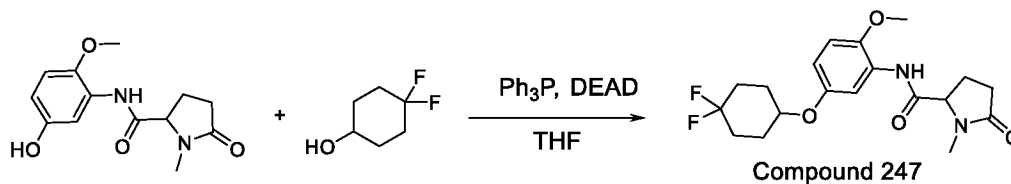
**Пример 7.** N-(5-(((3-Фторфенил)амино)метил)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 246)



- 5 Хлортриметилсилан (210 мг, 245 мкл, 5 экв., 1,93 ммоль) медленно добавляют к метанолу (5 мл) при 0°C и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. К полученному раствору добавляют трет-бутил (3-фторфенил)(4-метокси-3-(5-оксопирролидин-2-карбоксамидо)бензил)карбамат (300 мг, 58,89%, 1 экв., 386 мкмоль) и перемешивают при КТ в течение 18 ч. Смесь обрабатывают водным раствором NaHCO<sub>3</sub>
- 10 (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические фазы промывают солевым раствором (2x15 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют и остаток очищают методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода-ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения (0,0201 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400
- 15 (dd, 1H), 6,32-6,18 (m, 2H), 4,34 (dd, 1H), 4,16 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,28-2,02 (m, 2H), 2,03-1,85 (m, 1H). ЖХМС: m/z 358,2 [M+H]<sup>+</sup>.



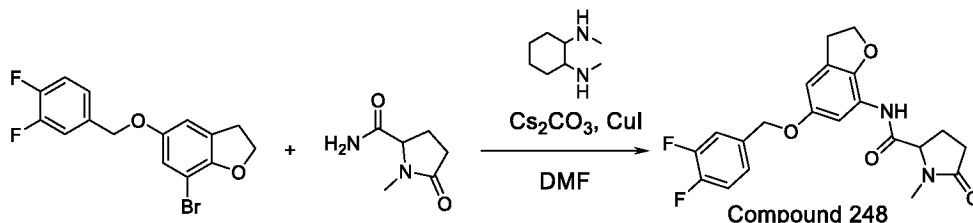
**Пример 8.** N-(5-((4,4-Дифторциклогексил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 247)



N-(5-гидрокси-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид

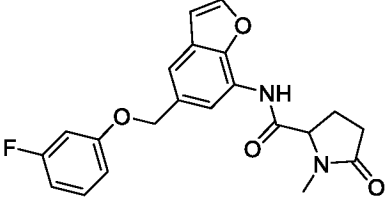
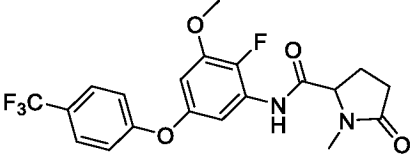
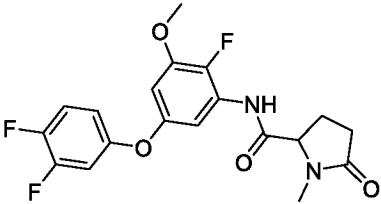
5 (0,0667 г, 1 экв., 252 мкмоль), трифенилфосфин (86,1 мг, 1,3 экв., 328 мкмоль) и DEAD (54,9 мг, 49,5 мкл, 1,25 экв., 315 мкмоль) растворяют в THF (5,5 мл). Смесь перемешивают при КТ в течение 30 мин. К смеси при КТ добавляют 4,4-дифторциклогексан-1-ол (48,1 мг, 1,4 экв., 353 мкмоль) и перемешивают в течение 58 ч. Смесь очищают колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке  
10 соединения (0,0032 г, 7,9 мкмоль, 3,1%, чистота 95%). Метод очистки С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ: 7,75 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,59-2,47 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,19-2,04 (m, 3H), 1,99-1,84 (m, 6H). ЖХМС: м/з 383,2 [M+H]<sup>+</sup>.

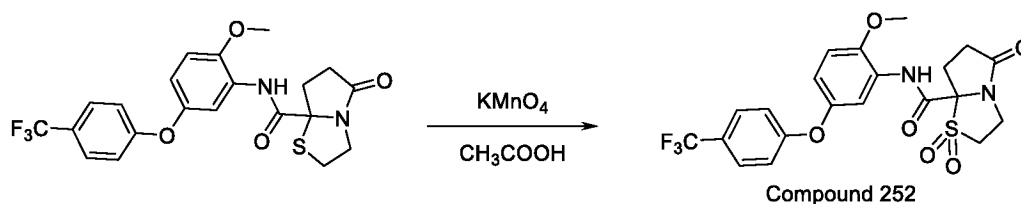
**Пример 9.** N-(5-((3,4-Дифторбензил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 248)



7-Бром-5-((3,4-дифторбензил)окси)-2,3-дигидробензофуран (0,100 г, 1 экв., 293 мкмоль), 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (50,0 мг, 1,2 экв., 352 мкмоль), карбонат цезия (95,5 мг, 1 экв., 293 мкмоль), иодид меди (I) (16,7 мг, 0,3 экв., 87,9 мкмоль)  
20 и N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (25,0 мг, 0,6 экв., 176 мкмоль) смешивают в N,N-диметилформамиде (2 мл). Смесь нагревают при 100°C в атмосфере аргона в течение 12 ч. Затем N,N-диметилформамид выпаривают, остаток разбавляют EtOAc (10 мл), промывают водой (2x2 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Образец реакционной смеси анализируют методом ЖХМС. Остаток очищают по методу А с  
25 получением указанного в заголовке соединения (0,0035 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-*d*<sub>3</sub>) δ: 8,03 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,61 (t, 2H), 4,23 (dd, 1H), 3,24 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,45-2,24 (m, 3H). ЖХМС: м/з 403,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие соединения получают в соответствии с методикой, описанной для Соединения 248. Номер соединения, структура, исходные вещества, метод очистки и данные о характеристиках указаны в таблице.

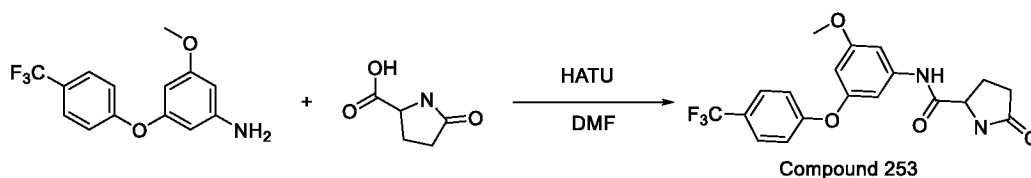
No	Структура и исходное вещество	Метод очистки и данные о характеристиках
249	 <p>Исходное вещество: 7-бром-5-((3-фторфенокси)метил)бензофуран и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>Метод очистки В.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 10,45 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,95-6,83 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,51-4,42 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,38-2,20 (m, 3H), 2,03-1,79 (m, 1H). ЖХМС: м/з 383,0 [M+H]<sup>+</sup></p>
250	 <p>Исходное вещество: 2-фтор-1-йод-3-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)бензол и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>Метод очистки А. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 9,77 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,01 (d, 3H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,14-2,01 (m, 3H), 1,49-1,40 (m, 1H). ЖХМС: м/з 427,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
251	 <p>Исходное вещество: 5-(3,4-дифторфенокси)-2-фтор-1-йод-3-метоксибензол и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 7,51-7,36 (m, 1H), 7,27-7,08 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 4,44-4,29 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 3H), 1,94-1,82 (m, 1H). ЖХМС: м/з 395,0 [M+H]<sup>+</sup></p>



N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-

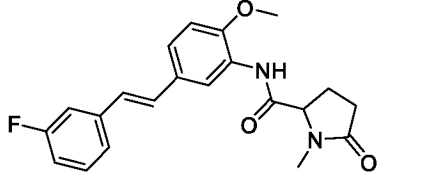
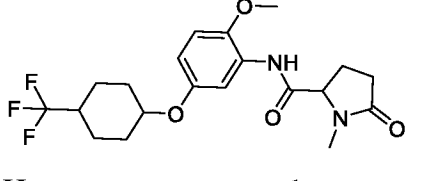
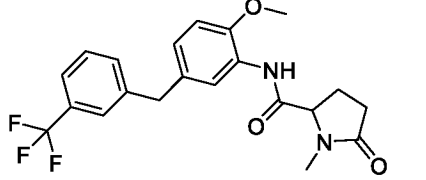
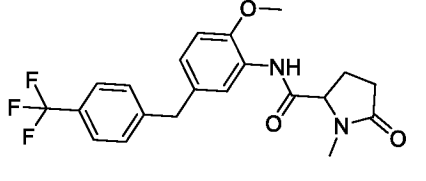
оксотетрагидропирроло[2,1-*b*]тиазол-7а(5Н)-карбоксамид (100 мг, 1 экв., 221 мкмоль) растворяют в уксусной кислоте (3 мл) и добавляют перманганат калия (55,9 мг, экв., 354 мкмоль) при КТ. Смесь перемешивают при КТ в течение 24 ч. Смесь выливают в насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (30 мл) с последующей экстракцией этилацетатом (3x30 мл). Объединенные органические фазы промывают солевым раствором (2x30 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют и остаток очищают по методу очистки А с получением указанного в заголовке соединения (0,0079 г). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-*d*<sub>3</sub>) δ: 8,77 (s, 1Н), 7,99 (d, 1Н), 7,70 (d, 2Н), 7,15-7,05 (m, 3Н), 6,96 (dd, 1Н), 4,52-4,38 (m, 1Н), 3,95 (s, 3Н), 3,73-3,64 (m, 1Н), 3,45-3,26 (m, 2Н), 2,87-2,66 (m, 3Н), 2,57-2,42 (m, 1Н). ЖХМС: *m/z* 485,2 [M+H]<sup>+</sup>.

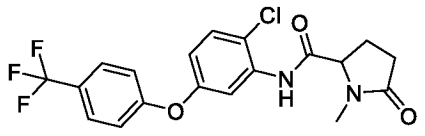
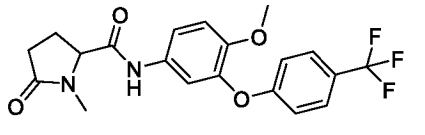
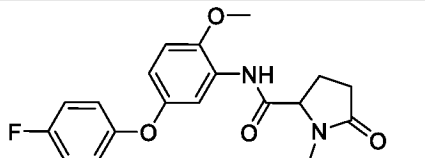
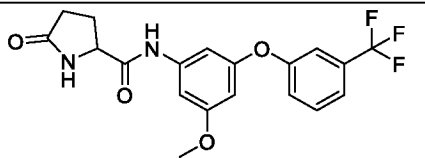
**Пример 11.** N-(3-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 253)

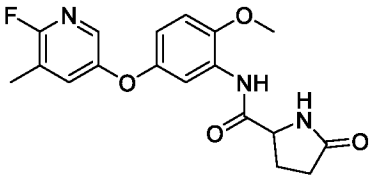
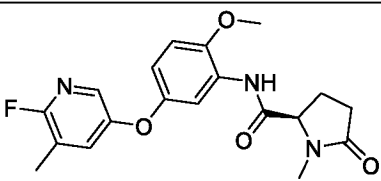
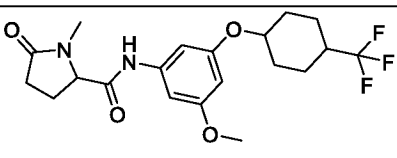
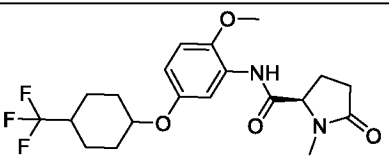


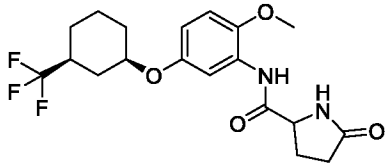
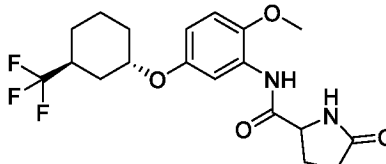
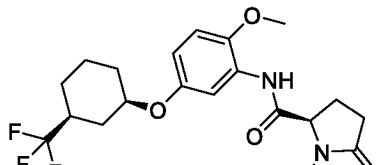
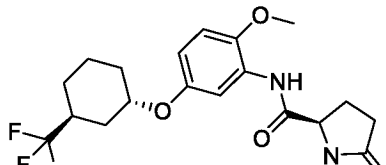
К раствору 5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (51,1 мг, 0,40 ммоль), 3-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилина (112 мг, 0,40 ммоль), HATU (226 мг, 0,60 ммоль) и сухого DMF (2 мл) добавляют DIPEA (0,34 мл, 2,0 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасят водой (10 мл) с последующей экстракцией этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывают водой, сушат, выпаривают и затем очищают обращенно-фазовой хроматографией с получением 0,074 г указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,93-2,00 (m, 1Н), 2,08-2,22 (m, 2Н), 2,28-2,36 (m, 1Н), 3,75 (s, 3Н), 4,14 (dd, 1Н), 6,48 (t, 1Н), 6,97 (t, 1Н), 7,15-7,21 (m, 3Н), 7,76 (d, 2Н), 7,86 (s, 1Н), 10,14 (s, 1Н). ЖХМС: *m/z* 395,2 [M+H]<sup>+</sup>.

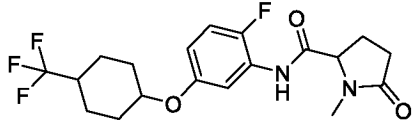
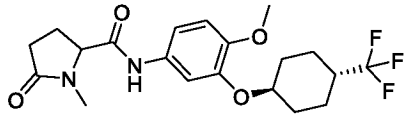
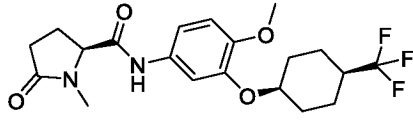
Следующие соединения получают в соответствии с методикой, описанной для Соединения 253. Номер соединения, структура, исходные вещества, метод очистки и данные о характеристиках указаны в таблице.

№	Структура и исходное вещество	Метод очистки и данные о характеристиках
254	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и (E)-5-(3-фторстирил)-2-метоксианилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 МГц) δ: 9,55 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,4-7,5 (m, 4H), 7,28 (d, 1H), 7,0-7,1 (m, 3H), 4,45 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,2-2,4 (m, 3H), 1,9-2,0 (m, 1H). ЖХМС: м/з 369,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
255	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 2-метокси-5-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)анилин</p>	<p>Метод очистки А. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ: 1,21-1,49 (m, 4H), 1,80 (br s, 1H), 1,98-2,26 (m, 6H), 2,38-2,66 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,70-3,93 (m, 3H), 4,01-4,26 (m, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 8,02-8,10 (m, 2H). ЖХМС: м/з 414,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
256	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 2-метокси-5-(3-(трифторметил)бензил)анилин</p>	<p>Метод очистки А. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,85-1,93 (m, 1H), 2,16-2,33 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,33 (s, 6H), 3,79-3,85 (m, 3H), 3,96 (s, 2H), 4,39-4,47 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 9,45 (s, 1H). ЖХМС: м/з 407,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
257	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 2-</p>	<p>Метод очистки А. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ: 2,09-2,22 (m, 1H), 2,38-2,64 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,79-4,00 (m, 5H), 4,03-4,17 (m, 1H), 6,78-6,92 (m, 2H), 7,34-7,48 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 8,26 (d, 1H). ЖХМС: м/з 407,3 [M+H]<sup>+</sup></p>

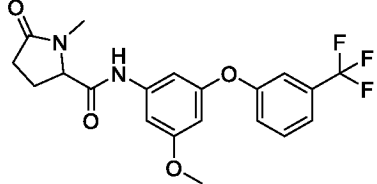
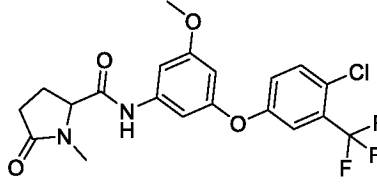
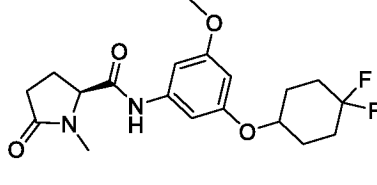
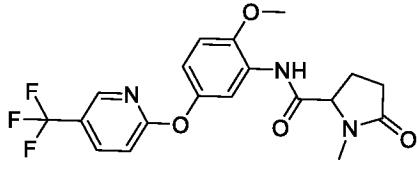
	метокси-5-(4-(трифторметил)бензил)анилин	
258	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 2-хлор-5-(4-(трифторметил)фенокс)анилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ: 2,10-2,23 (m, 1H), 2,38-2,66 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,09-4,18 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,19 (d, 1H). ЖХМС: m/z 413,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
259	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 4-метокси-3-(4-(трифторметил)фенокс)анилин</p>	<p>Метод очистки А. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ: 2,10-2,17 (m, 1H), 2,37-2,60 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,09 (dd, 1H), 6,94-7,03 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,48-7,61 (m, 2H), 7,69 (br s, 1H). ЖХМС: m/z 409,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
260	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 5-(4-фторфенокс)-2-метоксианилин</p>	<p>Метод очистки А. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 1,82-1,94 (m, 1H), 2,14-2,34 (m, 3H), 2,52-2,69 (m, 3H), 3,80-3,87 (m, 3H), 4,42-4,51 (m, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,92-7,04 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,19 (t, 2H), 7,80 (d, 1H), 9,61 (s, 1H). ЖХМС: m/z 359,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
261	 <p>Исходное вещество: 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 3-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокс)анилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 1,93-1,99 (m, 1H), 2,07-2,22 (m, 2H), 2,28-2,35 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,13 (dd, 1H), 6,44 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,53 (d,</p>

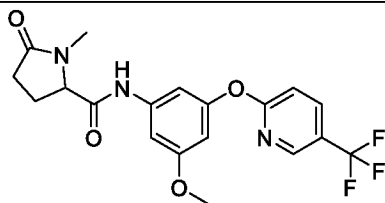
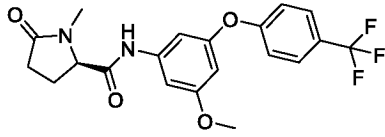
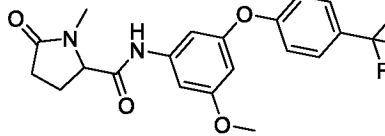
	(трифторметил)фенокси)анилин	1H), 7,65 (t, 1H), 7,85 (s, 1H), 10,12 (s, 1H). ЖХМС: m/z 395,2 [M+H] <sup>+</sup>
262	 <p>Исходное вещество: 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 5-((6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)окси)-2-метоксианилин</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1,95 (ddt, 1H), 2,07-2,22 (m, 5H), 2,27-2,36 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,38 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,32 (s, 1H). ЖХМС: m/z 374,2 [M+H] <sup>+</sup>
263	 <p>Исходное вещество: (2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 5-((6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)окси)-2-метоксианилин</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1,85-1,92 (m, 1H), 2,16-2,32 (m, 6H), 2,64 (s, 3H), 3,32 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 4,47 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,84 (d, 1H), 9,61 (s, 1H). ЖХМС: m/z 374,1 [M+H] <sup>+</sup>
264	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 3-метокси-5-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)анилин</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1,36-1,49 (m, 4H), 1,87-1,95 (m, 3H), 2,08-2,16 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,17-4,28 (m, 2H), 6,27 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 10,13 (s, 1H). ЖХМС: m/z 415,2 [M+H] <sup>+</sup>
265	 <p>Исходное вещество: (2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 2-</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1,34-1,46 (m, 3H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,86-2,00 (m, 3H), 2,10 (br d, 1H), 2,19-2,37 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 3,79-3,81 (m, 3H), 4,11-4,18 (m, 1H), 4,43-4,50 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,94-

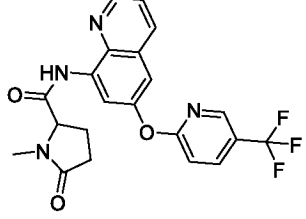
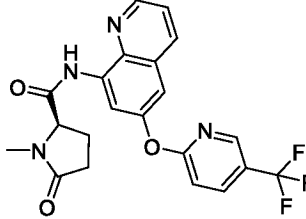
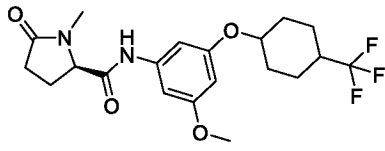
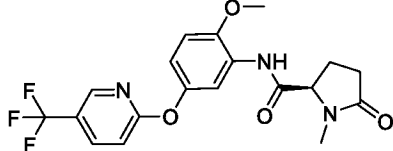
	метокси-5-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)анилин	6,98 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 9,43-9,49 (m, 1H). ЖХМС: m/z 415,2 [M+H] <sup>+</sup>
266	 <p>Исходное вещество: 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 2-метокси-5-((3-(трифторметил)циклогексил)окси)анилин</p>	Метод очистки В. <sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1,16-1,30 (m, 3H), 1,35-1,44 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,93-1,99 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 2H), 2,29-2,37 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,19 (tt, 1H), 4,36 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 9,17 (s, 1H). ЖХМС: m/z 401,2 [M+H] <sup>+</sup>
267	 <p>Исходное вещество: 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 2-метокси-5-((3-(трифторметил)циклогексил)окси)анилин</p>	Метод очистки В. <sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1,23-1,36 (m, 1H), 1,43-1,50 (m, 1H), 1,52-1,67 (m, 3H), 1,85-1,90 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 1H), 2,03-2,15 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 1H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,36 (dd, 1H), 4,62 (br s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 9,19 (s, 1H). ЖХМС: m/z 401,2 [M+H] <sup>+</sup>
268	 <p>Исходное вещество: (2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 2-метокси-5-((3-(трифторметил)циклогексил)окси)анилин</p>	Метод очистки В. <sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1,15-1,29 (m, 3H), 1,35-1,44 (m, 1H), 1,78-1,92 (m, 3H), 2,05 (br d, 1H), 2,16-2,33 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,17-4,23 (m, 1H), 4,42-4,46 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 9,46 (s, 1H). ЖХМС: m/z 415,2 [M+H] <sup>+</sup>
269		Метод очистки В. <sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1,21-1,36 (m, 1H), 1,42-1,50 (m, 1H), 1,53-1,67 (m, 3H), 1,86-1,94 (m, 3H), 2,06 (br d, 1H), 2,18-2,35 (m, 3H),

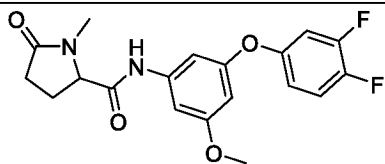
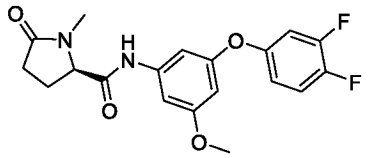
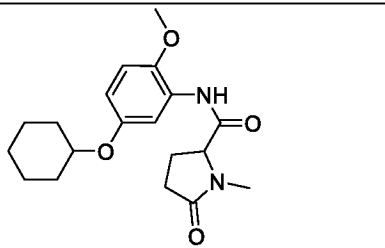
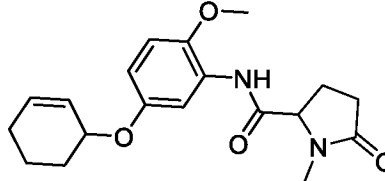
	Исходное вещество: (2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 2-метокси-5-((3-(трифторметил)циклогексил)окси)анилин	2,52-2,60 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 3,33 (s, 9H), 3,81 (s, 3H), 4,45 (dd, 1H), 4,63 (br s, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 9,49 (s, 1H). ЖХМС: m/z 415,2 [M+H] <sup>+</sup>
270	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 2-тфр-5-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)анилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 1,28-1,48 (m, 4H), 1,88-1,97 (m, 3H), 2,11 (br d, 2H), 2,20-2,39 (m, 4H), 2,67-2,70 (m, 3H) 4,20-4,26 (m, 1H), 4,36-4,41 (m, 1H), 6,77 (dt, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 10,03 (s, 1H). ЖХМС: m/z 403,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
271	 <p>Исходное вещество: (2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 4-метокси-3-(((1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)анилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 1,34-1,48 (m, 4H), 1,81-2,00 (m, 3H), 2,07-2,16 (m, 2H), 2,19-2,38 (m, 4H), 2,66-2,69 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,08-4,21 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 10,03 (s, 1H). ЖХМС: m/z 415,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
272	 <p>Исходное вещество: (2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 4-метокси-3-(((1s,4s)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)анилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 1,56-1,71 (m, 7H), 1,77-2,00 (m, 3H), 2,20-2,39 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 3,70-3,80 (m, 3H), 4,16 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 10,05 (s, 1H). ЖХМС: m/z 415,2 [M+H]<sup>+</sup></p>

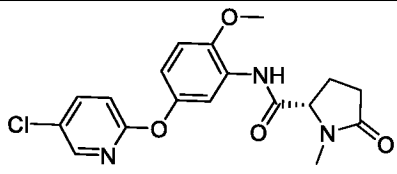
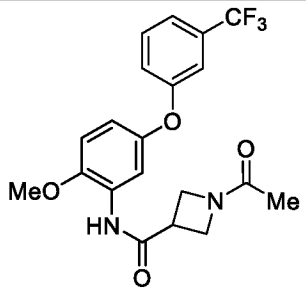


273	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 3-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 1,87-1,93 (m, 1H), 2,18-2,33 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,15-4,20 (m, 1H), 6,45 (t, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 10,30 (br s, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 409,1 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
274	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 3-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-5-метоксианилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 1,86-1,93 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,17 (dd, 1H), 6,47 (t, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 10,30 (s, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 443,1 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
275	 <p>Исходное вещество: (2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 3-((4,4-дифторциклогексил)окси)-5-метоксианилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 1,79-1,85 (m, 2H), 1,87-2,07 (m, 7H), 2,18-2,35 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,14-4,22 (m, 1H), 6,32 (t, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,94 (t, 1H), 10,16 (s, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 383,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
276	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 2-</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 1,79-1,86 (m, 1H), 2,09-2,23 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,37-4,43 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H),</p>

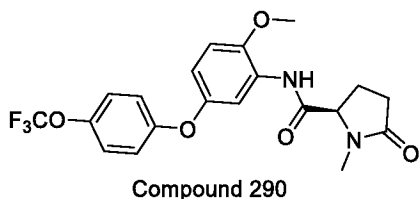
	метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилин	8,48 (dd, 1H), 9,56 (s, 1H). ЖХМС: $m/z$ 410,3 [M+H] <sup>+</sup>
277	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 3-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 1,82-1,88 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,10-4,14 (m, 1H), 6,49 (t, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,53 (dd, 1H), 10,26 (s, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 410,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
278	 <p>Исходное вещество: (2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 3-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 1,85-1,98 (m, 1H), 2,17-2,33 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,70-3,75 (m, 3H), 4,08-4,19 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,75 (d, 2H), 10,30 (s, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 409,1 [M+H]<sup>+</sup></p>
279	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 3-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 1,87-1,93 (m, 1H), 2,18-2,33 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,15-4,23 (m, 1H), 6,48 (t, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,75 (d, 2H), 10,30 (s, 1H). ЖХМС: <math>m/z</math> 409,1 [M+H]<sup>+</sup></p>

280	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)хинолин-8-амин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 1,86-2,09 (m, 1H), 2,18-2,43 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 4,69-4,72 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,40-8,44 (m, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,95 (dd, 1H), 10,60 (s, 1H). ЖХМС: м/з 431,1 [M+H]<sup>+</sup></p>
281	 <p>Исходное вещество: (2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)хинолин-8-амин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 1,86-2,46 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 4,71 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,40-8,44 (m, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,95 (dd, 1H), 10,60 (s, 1H). ЖХМС: м/з 431,1 [M+H]<sup>+</sup></p>
282	 <p>Исходное вещество: (2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 3-метокси-5-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)анилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 1,36-1,49 (m, 4H), 1,87-1,95 (m, 4H), 2,11-2,40 (m, 5H), 2,67 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,14-4,28 (m, 2H), 6,27 (t, 1H), 6,86 (d, 2H), 10,13 (s, 1H). ЖХМС: м/з 415,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
283	 <p>Исходное вещество: (2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 2-</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 1,85-1,92 (m, 1H), 2,16-2,35 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,44-4,49 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H),</p>

	метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилин	8,54-8,55 (m, 1H), 9,63 (s, 1H). ЖХМС: m/z 410,2 [M+H] <sup>+</sup>
284	 <p>Исходное вещество: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 3-(3,4-дифторфенокси)-5-метоксианилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 1,84-1,92 (m, 1H), 2,18-2,32 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,13-4,19 (m, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,91 (dtd, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,25 (ddd, 1H), 7,48 (dt, 1H), 10,25 (s, 1H). ЖХМС: m/z 377,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
285	 <p>Исходное вещество: (2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 3-(3,4-дифторфенокси)-5-метоксианилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 1,84-1,97 (m, 1H), 2,16-2,33 (m, 3H), 2,61-2,69 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,03-4,19 (m, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,25 (ddd, 1H), 7,48 (dt, 1H), 10,25 (s, 1H). ЖХМС: m/z 377,2 [M+H]<sup>+</sup></p>
286	 <p>Исходные вещества: 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота и 5-(циклогексилокси)-2-метоксианилин</p>	<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,06 (d, 1H), 8,01 (br s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 4,16 (tt, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,53-2,35 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 3H), 1,40-1,27 (m, 3H). ЖХМС: m/z 347,3 [M+H]<sup>+</sup></p>
287		<p>Метод очистки А.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ: 8,06-8,14 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,76-6,81 (m, 1H), 6,61-6,69 (m, 1H), 5,90-6,01 (m, 1H), 5,80-5,90 (m, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,81-3,88 (m,</p>

	Исходные вещества: 5-(циклогекс-2-ен-1-илокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	3H), 2,93 (s, 3H), 2,51-2,65 (m, 1H), 2,36-2,52 (m, 2H), 1,54-1,66 (m, 1H), 1,54-2,23 (m, 7H). ЖХМС: м/з 345,240 (M+H) <sup>+</sup>
288	 <p>Исходные вещества: 5-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)-2-метоксианилин и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки А. <sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,60 (br. s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,30-2,16 (m, 3H), 1,92-1,86 (m, 1H). ЖХМС: м/з 376,126 (M+H) <sup>+</sup>
289	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(3-(трифторметил)фенокс)анилин и 1-ацетилазетидин-3-карбоновая кислота</p>	Метод очистки С. <sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ: 8,22 (d, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,40 (app t, 1H), 7,29 (app dt, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,16-4,32 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,45 (tt, 1H), 1,88 (s, 3H). ЖХМС: м/з 409,159 (M+H) <sup>+</sup>

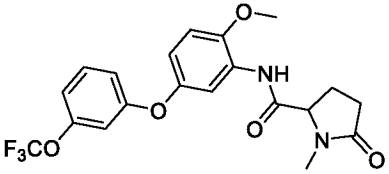
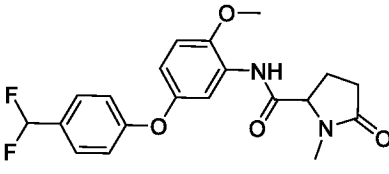
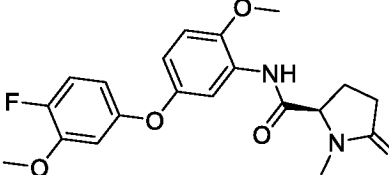
**Пример 12.** (R)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметокси)фенокс)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 290)

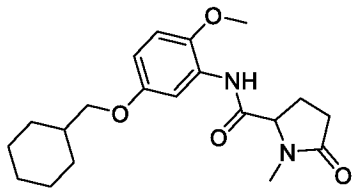
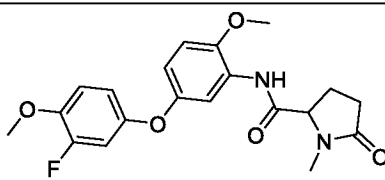
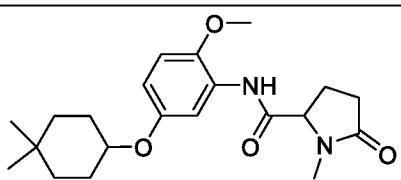
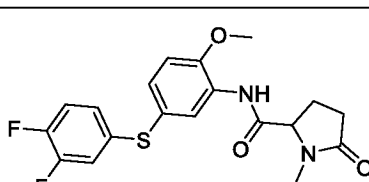


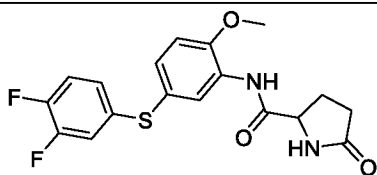
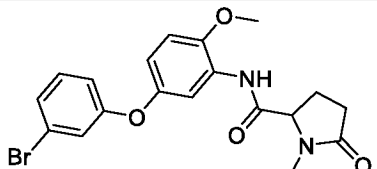
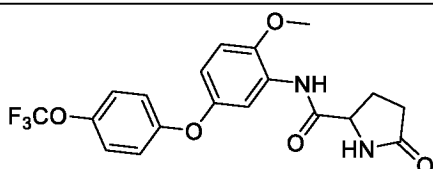
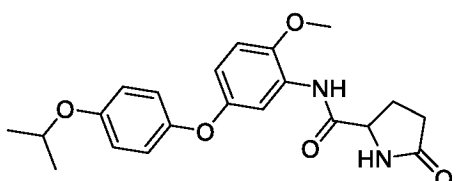
5 К смеси 2-метокси-5-(4-(трифторметокси)фенокс)анилина (0,060 г, 0,20 ммоль), (2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (0,029 г, 0,20 ммоль) и HATU (0,114 г, 0,30 ммоль) в сухом DMF (1,0 мл) добавляют DIPEA (0,174 мл, 1,00 ммоль).

Смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь разбавляют EtOAc, промывают водой и соевым раствором. Органическую фазу сушат и выпаривают. Неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией и получают 0,056 г указанного в заголовке соединения.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,17 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 6,91-6,98 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 4,07-4,14 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,37-2,63 (m, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H). ЖХМС:  $m/z$  425,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

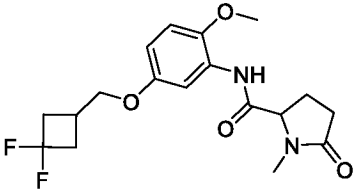
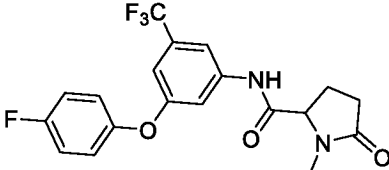
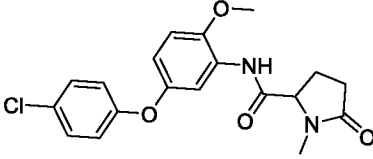
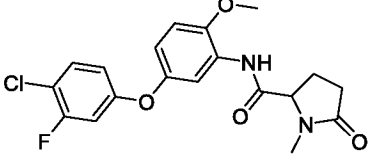
Следующие соединения получают в соответствии с методикой, описанной для соединения 290. Номер соединения, структура, исходные вещества, метод очистки и данные о характеристиках указаны в таблице.

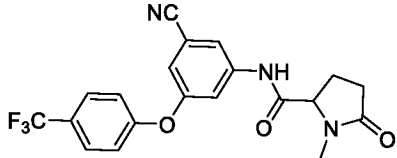
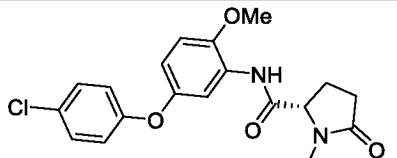
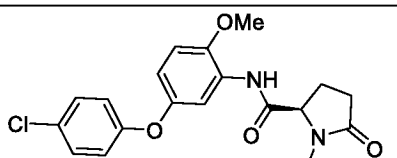
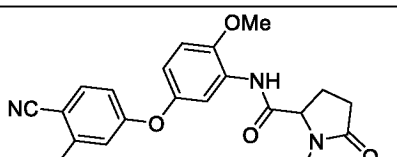
No	Структура и исходное вещество	Данные о характеристиках
291	 <p data-bbox="335 929 813 1187">Исходное вещество: 2-метокси-5-(3-(трифторметокси)фенокси)анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,19 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,85-6,92 (m, 3H), 6,77-6,82 (m, 2H), 4,08-4,14 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,37-2,63 (m, 3H), 2,11-2,20 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
292	 <p data-bbox="335 1400 813 1657">Исходное вещество: 5-(4-(дифторметил)фенокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,18 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 6,95-7,05 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,61 (t, 1H), 4,07-4,14 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,37-2,63 (m, 3H), 2,11-2,20 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 391,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
293	 <p data-bbox="335 1870 813 2038">Исходное вещество: 5-(4-фтор-3-метоксифенокси)-2-метоксианилин и (2R)-1-метил-5-</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,13 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,39-6,46 (m, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,37-2,63 (m, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 389,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

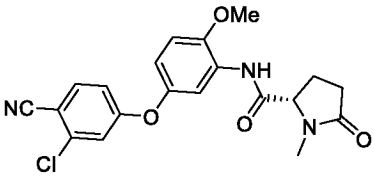
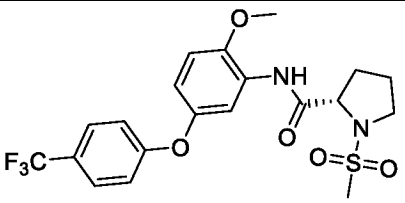
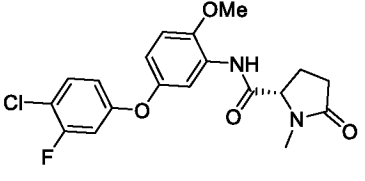
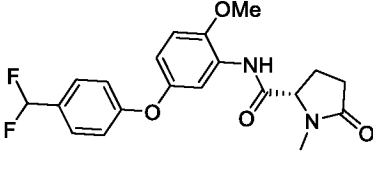
	оксопирролидин-2-карбоновая кислота	
294	 <p>Исходное вещество: 5-(циклогексилметокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,05 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (d, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,54-2,66 (m, 1H), 2,36-2,54 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 1H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,63-1,81 (m, 4H), 1,12-1,36 (m, 3H), 0,96-1,10 (m, 2H). ЖХМС: $m/z$ 361,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
295	 <p>Исходное вещество: 5-(3-фтор-4-метоксифенокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,12 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,81-6,95 (m, 2H), 6,67-6,79 (m, 3H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,36-2,64 (m, 3H), 2,10-2,21 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 389,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
296	 <p>Исходное вещество: 5-((4,4-диметилциклогексил)окси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,07 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 4,06-4,22 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,36-2,67 (m, 3H), 2,11-2,23 (m, 1H), 1,78-1,91 (m, 2H), 1,58-1,70 (m, 2H), 1,43-1,57 (m, 2H), 1,18-1,32 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). ЖХМС: $m/z$ 375,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
297	 <p>Исходное вещество: 5-((3,4-дифторфенил)тио)-2-</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,51 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,94-7,10 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,37-2,65 (m, 3H), 2,11-2,20 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 393,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

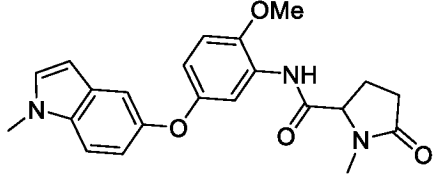
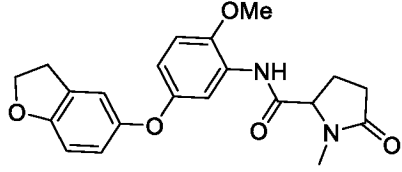
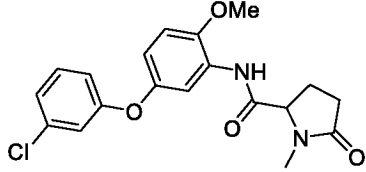
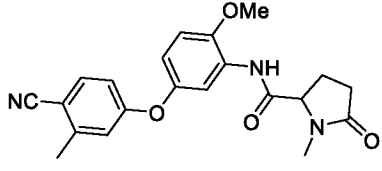
	метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	
298	 <p>Исходное вещество: 5-((3,4-дифторфенил)тио)-2-метоксианилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,51 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,92-7,10 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,30 (ddd, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,57-2,70 (m, 1H), 2,45-2,57 (m, 1H), 2,22-2,45 (m, 2H). ЖХМС: $m/z$ 379,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
299	 <p>Исходное вещество: 5-(3-бромфенокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,16 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,04-7,07 (m, 1H), 6,89-6,92 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,38-2,52 (m, 2H), 2,12-2,19 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
300	 <p>Исходное вещество: 2-метокси-5-(4-(трифторметокси)фенокси)анилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 6,91-6,96 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,29 (ddd, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,58-2,67 (m, 1H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,34-2,42 (m, 1H), 2,24-2,32 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 411,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
301	 <p>Исходное вещество: 5-(4-изопропокси)фенокси)-2-метоксианилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,30 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 6,78-6,87 (m, 3H), 6,69 (dd, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,46 (sept, 1H), 4,28 (ddd, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,44-2,56 (m, 1H), 2,33-

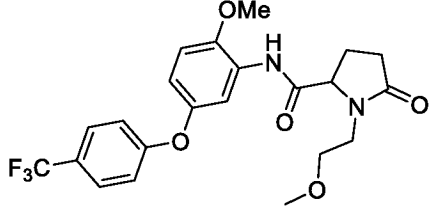
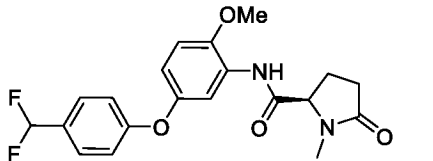
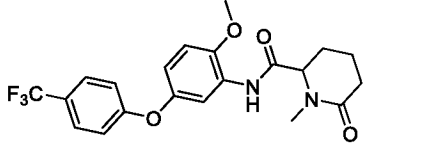
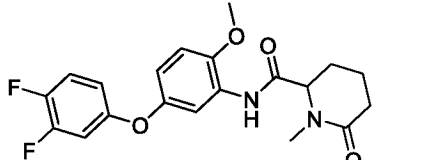


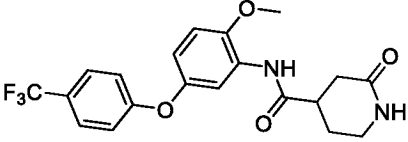
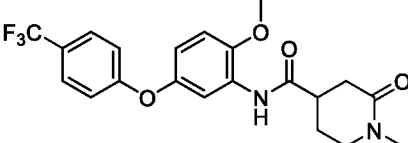
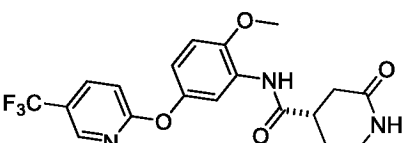
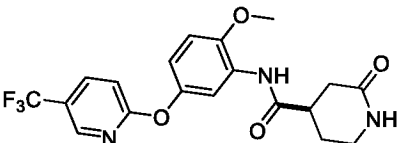
	Исходное вещество: 5-(4-изопропоксифенокси)-2-метоксианилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	2,44 (m, 1H), 2,22-2,33 (m, 1H), 1,32 (d, 6H). ЖХМС: $m/z$ 385,2 [M+H] <sup>+</sup>
302	 <p>Исходное вещество: 5-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,07 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 4,09-4,13 (m, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,54-2,63 (m, 2H), 2,38-2,53 (m, 4H), 2,12-2,19 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 369,3 [M+H] <sup>+</sup>
303	 <p>Исходное вещество: 5-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,23 (s, 1H), 7,78-7,85 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 1H), 6,99-7,12 (m, 4H), 6,94-6,99 (m, 1H), 4,16 (dd, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,44-2,60 (m, 2H), 2,24-2,39 (m, 1H), 2,09-2,22 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 397,5 [M+H] <sup>+</sup>
304	 <p>Исходное вещество: 5-(4-хлорфенокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,14 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 6,82-6,92 (m, 3H), 6,75 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,36-2,65 (m, 3H), 2,09-2,22 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 375,0 [M+H] <sup>+</sup>
305	 <p>Исходное вещество: 5-(2-хлор-4-фторфенокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,17 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,22-7,34 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,63-6,75 (m, 2H), 4,04-4,16 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,94 (s, 3H),

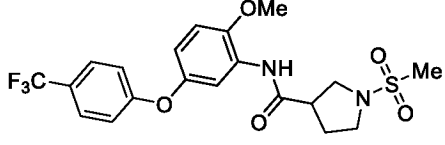
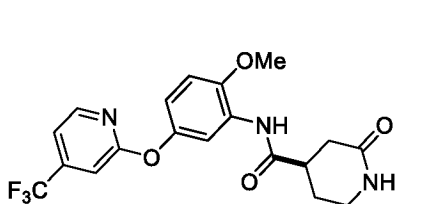
	Исходное вещество: 5-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	2,34-2,65 (m, 3H), 2,08-2,22 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 393,1 [M+H] <sup>+</sup>
306	 <p>Исходное вещество: 3-амино-5-(4-(трифторметил)фенокси)бензонитрил и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 10,6 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75-7,86 (m, 2H), 7,53-7,61 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,23-7,34 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,16-2,38 (m, 3H), 1,85-1,99 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 404,4 [M+H] <sup>+</sup>
307	 <p>Исходное вещество: 5-(4-хлорфенокси)-2-метоксианилин и (<i>S</i>)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,14 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 6,86-6,92 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,36-2,63 (m, 3H), 2,09-2,19 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 375,1 [M+H] <sup>+</sup>
308	 <p>Исходное вещество: 5-(4-хлорфенокси)-2-метоксианилин и (<i>R</i>)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,14 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 6,86-6,92 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,36-2,63 (m, 3H), 2,09-2,19 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 375,1 [M+H] <sup>+</sup>
309	 <p>Исходное вещество: 4-(3-амино-4-метоксифенокси)-2-хлорбензонитрил и 1-метил-5-</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,20 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,37-2,65 (m, 3H), 2,10-2,21 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 400,1 [M+H] <sup>+</sup>

	оксопирролидин-2-карбоновая кислота	
310	 <p>Исходное вещество: 4-(3-амино-4-метоксифенокси)-2-хлорбензонитрил и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,20 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,37-2,65 (m, 3H), 2,10-2,21 (m, 1H). ЖХМС: <i>m/z</i> 400,1 [M+H] <sup>+</sup>
311	 <p>Исходное вещество: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)-фенокси)анилин и (метилсульфонил)-L-пролин</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,08 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,46-7,60 (m, 2H), 6,93-7,06 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,55-3,66 (m, 1H), 3,38-3,49 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,38-2,49 (m, 1H), 2,08-2,22 (m, 1H), 1,94-2,07 (m, 2H). ЖХМС: <i>m/z</i> 459,6 [M+H] <sup>+</sup>
312	 <p>Исходное вещество: 5-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-метоксианилин и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,17 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,24-7,32 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,67-6,75 (m, 2H), 4,10 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,36-2,64 (m, 3H), 2,10-2,21 (m, 1H). ЖХМС: <i>m/z</i> 393,1 [M+H] <sup>+</sup>
313	 <p>Исходное вещество: 5-(4-(дифторметил)фенокси)-2-метоксианилин и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,18 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,38-7,48 (m, 2H), 6,94-7,04 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,61 (t, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,36-2,64 (m, 3H), 2,09-2,20 (m, 1H). ЖХМС: <i>m/z</i> 391,3 [M+H] <sup>+</sup>

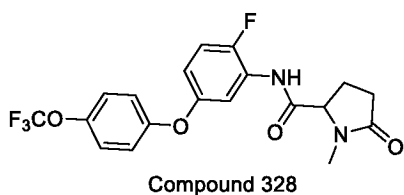
314	 <p>Исходное вещество: 2-метокси-5-((1-метил-1H-индол-5-ил)окси)анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,11 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,33-2,64 (m, 3H), 2,07-2,19 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 394,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
315	 <p>Исходное вещество: 5-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)окси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,09 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,84-6,89 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,75 /dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 4,57 (t, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,35-2,64 (m, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 393,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
316	 <p>Исходное вещество: 5-(3-хлорфенокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,16 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,82-6,95 (m, 3H), 6,78 (dd, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,35-2,66 (m, 3H), 2,09-2,22 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 375,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
317	 <p>Исходное вещество: 4-(3-амино-4-метоксифенокси)-2-метилбензонитрил и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,18 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,74-6,84 (m, 3H), 4,11 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,37-2,65 (m, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 380,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

318	 <p>Исходное вещество: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-(2-метоксиэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) : $\delta$ 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 6,95-7,03 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 4,36-4,44 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80-3,89 (m, 1H), 3,49-3,61 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,25-3,36 (m, 1H), 2,53-2,67 (m, 1H), 2,29-2,47 (m, 2H), 2,14-2,27 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 453,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$
319	 <p>Исходное вещество: 5-(4-(дифторметил)фенокси)-2-метоксианилин и (<i>R</i>)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,18 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,38-7,48 (m, 2H), 6,94-7,04 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,61 (t, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,36-2,64 (m, 3H), 2,09-2,20 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 391,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
320	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-метил-6-оксопиперидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,24 (br, s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,57 (dt, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 2H). ЖХМС: $m/z$ 423,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$
321	 <p>Исходные вещества: 5-(3,4-дифторфенокси)-2-метоксианилин и 1-метил-6-оксопиперидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,22 (br, s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,78-6,73 (m, 2H), 6,70-6,66 (m, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,56 (dt, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 2H). ЖХМС: $m/z$ 391,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

322	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 2-оксопиперидин-4-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,22 (d, 1H), 7,89 (br. s, 1H), 7,53 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,88 (br. s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,37 (td, 1H), 2,82 (m, 1H) 2,71-2,61 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,02 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 409,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
323	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-метил-2-оксопиперидин-4-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,21 (d, 1H), 7,87 (br. s, 1H), 7,53 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,43-3,34 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,06 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 423,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
324	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилин и 2-оксопиперидин-4-карбоновая кислота</p>	Смесь энантиомеров, разделенных оптической ВЭЖХ-очисткой. $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,90 (br. s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,37 (td, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,01 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 408,602 $(\text{M}-\text{H})^-$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
325	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилин и 2-оксопиперидин-4-карбоновая кислота</p>	Смесь энантиомеров, разделенных оптической ВЭЖХ-очисткой. $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,90 (br. s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,37 (td, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,01 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 408,532 $(\text{M}-\text{H})^-$

326	 <p>Исходные вещества: N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)пирролидин-3-карбоксамид и метансульфонил хлорид</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,24 - 2,36 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 3,14 (ddd, 1H), 3,42 - 3,48 (m, 1H), 3,52 (ddd, 1H), 3,59 (dd, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H), 6,78 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,96 (brs, 1H), 8,17 (d, 1H). ЖХМС: $m/z$ 459,168 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>
327	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилин и 2-оксопиперидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Энантиомер получен с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (Метанол, 12 мл/мин., колонка: 10 x 250 мм LuxCell).</p> $^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 9,34 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,49 (br. s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,20-3,06 (m, 3H), 2,27 (d, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,68 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 410,228 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>

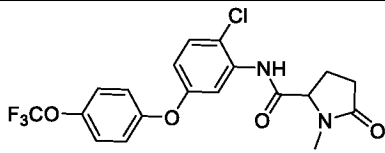
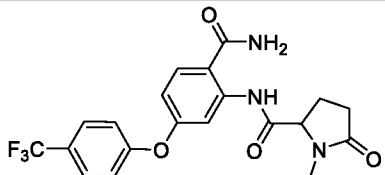
**Пример 13.** N-(2-Фтор-5-(4-(трифторметокси)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 328)



- 5 К смеси 2-фтор-5-(4-(трифторметокси)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (0,034 г, 0,24 ммоль) и 1-метилимидазола (0,071 мл, 0,89 ммоль) в сухом ацетонитриле (1,0 мл) добавляют  $\text{N,N,N',N'}$ -тетраметилхлорформамидиний-гексафторфосфат (0,081 г, 0,288 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь разбавляют  $\text{EtOAc}$ , промывают
- 10 водой и солевым раствором. Органическую фазу сушат и выпаривают. Неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией и получают 0,028 г указанного в заголовке соединения.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,05 (dd, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,05-7,14 (m, 1H), 6,92-7,03 (m, 2H), 6,71-6,80 (m, 1H), 4,10-4,19

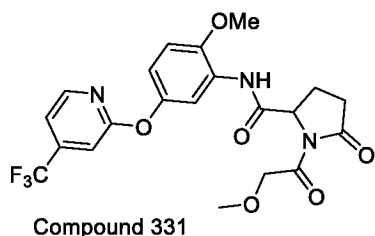
(m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,37-2,64 (m, 3H), 2,10-2,21 (m, 1H). ЖХМС:  $m/z$  413,0  $[M+H]^+$ .

Следующие соединения получают в соответствии с методикой, описанной для соединения 328. Номер соединения, структура, исходные вещества и данные о характеристиках указаны в таблице.

№	Структура и исходное вещество	Данные о характеристиках
329	 <p>Исходное вещество: 2-хлор-5-(4-(трифторметокси)фенокси)анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ : 8,14 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 6,99-7,06 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,39-2,65 (m, 3H), 2,12-2,21 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 429,2 $[M+H]^+$
330	 <p>Исходные вещества: 2-амино-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензамид и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ : 12,5 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,58-7,74 (m, 3H), 7,44 (br s, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,66 (br s, 1H), 4,11 (dd, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,34-2,66 (m, 3H), 2,09-2,21 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 422,1 $[M+H]^+$

5

**Пример 14.** *N*-(2-Метокси-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-(2-метоксиацетил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 331)

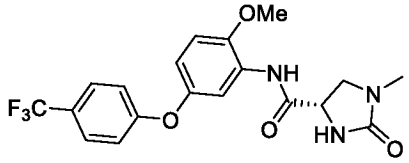
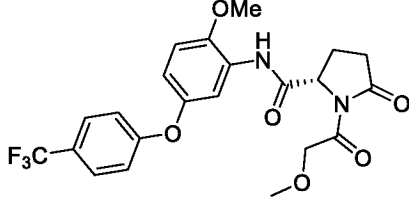
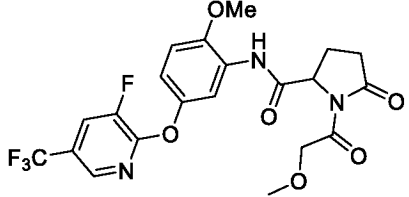


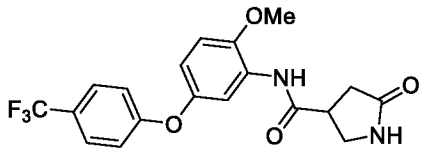
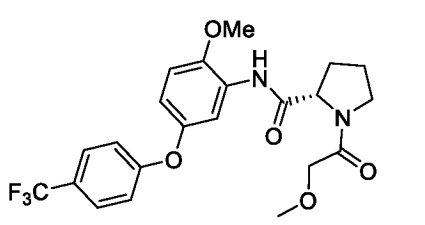
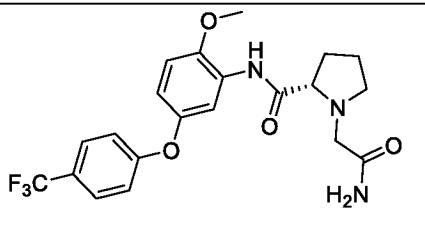
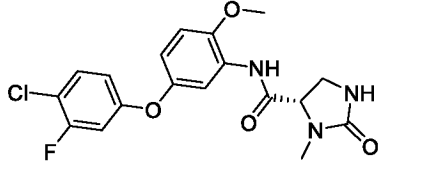
К смеси 2-метокси-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилина (0,071 г, 0,25 ммоль), 1-(2-метоксиацетил)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (0,053 г, 0,25 ммоль) в EtOAc (0,30 мл) и пиридина (0,15 мл) добавляют циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты, 50 мас.% в EtOAc (0,25 мл, 0,424 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакцию гасят 0,5% раствором HCl и разбавляют водой и EtOAc. Фазы разделяют, органическую фазу промывают 0,5% раствором HCl,

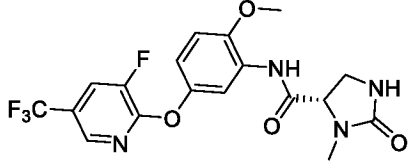
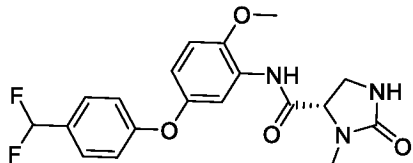
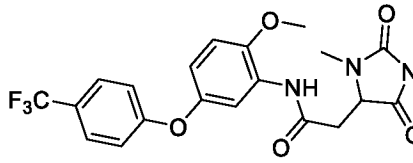
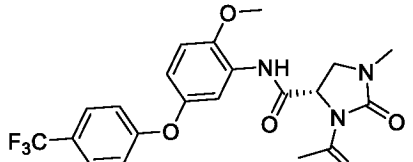


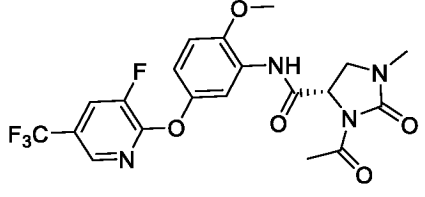
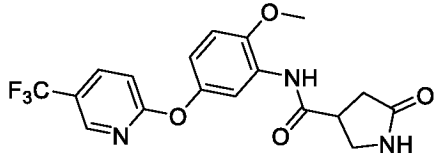
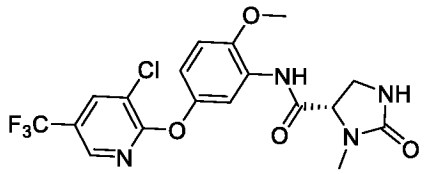
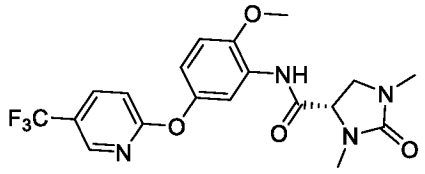
водой и соевым раствором, сушат и выпаривают. Неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,046 г.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,45 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,04-7,22 (m, 2H), 6,82-7,00 (m, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,52-4,74 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,84-3,03 (m, 1H), 2,47-2,64 (m, 1H), 2,22-2,47 (m, 2H). ЖХМС:  $m/z$  468,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

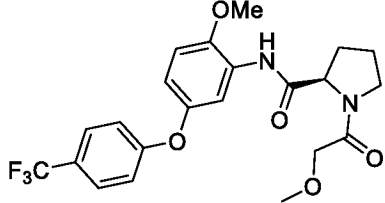
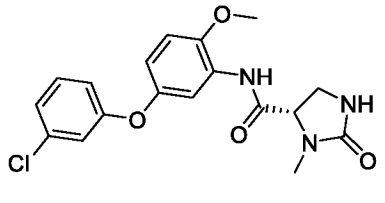
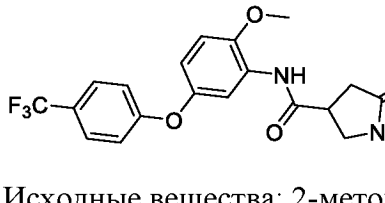
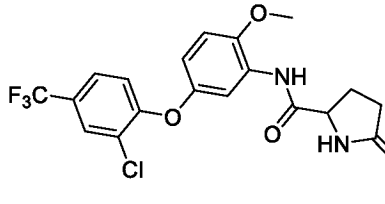
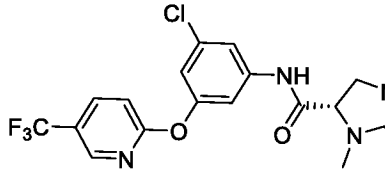
Следующие соединения получают в соответствии с методикой, описанной для соединения 331. Номер соединения, структура, исходные вещества и данные о характеристиках указаны в таблице.

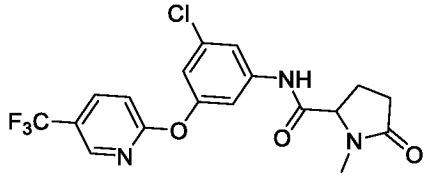
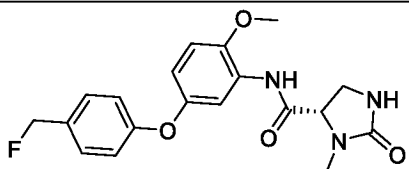
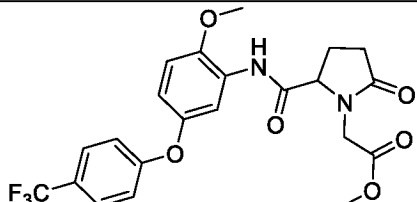
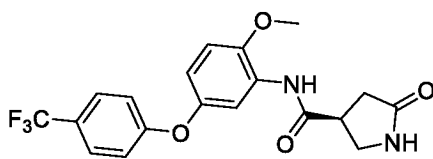
No	Структура и исходное вещество	Данные о характеристиках
332	 <p data-bbox="331 925 831 1126">Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и (<i>S</i>)-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p data-bbox="863 745 1445 1003"><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>: 9,05 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H), 6,96-7,02 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 5,33 (d, 1H), 4,29-4,36 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85-3,92 (m, 1H), 3,53 (dd, 1H), 2,83 (s, 3H).</p> <p data-bbox="863 1014 1217 1048">ЖХМС: <math>m/z</math> 410,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
333	 <p data-bbox="331 1373 831 1574">Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и (<i>S</i>)-1-(2-метоксиацетил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p data-bbox="863 1155 1430 1514"><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>: 8,44 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,49-7,56 (m, 2H), 6,94-7,00 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 4,86 (dd, 1H), 4,57-4,69 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,88-3,01 (m, 1H), 2,49-2,59 (m, 1H), 2,25-2,45 (m, 2H). ЖХМС: <math>m/z</math> 467,5 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
334	 <p data-bbox="331 1821 831 1966">Исходные вещества: 5-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксианилин и 1-(2-метокси-</p>	<p data-bbox="863 1603 1430 1910"><math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math>: 9,80 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,34-8,37 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,09 (dd, 1H), 4,48 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,45-2,52 (m, 1H), 2,31-2,40 (m, 1H), 1,96-2,02 (m, 1H).</p> <p data-bbox="863 1921 1217 1955">ЖХМС: <math>m/z</math> 486,5 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>

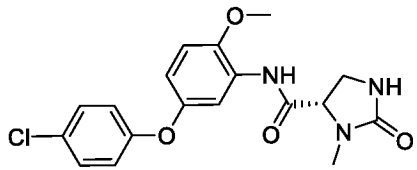
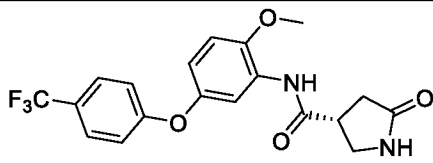
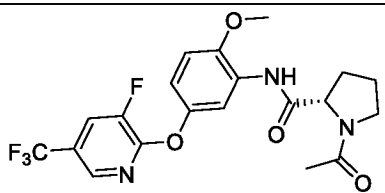
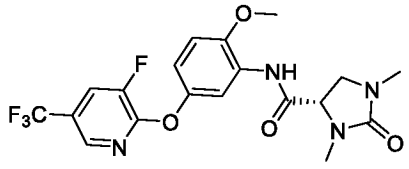
	ацетил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	
335	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,20 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 6,95-7,03 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,60-3,76 (m, 2H), 3,38 (quint., 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,61 (dd, 1H). ЖХМС: $m/z$ 395,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
336	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и (2-метоксиацетил)-L-пролин</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 9,26 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 6,93-7,00 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 4,78 (dd, 1H), 4,07-4,18 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,54-3,63 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,42-3,52 (m, 1H), 2,40-2,51 (m, 1H), 2,09-2,24 (m, 1H), 1,83-2,09 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 453,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$
337	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и (2-амино-2-оксоэтил)-L-пролин</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 9,46 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 6,95-7,03 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,58 (bs, 1H), 5,81 (bs, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,54 (d, 1H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,19 (d, 1H), 2,49-2,59 (m, 1H), 2,26-2,39 (m, 1H), 1,85-2,07 (m, 3H). ЖХМС: $m/z$ 438,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$
338	 <p>Исходные вещества: 5-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-метоксианилин и (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,59 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,66-6,76 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (t, 1H), 3,46 (t, 1H), 2,92 (s, 3H). ЖХМС: $m/z$ 394,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

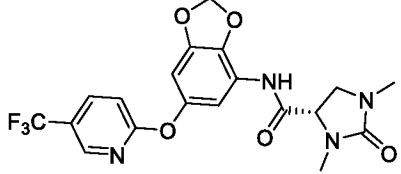
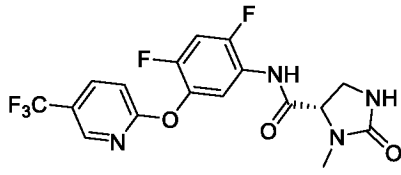
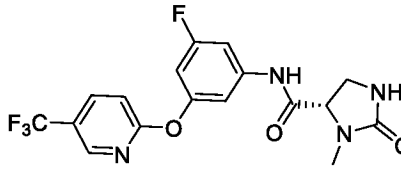
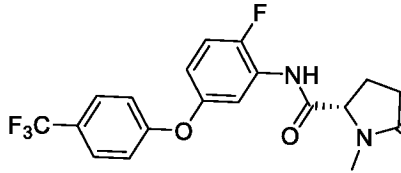
339	 <p>Исходные вещества: 5-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксианилин и (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,62 (s, 1H), 8,28-8,31 (m, 1H), 8,15-8,19 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 6,91-6,97 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (t, 1H), 3,41-3,48 (m, 1H), 2,92 (s, 3H). ЖХМС: $m/z$ 429,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
340	 <p>Исходные вещества: 5-(4-(дифторметил)фенокси)-2-метоксианилин и (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,58 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 6,96-7,03 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,61 (t, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,85 (t, 1H), 3,45 (t, 1H), 2,91 (s, 3H). ЖХМС: $m/z$ 392,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
341	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)-фенокси)анилин и 2-(1,3-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)уксусная кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,16 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 6,94-7,03 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,06 (dd, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,80 (dd, 1H). ЖХМС: $m/z$ 452,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$
342	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)-фенокси)анилин и (S)-3-ацетил-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 9,06 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,47-7,58 (m, 2H), 6,93-7,04 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 4,94 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87-3,98 (m, 1H), 3,56 (t, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). ЖХМС: $m/z$ 452,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

343	 <p>Исходные вещества: 5-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксианилин и (<i>S</i>)-3-ацетил-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,07 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,14-8,18 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 6,88-6,95 (m, 2H), 4,95 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90-3,95 (m, 1H), 3,56 (t, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 471,4 [M+H] <sup>+</sup>
344	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилин и 5-оксо-пирролидин-3-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,40-8,43 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (dd, 1H), 3,64 (t, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H). ЖХМС: <i>m/z</i> 396,7 [M+H] <sup>+</sup>
345	 <p>Исходные вещества: 5-((3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксианилин и (<i>S</i>)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,62 (s, 1H), 8,24-8,29 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (t, 1H), 3,44 (dd, 1H), 2,92 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 445,5 [M+H] <sup>+</sup>
346	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилин и (<i>S</i>)-1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,67 (s, 1H), 8,40-8,44 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,76 (t, 1H), 3,30 (dd, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 425,8 [M+H] <sup>+</sup>

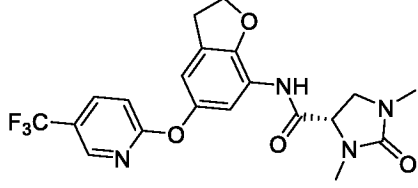
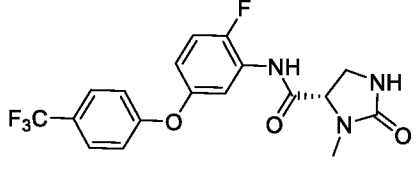
347	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и (2-метоксиацетил)-D-пролин</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 9,45 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 4,69 (dd, 1H), 4,03-4,10 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,41-3,52 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,97-2,07 (m, 1H), 1,83-1,97 (m, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 453,8 [M+H] <sup>+</sup>
348	 <p>Исходные вещества: 5-(3-хлорфенокси)-2-метоксианилин и (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 9,47 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,14 (ddd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,91 (ddd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,38 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,53 (t, 1H), 3,17 (ddd, 1H), 2,62 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 376,2 [M+H] <sup>+</sup>
349	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 9,52 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,50-3,59 (m, 2H), 3,37-3,42 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,38-2,44 (m, 1H), 2,45-2,5 (m, 1H). ЖХМС: <i>m/z</i> 409,5 [M+H] <sup>+</sup>
350	 <p>Исходные вещества: 5-(2-хлор-4-(трифторметил)фенокси)-2-метоксианилин и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 9,39 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,89-7,93 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,28-2,36 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,07-2,14 (m, 1H), 1,92-1,99 (m, 1H). ЖХМС: <i>m/z</i> 429,1 [M+H] <sup>+</sup>
351	 <p>Исходные вещества: 5-(3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-илокси)-2-метоксианилин и (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 10,42 (s, 1H), 8,60-8,63 (m, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,12 (d, 1H)

	Исходные вещества: 3-хлор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и ( <i>S</i> )-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H), 6,49 (s, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,55 (td, 1H), 3,18-3,23 (m, 1H), 2,63 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 415,3 [M+H] <sup>+</sup>
352	 <p>Исходные вещества: 3-хлор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,14 (dd, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,35-2,62 (m, 3H), 2,11-2,23 (m, 1H). ЖХМС: <i>m/z</i> 414,4 [M+H] <sup>+</sup>
353	 <p>Исходные вещества: 5-(4-(фторметил)фенокси)-2-метокси-анилин и (<i>S</i>)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,57 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 6,92-7,02 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,32 (d, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (t, 1H), 3,45 (t, 1H), 2,92 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 372,4 [M+H] <sup>+</sup>
354	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 6,96-7,03 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,41-4,48 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (d, 1H), 2,43-2,65 (m, 3H), 2,13-2,25 (m, 1H). ЖХМС: <i>m/z</i> 467,5 [M+H] <sup>+</sup>
355	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,20 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H), 6,95-7,02 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,60-3,75 (m, 2H), 3,33-3,44 (m, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,61 (dd, 1H). ЖХМС: <i>m/z</i> 395,2 [M+H] <sup>+</sup>

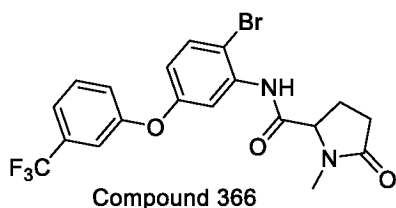
	и ( <i>S</i> )-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота	
356	 <p>Исходные вещества: 5-(4-хлорфенокси)-2-метоксианилин и (<i>S</i>)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,57 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 6,82-6,94 (m, 3H), 6,76 (dd, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (t, 1H), 3,41-3,48 (m, 1H), 2,92 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 376,2 [M+H] <sup>+</sup>
357	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и (<i>R</i>)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,20 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48-7,59 (m, 2H), 6,94-7,05 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,59-3,77 (m, 2H), 3,32-3,45 (m, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,61 (dd, 1H). ЖХМС: <i>m/z</i> 395,2 [M+H] <sup>+</sup>
358	 <p>Исходные вещества: (<i>S</i>)-N-(5-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-пирролидин-2-карбоксамид и уксусная кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,51 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,13-8,19 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H), 6,83-6,96 (m, 2H), 4,73-4,80 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 2,45-2,54 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,08-2,22 (m, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 1,81-1,93 (m, 1H). ЖХМС: <i>m/z</i> 442,6 [M+H] <sup>+</sup>
359	 <p>Исходные вещества: 5-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксианилин и (<i>S</i>)-1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,68 (s, 1H), 8,27-8,33 (m, 1H), 8,14-8,19 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 6,87-6,99 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,76 (t, 1H), 3,30 (dd, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 443,3 [M+H] <sup>+</sup>

360	 <p>Исходные вещества: 6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-бензо[d][1,3]диоксол-4-амин и (S)-1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,01-6,08 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,77 (t, 1H), 3,30 (dd, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,84 (s, 3H). ЖХМС: $m/z$ 439,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
361	 <p>Исходные вещества: 2,4-дифтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилин и (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,38 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,15 (dd, 1H), 3,87 (t, 1H), 3,46 (t, 1H), 2,91 (s, 3H). ЖХМС: $m/z$ 417,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
362	 <p>Исходные вещества: 3-фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилин и (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,93 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,42-7,50 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,65-6,73 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,83 (t, 1H), 3,42 (t, 1H), 2,86 (s, 3H). ЖХМС: $m/z$ 399,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
363	 <p>Исходные вещества: 2-фтор-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,10 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,00-7,06 (m, 2H), 6,80 (ddd, 1H), 4,14 (dd, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,39-2,54 (m, 2H), 2,11-2,19 (m, 1H). ЖХМС: $m/z$ 397,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$



364	 <p>Исходные вещества: 5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-амин и (S)-1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,40-8,45 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,77-6,83 (m, 1H), 4,61-4,72 (m, 2H), 3,95 (dd, 1H), 3,76 (t, 1H), 3,23-3,34 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,84 (s, 3H). ЖХМС: $m/z$ 437,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
365	 <p>Исходные вещества: 3-фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилин и (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,27 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,53-7,63 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,99-7,08 (m, 2H), 6,76-6,86 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,15 (dd, 1H), 3,87 (t, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 2,92 (s, 3H). ЖХМС: $m/z$ 398,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

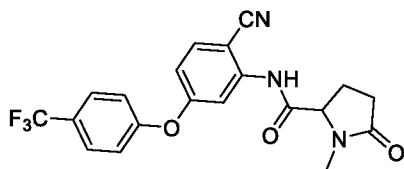
**Пример 15.** *N*-(2-Бром-5-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 366)



- 5 К охлажденной (0-5°C) смеси 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (0,067 г, 0,468 ммоль) в сухом DCM (1,5 мл) добавляют 1-хлор-*N,N*,2-триметил-1-пропиламин (0,065 мл, 0,488 ммоль) и смесь перемешивают при 0-5°C в течение 1 ч. Затем добавляют 2-бром-5-(3-(трифторметил)фенокси)анилин (0,18 г, 0,390 ммоль), растворенный в сухом DMF (0,5 мл), и DIPEA (0,34 мл, 1,951 ммоль) и перемешивают
- 10 смесь при КТ в течение ночи. DCM выпаривают и смесь разбавляют EtOAc. Органическую фазу промывают водой и соевым раствором, сушат и выпаривают. Неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,019 г.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 9,88 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36-7,39

(m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 4,31-4,38 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,17-2,35 (m, 3H), 1,94-2,02 (m, 1H). ЖХМС:  $m/z$  457,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 16.** *N*-(2-Циано-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 367)



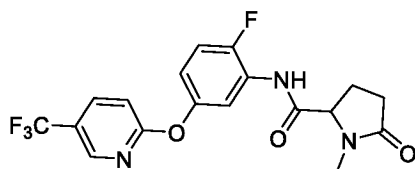
Compound 367

5

Соединение получают в соответствии с методикой предыдущего примера из 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (0,051 г, 0,359 ммоль), DCM (1,5 мл), 1-хлор-*N,N*,2-триметил-1-пропениламина (0,057 мл, 0,431 ммоль), 2-амино-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензонитрила (0,10 г, 0,359 ммоль) и DMF (0,75 мл). Выход: 0,022 г. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,5 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81-7,86 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 4,30 (dd, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,19-2,36 (m, 3H), 1,94-2,01 (m, 1H). ЖХМС:  $m/z$  404,4 [M+H]<sup>+</sup>.

10

**Пример 17.** *N*-(2-Фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 368)



Compound 368

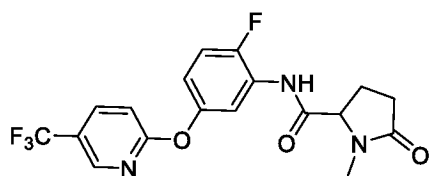
15

Соединение получают по методике Промежуточного продукта 306 из *N*-(2-фтор-5-гидроксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0,071 г, 0,28 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (0,051 г, 0,28 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,058 г, 0,42 ммоль) в сухом DMF (1,0 мл). Осадок очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,078 г. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,40-8,43 (m, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,91 (dq, 1H), 4,15 (dd, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,39-2,53 (m, 2H), 2,11-2,18 (m, 1H). ЖХМС:  $m/z$  398,6 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Пример 18.** *N*-(2-Фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 369)

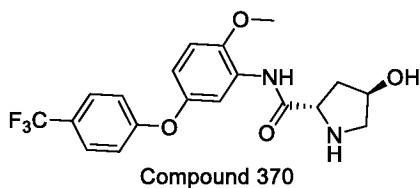
25



Compound 369

Соединение получают по методике Промежуточного продукта 339 из *N*-(2-фтор-5-гидроксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0,071 г, 0,28 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (0,051 г, 0,28 ммоль) и  $K_2CO_3$  (0,058 г, 0,42 ммоль) в сухом DMF (1,0 мл). Осадок очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,078 г.  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,40-8,43 (m, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,91 (dq, 1H), 4,15 (8dd, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,39-2,53 (m, 2H), 2,11-2,18 (m, 1H). ЖХМС:  $m/z$  398,6  $[M+H]^+$ .

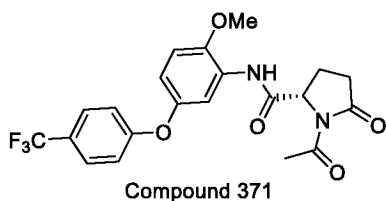
10 **Пример 19.** (2*S*,4*R*)-4-Гидрокси-*N*-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 370)



Compound 370

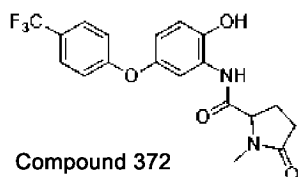
К смеси палладия (10 мас.% на углеводе, 0,045 г, 0,042 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляют бензил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-((2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (0,111 г, 0,209 ммоль), растворенный в метаноле (2,0 мл). Смесь энергично перемешивают при добавлении формиата аммония (0,132 мг, 2,09 ммоль). Перемешивание продолжают при 50°C до завершения реакции. Охлажденную смесь фильтруют через фильтровальную загрузку из целита. Целит промывают метанолом. Фильтрат выпаривают и повторно растворяют в EtOAc. Органическую фазу промывают водой и соевым раствором, сушат и выпаривают. Неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,041 г.  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 10,3 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,16-4,20 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87-3,93 (m, 1H), 3,48 (bs, 1H), 2,88 (d, 1H), 2,74 (d, 1H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,72-1,79 (m, 1H). ЖХМС:  $m/z$  397,6  $[M+H]^+$ .

**Пример 20.** (*S*)-1-Ацетил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 371)



К охлажденному (0-5°C) раствору (*S*)-N-(2-метокси-5-(4-  
 5 (трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0,086 г, 0,225 ммоль) в сухом DCM (2,0 мл) добавляют ацетилхлорид (0,018 мл, 0,248 ммоль), растворенный в сухом DCM (0,25 мл), и триэтиламин (0,039 мл, 0,281 ммоль) и смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Добавляют вторично ацетилхлорид (0,018 мл, 0,248 ммоль) и триэтиламин (0,039 мл, 0,281 ммоль) и продолжают перемешивание до  
 10 завершения реакции. Смесь разбавляют DCM, промывают водой, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушат и выпаривают. Неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,072 г. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,44 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,43-7,60 (m, 2H), 6,91-7,07 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (t, 1H), 3,47 (dd, 1H), 2,41-2,55 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,81-2,22 (m, 3H). ЖХМС: *m/z* 423,6 [M+H]<sup>+</sup>.

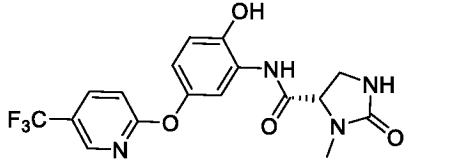
**Пример 21.** N-(2-Гидрокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 372)



К раствору Соединения 48 (100 мг, 245 мкмоль) в DCM (5 мл) при комнатной температуре добавляют иодид тетрабутиламмония (90 мг, 245 мкмоль). Раствор охлаждают до -50°C. Затем по каплям добавляют BCl<sub>3</sub> 1M в гептане (1,469 мл, 1469 мкмоль). Смесь перемешивают в течение 10 мин. при -78°C и затем 1 ч 20 мин. при КТ. Смесь разбавляют DCM (10 мл) и выливают в ледяную 1N HCl (5 мл). Фазы разделяют.  
 25 Водную фазу дважды экстрагируют добавлением DCM. Объединенные органические фазы концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (0,055 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ: 10,06 (br s 1H), 9,57 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,31-2,12 (m, 3H), 1,95-

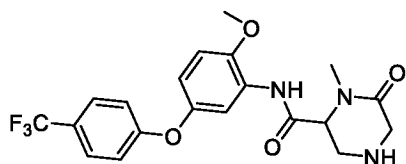
1,84 (m, 1H). ЖХМС:  $m/z$  395,4  $[M+H]^+$

Следующее соединение получают в соответствии с процедурой, описанной для Соединения 372. Код соединения, структура, исходные вещества, метод очистки и данные о характеристиках указаны в таблице.

No	Структура и исходное вещество	Метод очистки и данные о характеристиках
373	 <p>Исходные вещества: (S)-N-(2-метокси-5-((5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ : 2,64 (3H, s), 3,14-3,20 (1H, m), 3,55 (1H, t), 4,33-4,40 (1H, m), 6,49 (1H, br s), 6,78-6,83 (1H, m), 6,93 (1H, d), 7,14-7,18 (1H, m), 7,83 (1H, d), 8,17-8,21 (1H, m), 8,53-8,56 (1H, m), 9,39 (1H, br s), 10,14 (1H, br s). ЖХМС: $m/z$ 397,5 $[M+H]^+$

5

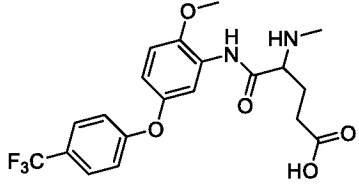
**Пример 22.** N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-6-оксопиперазин-2-карбоксамид (Соединение 374)



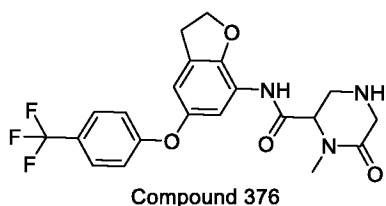
Compound 374

трет-Бутил 3-((2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)карбамоил)-4-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат (30,6 мг, 58,5 мкмоль) растворяют в HCl (диоксанный раствор) (2,13 г, 1,43 мл, 10 мас.%, 5,85 ммоль) и перемешивают при КТ в течение ночи. Смесь очищают методом ВЭЖХ (метод D) с получением 12,9 мг указанного в заголовке соединения (12,9 мг, 30,5 мкмоль, 52,1%, чистота 100%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$ : 9,93 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,10 (dd, 3H), 6,91 (dd, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,88 (d, 3H), 3,26 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). ЖХМС:  $m/z$  424,2  $[M+H]^+$ .

Следующие соединения получают в соответствии с процедурой, описанной для Соединения 374. Код соединения, структура, исходные вещества, метод очистки и данные о характеристиках указаны в таблице.

No	Структура и исходное вещество	Метод очистки и данные о характеристиках
375	 <p data-bbox="331 510 815 763">Исходные вещества: трет-Бутил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-((2-метокси-5-(4-(трифторметил)-фенокси)фенил)амино)-5-оксопентаноат</p>	<p data-bbox="839 304 1094 338">Метод очистки D.</p> <p data-bbox="839 353 1445 667"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 8,11-8,01 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,91-6,81 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,90-1,68 (m, 1H). ЖХМС: <i>m/z</i> 427,2 [M+H]<sup>+</sup></p>

**Пример 23.** 1-Метил-6-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиперазин-2-карбоксамид (Соединение 376)

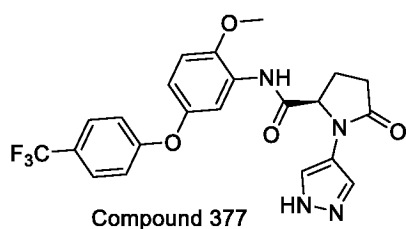


5 трет-Бутил 4-метил-3-оксо-5-((5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)карбамоил)пиперазин-1-карбоксилат (0,0416 г, 1 экв., 77,7 мкмоль) растворяют в метаноле (3 мл). По каплям добавляют TMS-C1 (42,2 мг, 49,3 мкл, 5 экв., 388 мкмоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь подвергают ВЭЖХ

10 (метод очистки D) с получением указанного в заголовке соединения (0,01 г, 0,02 ммоль, 30%, чистота 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,70 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,65 (t, 2H), 4,20 (t, 1H), 3,29-3,20 (m, 4H), 3,18-3,02 (m, 2H), 2,74 (s, 3H). ЖХМС: *m/z* 436,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 24.** (R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксо-1-

15 (1H-пирозол-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 377)

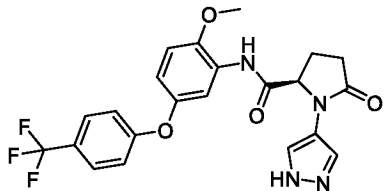


К (R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-(1-(4-метокси-

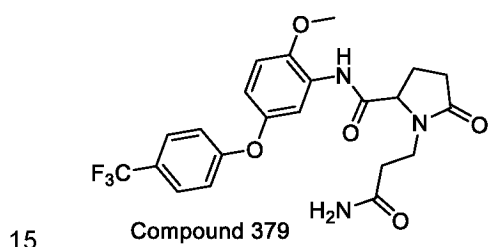
бензил)-1H-пиразол-4-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамиду (0,0341 г, 1 экв., 58,7 мкмоль) добавляют TFA (335 мг, 226 мкл, 50 экв., 2,94 ммоль) с последующим кипячением смеси с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем растворитель выпаривают и остаток очищают методом ВЭЖХ (метод G) с получением указанного в заголовке соединения (0,0057 г, 12 мкмоль, 21%, чистота 100 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$ : 8,62 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,07 (dd, 3H), 6,88 (dd, 1H), 4,75 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,66-2,36 (m, 4H), 2,23-2,13 (m, 2H). ЖХМС:  $m/z$  459,1 [M-H] $^-$ .

Следующие соединения получают в соответствии с методикой, описанной для Соединения 377. Код соединения, структура, исходные вещества, метод очистки и данные о характеристиках указаны в таблице.

№	Структура и исходное вещество	Метод очистки и данные о характеристиках
378	 <p>Исходные вещества: (R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)-фенокси)фенил)-1-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>Метод очистки G.</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, Ацетонитрил-<math>d_3</math>) <math>\delta</math>: 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,06 (dd, 3H), 6,86 (dd, 1H), 4,73 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,64-2,33 (m, 4H). ЖХМС: <math>m/z</math> 461,0 [M+H]<math>^+</math></p>

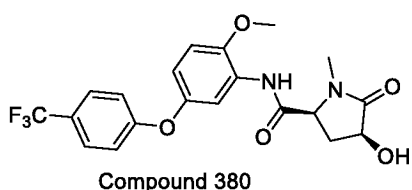
**Пример 25.** 1-(3-Амино-3-оксопропил)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 379)



К раствору 1-(2-цианоэтил)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (158 мг, 1 экв., 353 мкмоль) в DMSO (2 мл) добавляют карбонат калия (97,6 мг, 2 экв., 706 мкмоль) и пероксид водорода (343 мг, 309 мкл, 35 мас.%, 10 экв., 3,53 ммоль). Смесь перемешивают при 40°C в течение 36 ч. К остатку

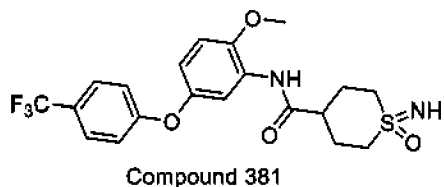
добавляют воду (20 мл) и экстрагируют полученную смесь этилацетатом (2x20 мл). Органические слои объединяют, промывают солевым раствором (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (метод очистки В) с получением указанного в заголовке соединения (13,4 мг, 28,8 мкмоль, 8,15%, чистота 100%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 9,64 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,19-7,05 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,64-3,51 (m, 1H), 3,20-2,96 (m, 2H), 2,31-2,12 (m, 4H), 1,96-1,85 (m, 1H). ЖХМС:  $m/z$  466,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 26.** (2S,4S)-4-Гидрокси-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)-фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 380)



(2S,4S)-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0,185 г, 1 экв., 343 мкмоль) растворяют в THF (2 мл). Затем к смеси по каплям при 0°C добавляют TBAF (89,8 мг, 343 мкл, 1 моль, 1 экв., 343 мкмоль). Полученную смесь перемешивают в течение 20 мин. и медленно нагревают до 20°C, перемешивают при этой температуре в течение 10 ч и очищают методом ВЭЖХ (метод очистки А) с получением указанного в заголовке соединения (0,0374 г, 88,1 мкмоль, 25,7%, чистота 100%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 9,68 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,96-6,88 (m, 1H), 4,31 (t, 1H), 4,12 (t, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,65-2,57 (m, 1H), 1,74-1,57 (m, 1H). ЖХМС:  $m/z$  425,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 27.** 1-Имино-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-гексагидро-1 $\lambda^6$ -тиопиран-4-карбоксамид 1-оксид (Соединение 381)

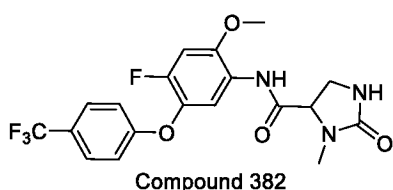


Смесь N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)тетрагидро-2H-тиопиран-4-карбоксамид 1-оксида (250 мг, 1 экв., 585 мкмоль), фенил- $\lambda^3$ -иодандиил диацетата (565 мг, 3 экв., 1,75 ммоль) и карбаминовой кислоты, аммонийной соли (183 мг, 4 экв., 2,34 ммоль) в метаноле (12 мл) перемешивают при 22°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют с получением смеси светло желтого осадка и несмешивающейся



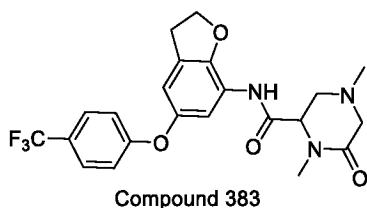
бесцветной жидкости. Смесь дважды промывают гексаном (2x10 мл) путем декантации и сушат в вакууме. Остаток растирают в порошок и смешивают с этилацетатом, фильтруют, и собранное твердое вещество промывают дополнительным количеством этилацетатом. Фильтрат концентрируют с получением смеси цис- и транс-изомеров и очищают методом ВЭЖХ (метод очистки А) с получением указанного в заголовке соединения (30,5 мг, 65 мкмоль, 11%, чистота 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 9,34 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,09 (dd, 3H), 6,88 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (s, 0H), 3,48 (s, 1H), 3,16 – 2,79 (m, 4H), 2,16-1,92 (m, 4H). ЖХМС:  $m/z$  443,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 28.** N-(4-Фтор-2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 382)



N-(5-(2-Хлор-4-(трифторметил)фенокси)-4-фтор-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (0,032 г, 1 экв., 69 мкмоль) растворяют в метаноле (5 мл). Добавл муравьиную кислоту, аммонийную соль (26 мг, 6 экв., 0,42 ммоль) и палладий (7,4 мг, 10 мас.%, 0,1 экв., 6,9 мкмоль). Полученную смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч, охлаждают до КТ и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в DMSO (2 мл) и к полученному раствору добавляли металлопоглотитель (димеркаптотриазин SiliaMetS, 50 мг). Смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч и фильтруют. Прозрачный фильтрат очищают методом ВЭЖХ (метод очистки В) с получением указанного в заголовке соединения (0,0038 г, 8,4 мкмоль, 12%, чистота 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 9,55 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,49-4,26 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,52 (t, 1H), 3,16 (t, 1H), 2,61 (s, 3H). ЖХМС:  $m/z$  428,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

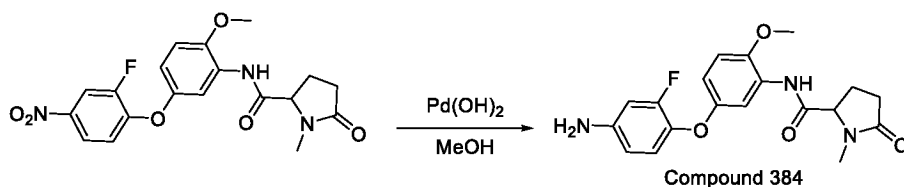
**Пример 29.** 1,4-Диметил-6-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиперазин-2-карбоксамид (Соединение 383)



К раствору 1-метил-6-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо-

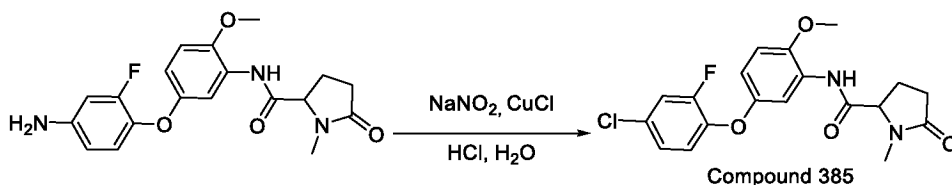
фуран-7-ил)пиперазин-2-карбоксамид (0,022 г, 1 экв., 51 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляют  $\text{NaCNBH}_4$  (6,4 мг, 2 экв., 0,10 ммоль) и водный раствор формальдегида (8,2 мг, 7,5 мкл, 37 мас.%, 2 экв., 0,10 ммоль). Затем добавляют  $\text{HOAc}$  (0,01 мл), смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч и выпаривают. Остаток растворяют в DMSO (2 мл) и добавляют металлопоглотитель (димеркаптотриазин SiliaMetS, 10 мг). Полученную смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч, фильтруют и очищают прозрачный раствор методом ВЭЖХ (метод очистки А) с получением указанного в заголовке соединения (0,0052 г, 11 мкмоль, 22%, чистота 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9,97 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,63 (t, 2H), 4,20 (t, 1H), 3,23 (t, 2H), 3,12 (d, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,82-2,64 (m, 5H), 2,17 (s, 3H). ЖХМС:  $m/z$  450,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 30.** N-(5-(4-Амино-2-фторфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 384)



N-(5-(2-Фтор-4-нитрофенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0,080 г, 1 экв., 0,20 ммоль) растворяют в MeOH и добавляют дигидроксипалладий (28 мг, 10 мас.%, 0,1 экв., 20 мкмоль). Полученную смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение 16 ч, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (0,065 г, 0,16 ммоль, 79%, чистота 90%). ЖХМС:  $m/z$  393,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 31.** N-(5-(4-Хлор-2-фторфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 385)

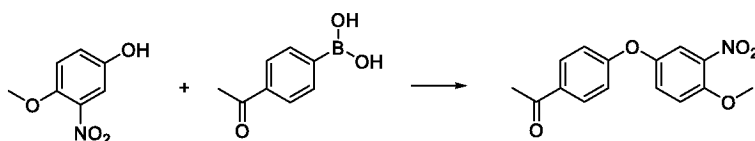


К раствору N-(5-(4-амино-2-фторфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0,056 г, 1 экв., 0,15 ммоль) в соляной кислоте при 0°C добавляют 22% (0,5 мл) раствора нитрита натрия (12 мг, 1,2 экв., 0,18 ммоль) в воде (0,1 мл). Полученную смесь перемешивают при той же температуре в течение 15 мин., затем выливают в раствор хлорида меди (I) (21 мг, 1,4 экв., 0,21 ммоль) в 37% соляной кислоте (2 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивают при 22°C в течение 10 ч. Смесь

концентрируют при пониженном давлении и очищают методом ВЭЖХ (метод очистки А) с получением указанного в заголовке соединения (0,0181 г, 46,1 мкмоль, 31%, чистота 100%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 9,61 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,69-7,53 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,06 (t, 2H), 6,88-6,70 (m, 1H), 4,55-4,39 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,41-2,11 (m, 3H), 1,95-1,74 (m, 1H). ЖХМС:  $m/z$  393,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 32.** N-(5-(3-Ацетилфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 386)

а) 1-(4-(4-Метокси-3-нитрофенокси)фенил)этан-1-он



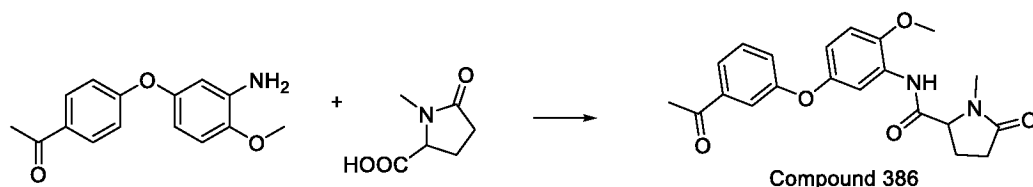
10 В сухой DCM (20 мл) добавляют 4-ацетилфенилбороновую кислоту (0,33 г, 1,99 ммоль), 4-метокси-3-нитрофенол (0,28 г, 1,66 ммоль),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0,451 мг, 2,48 ммоль) и свежеактивированный порошок молекулярных сит 4Å. Затем к смеси добавляют  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,15 мл, 8,28 ммоль). Смесь перемешивают в атмосфере воздуха. Ход реакции контролируют методом ЖХМС. Через 24 ч полученную суспензию фильтруют через  
15 целит и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-колоночной хроматографией (гептан:EtOAc) с получением 0,3 г указанного в заголовке соединения. ЖХМС:  $m/z$  288,21  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

б) 1-(4-(3-Амино-4-метоксифенокси)фенил)этан-1-он



20 Смесь 1-(4-(4-метокси-3-нитрофенокси)фенил)этан-1-она (300 мг, 1,04 ммоль), цинка (0,68 г, 10 экв., 10,44 ммоль), хлорида аммония (0,56 г, 10 экв., 10,44 ммоль) в THF (5 мл), MeOH (3 мл) и воды (3 мл) перемешивают при КТ в течение 4 ч. Смесь фильтруют через целит. Фильтрат промывают водой (2x30 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-  
25 хроматографией и получают (0,19 г) указанного в заголовке соединения. ЖХМС:  $m/z$  258,65  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

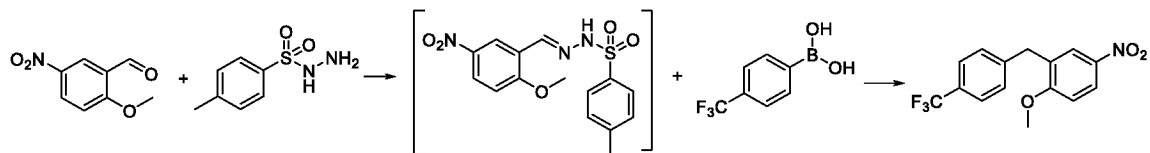
в) N-(5-(4-Ацетилфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 386)



К раствору 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (22,25 мг, 0,15 ммоль), 1-(4-(3-амино-4-метоксифенокси)фенил)этан-1-она (40 мг, 0,16 ммоль) и ТЕА (0,11, 0,78 ммоль) в сухом DMF (2 мл) при 0°C добавляют циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (0,73 мл, 1,24 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают водой (10 мл), затем экстрагируют этилацетатом (2x10 мл). Объединенные органические слои промывают 2М NaHCO<sub>3</sub>, затем водой, сушат над сульфатом натрия, выпаривают и очищают обращенно-фазовой хроматографией с получением (40,5 мг) указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 1,86-1,92 (m, 1H), 2,16-2,30 (m, 3H), 2,52-2,54 (m, 3H), 2,61-2,65 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,47 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,94-8,02 (m, 2H), 9,65 (s, 1H). ЖХМС: m/z 383,28 [M+H]<sup>+</sup>.

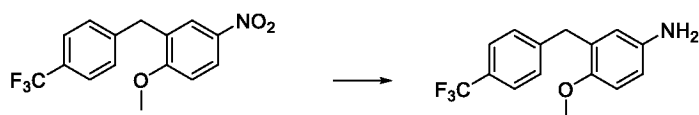
**Пример 33.** N-(5-(3-Ацетилфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 387)

а) 1-Метокси-4-нитро-2-(4-(трифторметил)бензил)бензол



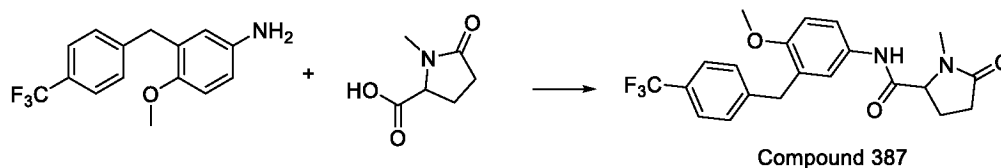
Смесь 2-метокси-5-нитробензальдегида (0,5 г, 2,8 ммоль) и толуолсульфонгидразида (0,51 г, 2,8 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревают при 60°C в течение 90 мин. К неочищенному (Е)-N'-(2-метокси-5-нитробензилиден)-4-метилбензолсульфоногидразиду добавляют K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,53 г, 3,86 ммоль) и 4-(трифторметил)фенилбороновую кислоту (0,49 г, 2,6 ммоль). Смесь нагревают в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. После охлаждения до КТ смесь гасят 2М NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (2x10 мл). Объединенные органические слои промывают водой, сушат, выпаривают и очищают флэш-хроматографией с получением (0,35 г) указанного в заголовке соединения. ЖХМС: m/z 312,2 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 4-Метокси-3-(4-(трифторметил)бензил)анилин



Смесь 1-метокси-4-нитро-2-(4-(трифторметил)бензил)бензола (100 мг, 0,32 ммоль), цинка (0,21 г, 10 экв., 3,21 ммоль) и хлорида аммония (0,17 г, 10 экв., 3,21 ммоль) в THF (10 мл), MeOH (3 мл) и воды (3 мл) перемешивают при КТ в течение 4 ч. Смесь фильтруют через целит. Фильтрат промывают водой (2x30 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с получением (0,12 г) указанного в заголовке соединения. ЖХМС: м/з 282,05 [M+H]<sup>+</sup>.

с) N-(4-Метокси-3-(4-(трифторметил)бензил)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 387)

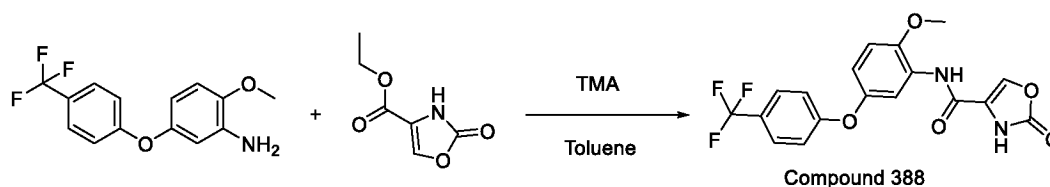


К раствору 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (45,8 мг, 0,32 ммоль), 4-метокси-3-(4-(трифторметил)бензил)анилина (90 мг, 0,32 ммоль) и ТЕА (0,22, 1,60 ммоль) в сухом DMF (2 мл) при 0°C добавляют циклический ангидрид 1-пропанефосфоновой кислоты (1,51 мл, 2,56 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасят водой (10 мл), затем экстрагируют этилацетатом (2x10 мл). Объединенные органические слои промывают 2М NaHCO<sub>3</sub>, затем водой, сушат над сульфатом натрия, выпаривают и очищают обращенно-фазовой хроматографией с получением (5 мг) указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ: 1,75-2,02 (m, 1H), 2,06-2,22 (m, 1H), 2,31-2,59 (m, 3H), 2,81-2,91 (m, 3H), 3,79-3,93 (m, 3H), 3,96-4,10 (m, 3H), 6,85 (d, 1H), 7,25-7,33 (m, 4H), 7,44-7,57 (m, 3H), 7,84 (br s, 1H). ЖХМС: м/з 282,05 [M+H]<sup>+</sup>.

15

20

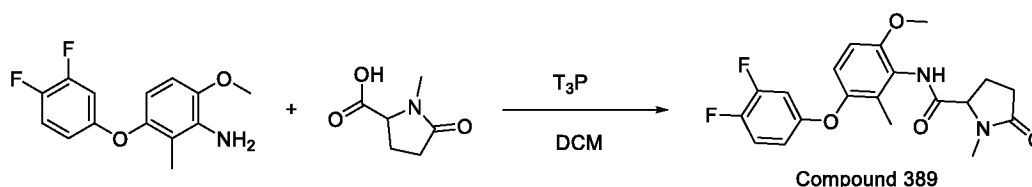
**Пример 34.** N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидрооксазол-4-карбоксамид (Соединение 388)



ТМА (2М в хлорбензоле, 397 мкл, 0,794 ммоль) добавляют к смеси 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилина (0,075 г, 0,265 ммоль) и этил-2-оксо-2,3-дигидрооксазол-4-карбоксилата (0,064 г, 0,397 ммоль) в толуоле (2 мл) с последующим нагреванием смеси при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают холодной водой. Водный слой экстрагируют EtOAc (2x5 мл). Объединенные органические слои

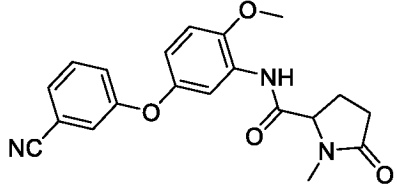
выпаривают и затем очищают обращенно-фазовой хроматографией с получением 0,029 г указанного в заголовке соединения.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 3,87 (3H, s), 7,00 (1H, m), 7,11 (2H, d), 7,17 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,72 (2H, d), 7,98 (1H, s), 9,46 (1H, s), 11,44 (1H, br s). ЖХМС:  $m/z$  395,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

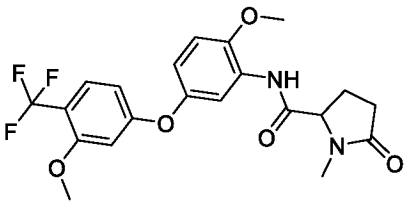
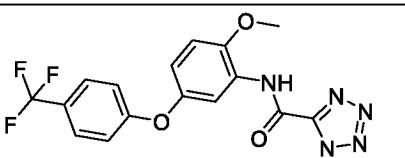
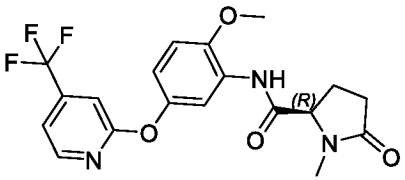
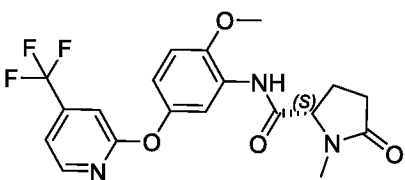
5        **Пример 35.** N-(3-(3,4-Дифторфенокси)-6-метокси-2-метилфенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 389)

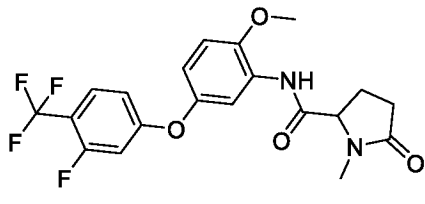
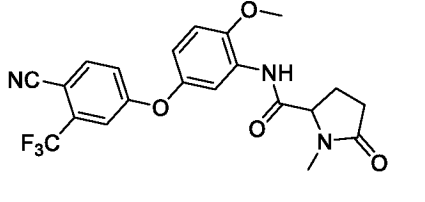
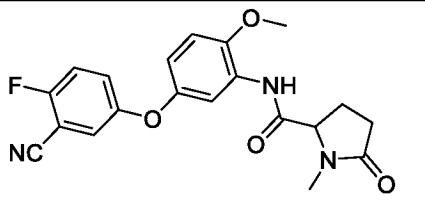
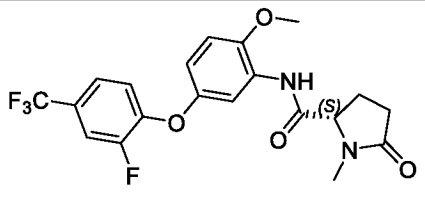


К раствору 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (15 мг, 0,10 ммоль), 3-(3,4-дифторфенокси)-6-метокси-2-метиланилина (24 мг, 0,09 ммоль), ТЗР (50% в EtOAc, 80 мкл, 0,14 ммоль) и DCM (2 мл) добавляют DIPEA (47 мкл, 0,27 ммоль). После нагревания с обратным холодильником в течение 3 ч добавляют исходное вещество и реагенты (1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновую кислоту (1,15 экв.), ТЗР (1,5 экв.), DIPEA (3,0 экв.) и перемешивают в закрытом сосуде при 80°C в течение 7 ч. Реакционную смесь гасят 2N NaOH (2 мл). Органический слой отделяют, а водный слой экстрагируют EtOAc (1 x 4 мл). Объединенные органические слои выпаривают и затем очищают обращенно-фазовой хроматографией с получением 0,016 г указанного в заголовке соединения.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1,94 (3H, s), 1,94-2,03 (1H, m), 2,19-2,37 (3H, m), 2,71 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,26-4,33 (1H, m), 6,61 (1H, m), 6,90-7,02 (3H, m), 7,36-7,45 (1H, m), 9,66 (1H, s). ЖХМС:  $m/z$  391,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

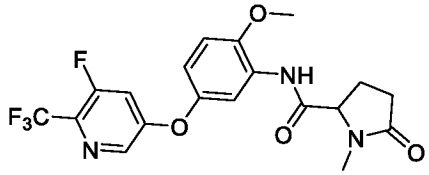
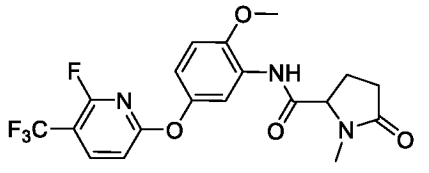
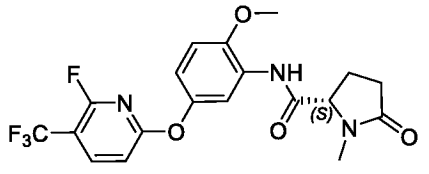
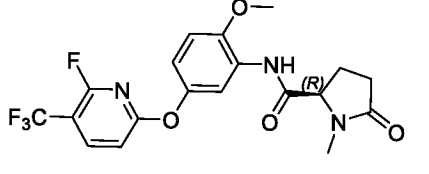
20        Следующие соединения получают в соответствии с методикой, описанной для Соединения 389. Код соединения, структура, исходные вещества, метод очистки и данные о характеристиках указаны в таблице.

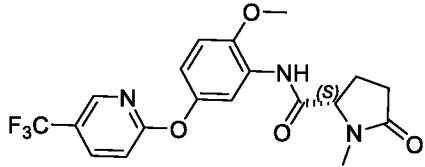
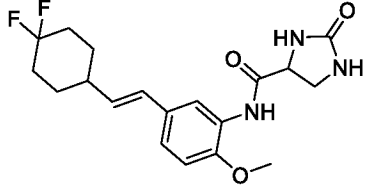
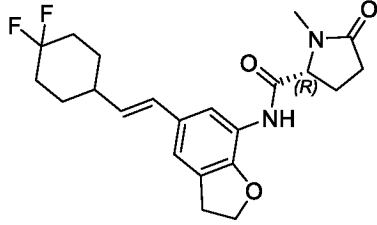
No	Структура и исходное вещество	Метод очистки и данные о характеристиках
390	 <p>Исходные вещества: 3-(3-амино-4-метоксифенокси)бензонитрил и 1-</p>	<p>Метод очистки колоночная хроматография. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 1,86-1,92 (1H, m), 2,15-2,30 (3H, m), 2,64 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,47 (1H, m), 6,88 (1H, m), 7,12 (1H, d), 7,26 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,51-7,57 (2H, m), 7,85</p>

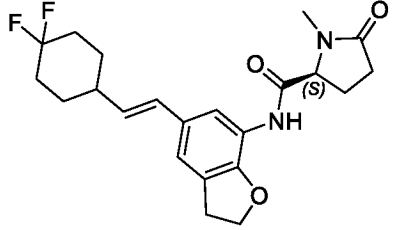
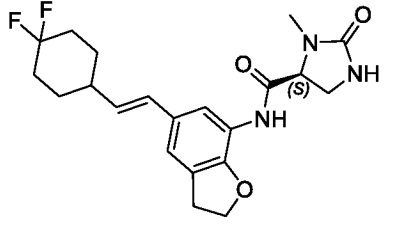
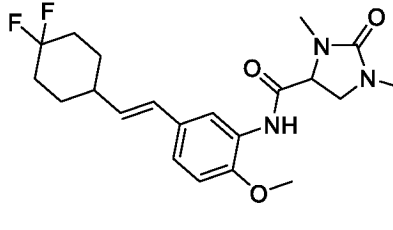
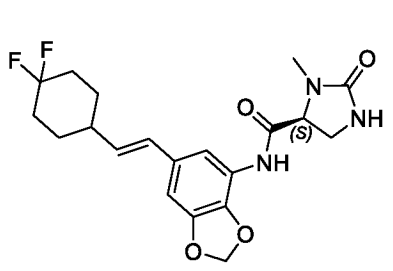
	метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	(1H, d), 9,64 (1H, s). ЖХМС: м/з 366,3 [M+H] <sup>+</sup>
391	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(3-метокси-4-(трифторметил)-фенокси)анилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки колоночная хроматография. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1,83-1,96 (1H, m), 2,13-2,34 (3H, m), 2,65 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,43-4,50 (1H, m), 6,44 (1H, m), 6,88-6,95 (2H, m), 7,13 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,88 (1H, d), 9,65 (1H, s). ЖХМС: м/з 439,4 [M+H] <sup>+</sup>
392	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)анилин и 1H-тетразол-5-карбоновая кислота</p>	Метод очистки колоночная хроматография. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,98 (3H, s), 6,86-6,91 (1H, m), 6,96 (1H, d), 7,01 (2H, d), 7,54 (2H, d), 8,22 (1H, d), 9,72 (1H, s). ЖХМС: м/з 379,9 [M+H] <sup>+</sup>
393	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилин и (2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки колоночная хроматография. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1,83-1,96 (1H, m), 2,11-2,35 (3H, m), 2,65 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,43-4,51 (1H, m), 6,95 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,41 (1H, br s), 7,46 (1H, d), 7,87 (1H, d), 8,38 (1H, d), 9,62 (1H, s). ЖХМС: м/з 410,4 [M+H] <sup>+</sup>
394	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)анилин и (S)-1-метил-5-</p>	Метод очистки колоночная хроматография. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1,83-1,96 (1H, m), 2,11-2,35 (3H, m), 2,65 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,43-4,51 (1H, m), 6,95 (1H, m), 7,12 (1H, d), 7,41 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,87 (1H, d), 8,38 (1H, d), 9,62 (1H, s). ЖХМС: м/з 410,5 [M+H] <sup>+</sup>

	оксопирролидин-2-карбоновая кислота	
395	 <p>Исходное вещество: 5-(3-фтор-4-(трифторметил)фенокси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки: колоночная хроматография. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 1,85-1,95 (1H, m), 2,14-2,32 (3H, m), 2,65 (3H, s), 3,89 (4H, s), 4,44-4,52 (1H, m), 6,85 (1H, m), 6,97 (1H, m), 7,07 (1H, m), 7,16 (1H, d), 7,74 (1H, t), 7,90 (1H, d), 9,68 (1H, s). ЖХМС: <math>m/z</math> 427,0 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
396	 <p>Исходное вещество: 4-(3-амино-4-метоксифенокси)-2-(трифторметил)бензонитрил и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки: колоночная хроматография. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 1,83-1,96 (1H, m), 2,14-2,36 (3H, m), 2,65 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,44-4,52 (1H, m), 7,01 (1H, m), 7,18 (1H, d), 7,26 (1H, m), 7,52 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,12 (1H, d), 9,71 (1H, s). ЖХМС: <math>m/z</math> 434,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
397	 <p>Исходное вещество: 5-(3-амино-4-метоксифенокси)-2-фторбензонитрил и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки: колоночная хроматография. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 1,86-1,92 (1H, m), 2,15-2,30 (3H, m), 2,64 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,47 (1H, m), 6,85 (1H, m), 7,11 (1H, d), 7,35 (1H, m), 7,50 (1H, d), 7,53 (1H, m), 7,84 (1H, d), 9,64 (1H, s). ЖХМС: <math>m/z</math> 384,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
398	 <p>Исходные вещества: 5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенокси)-2-</p>	<p>Метод очистки: колоночная хроматография. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 1,86-1,92 (1H, m), 2,16-2,30 (3H, m), 2,64 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,47 (1H, m), 6,93 (1H, m), 7,08 (1H, t), 7,13 (1H, d),</p>



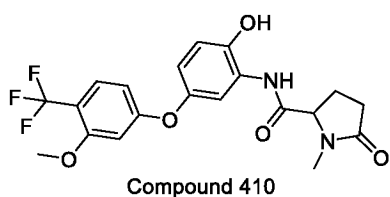
	метоксианилин и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	7,54 (1H, d), 7,86 (1H, m), 7,90 (1H, d), 9,66 (1H, s). ЖХМС: $m/z$ 427,4 $[M+H]^+$
399	 <p>Исходное вещество: 5-((5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки: колоночная хроматография. $^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1,83-1,95 (1H, m), 2,15-2,34 (3H, m), 2,65 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,45 - 4,53 (1H, m), 7,03 (1H, m), 7,17 (1H, d), 7,58 (1H, m), 7,96 (1H, d), 8,33 (1H, d), 9,71 (1H, s). ЖХМС: $m/z$ 428,3 $[M+H]^+$
400	 <p>Исходное вещество: 5-((6-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксианилин и 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки: колоночная хроматография. $^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1,83-1,97 (1H, m), 2,15-2,33 (3H, m), 2,65 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,41 - 4,54 (1H, m), 6,98-7,03 (1H, m), 7,06 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,36 (1H, t), 9,68 (1H, s). ЖХМС: $m/z$ 428,4 $[M+H]^+$
401	 <p>Исходные вещества: 5-((6-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксианилин и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки: колоночная хроматография. $^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1,84-1,96 (1H, m), 2,15-2,35 (3H, m), 2,66 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,44 - 4,53 (1H, m), 6,98-7,04 (1H, m), 7,07 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,37 (1H, t), 9,69 (1H, s). ЖХМС: $m/z$ 428,4 $[M+H]^+$
402	 <p>Исходные вещества: 5-((6-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-</p>	Метод очистки: колоночная хроматография. $^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1,83-1,96 (1H, m), 2,14-2,34 (3H, m), 2,65 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,44 - 4,51 (1H, m), 6,99-7,03 (1H, m), 7,07 (1H,

	окси)-2-метоксианилин, (2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота	d), 7,15 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,36 (1H, t), 9,68 (1H, s). ЖХМС: $m/z$ 428,4 $[M+H]^+$
403	 <p>Исходные вещества: 2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-окси)анилин и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки: колоночная хроматография. $^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1,82-1,95 (1H, m), 2,13-2,34 (3H, m), 2,65 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,43-4,50 (1H, m), 6,93-6,98 (1H, m), 7,12 (1H, d), 7,19 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,18-8,23 (1H, m), 8,54 (1H, s), 9,63 (1H, s). ЖХМС: $m/z$ 410,5 $[M+H]^+$
404	 <p>Исходные вещества: (E)-5-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-2-метоксианилин и 2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	Метод очистки: колоночная хроматография. $^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1,36-1,50 (2H, m), 1,77-1,97 (4H, m), 1,97-2,09 (2H, m), 2,22-2,34 (1H, m), 3,24-3,31 (1H, m), 3,65 (1H, t), 3,85 (3H, s), 4,30-4,37 (1H, m), 6,02-6,09 (1H, range), 6,35 (1H, d), 6,48 (1H, s), 6,79 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,09-7,16 (1H, m), 8,15 (1H, d), 9,12 (1H, s). ЖХМС: $m/z$ 380,4 $[M+H]^+$
405	 <p>Исходные вещества: (E)-5-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-2,3-дигидробензофуран-7-амин и (2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	Метод очистки: колоночная хроматография. $^1H$ ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$ ) $\delta$ : 1,48-1,60 (2H, m), 1,63-1,89 (4H, m), 2,05-2,27 (4H, m), 2,34-2,66 (3H, m), 2,93 (3H, s), 3,24 (2H, t), 4,07-4,13 (1H, m), 4,62 (2H, t), 5,98-6,05 (1H, m), 6,34 (1H, d), 7,01 (1H, s), 7,49 (1H, s), 8,05 (1H, s). ЖХМС: $m/z$ 405,4 $[M+H]^+$

406	 <p>Исходные вещества: (E)-5-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-2,3-дигидробензофуран-7-амин и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки: колоночная хроматография. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>: 1,47-1,60 (2H, m), 1,67-1,89 (4H, m), 2,05-2,26 (4H, m), 2,35-2,53 (2H, m), 2,54-2,66 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,24 (2H, t), 4,08-4,13 (1H, m), 4,62 (2H, t), 5,98-6,05 (1H, m), 6,34 (1H, d), 7,01 (1H, s), 7,49 (1H, s), 8,05 (1H, s). ЖХМС: <math>m/z</math> 405,4 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
407	 <p>Исходные вещества: (E)-5-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-2,3-дигидробензофуран-7-амин и (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки: колоночная хроматография. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math>: 1,36-1,48 (2H, m), 1,77-1,97 (4H, m), 1,97-2,10 (2H, m), 2,27 (1H, br s), 2,63 (3H, s), 3,12-3,27 (3H, m), 3,52 (1H, br t), 4,31 (1H, br t), 4,59 (2H, br t), 6,00-6,08 (1H, m), 6,32 (1H, br d), 6,42 (1H, br s), 7,11 (1H, br s), 7,66 (1H, br s), 9,62 (1H, br s). ЖХМС: <math>m/z</math> 406,3 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
408	 <p>Исходные вещества: (E)-5-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-2-метоксианилин и 1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки: колоночная хроматография. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math>: 1,37-1,49 (2H, m), 1,78-1,96 (4H, m), 1,98-2,09 (2H, m), 2,22-2,39 (1H, m), 2,66 (3H, s), 2,68 (3H, s), 3,17-3,25 (1H, m), 3,56 (1H, t), 3,83 (3H, s), 4,26-4,33 (1H, m), 6,02-6,10 (1H, m), 6,35 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,11-7,16 (1H, m), 8,02 (1H, d), 9,41 (1H, s). ЖХМС: <math>m/z</math> 397,5 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
409	 <p>Исходные вещества: (E)-5-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-2,3-дигидробензофуран-7-амин и (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>Метод очистки: колоночная хроматография. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math>: 1,36-1,48 (2H, m), 1,77-1,96 (4H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,23-2,32 (1H, m), 2,63 (3H, s), 3,16-3,21 (1H, m), 3,53 (1H, t), 4,25-4,31 (1H, m), 6,04 (2H, s),</p>

Исходные вещества: (E)-6-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)бензо[d][1,3]диоксол-4-амин, (S)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота	6,08-6,15 (1H, m), 6,31 (1H, d), 6,44 (1H, s), 6,91 (1H, d), 7,23 (1H, br d), 9,93 (1H, s). ЖХМС: m/z 408,3 [M+H] <sup>+</sup>
---	---

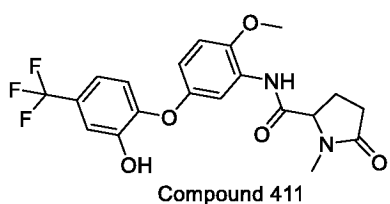
**Пример 36.** N-(2-Гидрокси-5-(3-метокси-4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 410)



5 ВCl<sub>3</sub> (1M в гептане, 798 мкл, 0,798 ммоль) по каплям добавляют к охлажденному раствору N-(2-метокси-5-(3-метокси-4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0,100 г, 0,228 ммоль) в DCM (9 мл) при -50°C с последующим перемешиванием при КТ в течение 50 мин. Реакционную смесь гасят 1N HCl (5 мл). Органический слой отделяют и выпаривают. Остаток очищают обращенно-

10 фазовой хроматографией с получением 0,066 г указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,85-1,95 (1H, m), 2,13-2,35 (3H, m), 2,65 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,43-4,50 (1H, m), 6,42 (1H, m), 6,78 (1H, m), 6,86 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,79 (1H, d), 9,57 (1H, s), 10,07 (1H, s). ЖХМС: m/z 425,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 37.** N-(5-(5-(2-Гидрокси-4-(трифторметил)фенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 411)

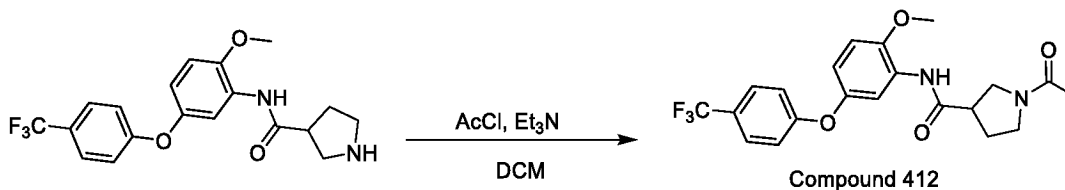


NaH (60% в масле, 0,028 г, 0,704 ммоль) добавляют к охлажденному раствору N-(5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0,100 г, 0,235 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C с последующим

20 перемешиванием в течение 15 мин. при КТ. Затем добавляют 2-(метилсульфонил)этанол и смесь нагревают при 50°C в течение 2,5 ч. Затем дважды добавляют NaH (60% в масле, 5 экв.) и 2-(метилсульфонил)этанол и нагревают при 80°C в течение 5 ч и при 100°C в течение 5,5 ч, соответственно. Реакционную смесь гасят 2N HCl (2 мл) и экстрагируют

EtOAc (3x3 мл). Органический слой отделяют и выпаривают. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией с получением 0,012 г указанного в заголовке соединения.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1,85-1,92 (1H, m), 2,16-2,31 (3H, m), 2,64 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,46 (1H, m), 6,76 (1H, m), 6,92 (1H, d), 7,07 (1H, d), 7,11 (1H, m), 7,20 (1H, d), 7,80 (1H, d), 9,58 (1H, s), 10,17 (1H, s). ЖХМС:  $m/z$  425,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 38.** 1-Ацетил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)пирролидин-3-карбоксамид (Соединение 412)



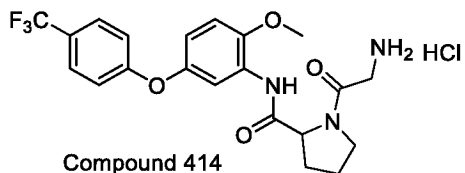
N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)пирролидин-3-карбоксамид (74 мг, 1 экв., 1,321 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (271 мкл, 10 экв., 1,945 ммоль) растворяют в DCM (5 мл) под азотом. Ацетилхлорид добавляют по каплям при  $0^\circ\text{C}$ , смесь перемешивают и постепенно повышают температуру до КТ. После завершения реакции смесь разбавляют EtOAc (20 мл) и промывают солевым раствором (2x10 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией с получением 36 мг указанного в заголовке соединения.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$  смесь ротамеров в соотношении  $\sim 1,0:1,2$ )  $\delta$ : 8,19 (m, 1H), 7,93 (br s, 0,45H), 7,88 (br s, 0,52H), 7,57-7,50 (m, 2,1H), 7,02-6,94 (m, 2,1H), 6,90 (m, 1,1H), 6,78 (m, 1H), 3,93 (s, 1,54H), 3,92 (s, 1,72H), 3,91-3,84 (m, 0,59H), 3,81-3,65 (m, 2,7H), 3,55-3,42 (m, 1,12H), 3,16 (m, 0,5H), 3,06 (quin, 0,58H), 2,45-2,34 (m, 0,67H), 2,31-2,16 (m, 1,8H), 2,08 (s, 1,44H), 2,07 (s, 1,63H). ЖХМС:  $m/z$  423,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Следующие соединения получают в соответствии с процедурой, описанной для соединения 412. Код соединения, структура, исходные вещества, метод очистки и данные о характеристиках указаны в таблице.

№	Структура и исходное вещество	Метод очистки и данные о характеристиках
413	<p>Исходные вещества: N-(5-(3-фторфенокси)-2-метокси-</p>	<p>Метод очистки А. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CDCl}_3</math>, 600 МГц, смесь ротаморов) <math>\delta</math>: 8,14 (d, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,22 (dt, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,74-6,69 (m, 2H), 6,60 (dt, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,66 (dd, 1H), 3,59 (dd, 1H), 3,50 (ddd, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 1H), 2,90 (s, 3H),</p>

фенил)пирролидин-3-карбоксамид и ацетил хлорид	2,36-2,22 (m, 2H). ЖХМС: м/з 373,231 (M+H) <sup>+</sup>
--	--

**Пример 39.** 1-Глицил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, HCl (Соединение 414)

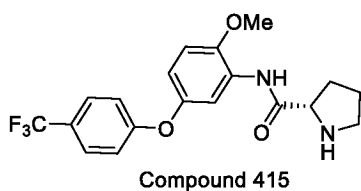


5 В колбе Бюхнера растворяют бензил (2-(2-((2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат (168 мг, 0,287 ммоль, 1 экв.) в EtOH (10 мл) и добавляют палладий (24,4 мг, 0,023 ммоль, 0,08 экв.) и HCl (37%, 0,120 мл, 1,435 ммоль, 5 экв.). Колбу подключают к линии H<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>/вакуум и после замены воздуха на азот перемешивают смесь

10 в атмосфере водорода в течение 2,5 ч. Смесь фильтруют через пробку из Celite<sup>®</sup> и промывают смесью ацетонитрил/H<sub>2</sub>O в соотношении 1:1. Продукт замораживают при -78°C и удаляют растворители на сублимационной сушилке с получением указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,91 (s, 1H), 8,17 (br.s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,93 (dd, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,17

15 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,71-2,30 (m, 3H), 2,04 (m, 1H). ЖХМС: м/з 452,598 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 40.** (S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 415)

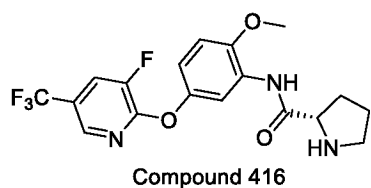


Соединение получают в соответствии с методикой, описанной для

20 Промежуточного соединения 364 из *tert*-бутил (S)-2-((2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-карбоксилата. Неочищенный конечный продукт обрабатывают насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагируют DCM. Органическую фазу сушат и выпаривают с получением указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,2 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,48-7,56

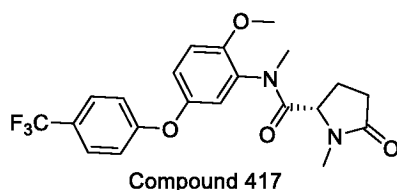
25 (m, 2H), 6,96-7,03 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85-3,92 (m, 1H), 2,98-3,15 (m, 2H), 2,14-2,26 (m, 1H), 1,97-2,08 (m, 1H), 1,68-1,85 (m, 2H). ЖХМС: м/з 381,7 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 41.** (*S*)-*N*-(5-((3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 416)



Соединение получают в соответствии с методикой, описанной для  
 5 Промежуточного соединения 364 из *трет*-бутил (2*S*)-2-((5-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)карбамоил)-1*H*-пирролидин-1-карбоксилата. Неочищенный конечный продукт обрабатывают насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и затем экстрагируют DCM. Органическую фазу сушат и выпаривают с  
 10 получением указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,2 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,14-8,19 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (dd, 1H), 2,96-3,14 (m, 2H), 2,13 (br, 1H), 2,12-2,24 (m, 1H), 1,96-2,07 (m, 1H), 1,67-1,84 (m, 2H). ЖХМС: *m/z* 400,6 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 42.** (*S*)-*N*-(2-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-*N*,1-диметил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 417)



15 К охлажденному (0-5°C) раствору (*S*)-*N*-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0,204 г, 0,50 ммоль) в сухом DMF (2,0 ммоль) добавляют гидрид натрия, 60 мас.% в масле (0,025 г, 0,625 ммоль) и перемешивают смесь при 0-5°C в течение 15 мин. Добавляют йодметан  
 20 (0,062 мл, 1,00 ммоль) и продолжают перемешивание при КТ до завершения реакции. Смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают водой и соевым раствором, сушат и выпаривают. Неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,152 г. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), смесь ротамеров. Химические  
 25 сдвиги для основного ротамера: δ: 7,56-7,64 (m, 2H), 7,07-7,14 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 3H), 6,96 (dd, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,43-2,62 (m, 1H), 2,18-2,31 (m, 1H), 1,77-2,08 (m, 2H). ЖХМС: *m/z* 423,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Сокращения

- DCM - дихлорметан
- DEAD - диэтилазодикарбоксилат
- DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин
- 5 DMA - диметилацетамид
- DMAP - 4-диметиламинопиридин
- DMF - N,N-диметилформаид
- DMSO - диметилсульфоксид
- ee - энантиомерный избыток
- 10 экв. - Молярный эквивалент
- ГХМС - газовая хроматография-масс-спектрометрия
- НАТУ - 2-(7-Аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат
- ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография
- ЖХМС - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
- 15 LiHMDS - бис(триметилсилил)амид лития
- MTBE - метил трет-бутиловый эфир
- $Pd_2(dba)_3$  - трис(дибензилиденацетон)дипалладий
- $PdCl_2(dppf)$  - [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
- КТ - комнатная температура
- 20 rt - Время выдерживания
- SPhos Pd G2 - Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)
- ТзР - циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты
- TBAF - тетра-н-бутиламмоний фторид
- 25 TEA - триэтиламин
- TFA - трифторуксусная кислота
- THF - тетрагидрофуран
- TMA - триметилалюминий
- TMS-Cl - триметилсилилхлорид
- 30 XantPhos - 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен



## ЭКСПЕРИМЕНТЫ

### Эксперимент 1. Ингибирование TEAD

Для ингибирования TEAD использовалась клеточная линия Hippo Pathway TEAD Reporter - MCF-7 (BPS Bioscience, № по каталогу: 60618), содержащая ген люциферазы светлячка под контролем элементов, отвечающих на TEAD. В этой клеточной линии YAP1 остается в ядре, индуцируя конститутивную экспрессию репортерной люциферазы. Количество экспрессируемой люциферазы определяют с помощью системы ONE-Glo Luciferase Assay System (Promega) и измеряют на многорежимном планшете Enspire Multimode Plate Reader (PerkinElmer).

10 Клетки MCF-7 высевают на белый/чистый 384 планшета с поли-D-лизиновым покрытием (Грануляция № 356660) при плотности 8500 клеток/лунку. На следующий день в планшеты добавляют тестируемые соединения (11 концентраций в 4 репликах) и контроль DMSO (0,1%). Через 24 ч клетки лизируют и измеряют активность люциферазы. Определяют полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC<sub>50</sub>) тестируемых соединений для ингибирования YAP-TEAD.

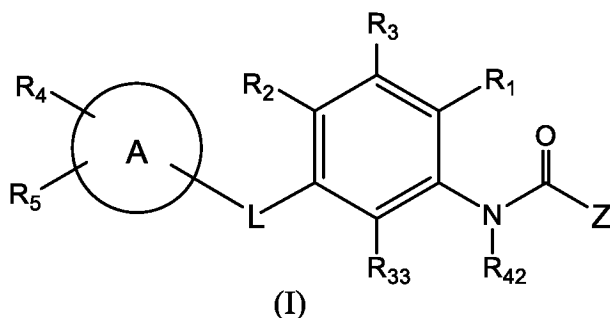
15 Соединения изобретения проверены в вышеуказанном анализе, и значения IC<sub>50</sub> соединений приведены в таблице 1, где "А" относится к группе соединений, имеющих значение IC<sub>50</sub> менее 50 нМ, "В" относится к группе соединений, имеющих значение IC<sub>50</sub> в диапазоне от 50 до 300 нМ, и "С" относится к группе соединений, имеющих значение IC<sub>50</sub> в диапазоне от 301 нМ до 2000 нМ.

Таблица 1.

Группа	Соединение №
А	1, 21, 22, 23, 28, 33, 45, 47, 48, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 75, 76, 81, 87, 88, 91, 92, 93, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 107, 109, 110, 114, 117, 118, 119, 128, 129, 130, 131, 133, 134, 136, 139, 141, 143, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 156, 157, 159, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 170, 171, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 182, 184, 185, 186, 187, 189, 192, 196, 206, 208, 209, 210, 213, 214, 215, 216, 217, 222, 223, 226, 227, 229, 230, 231, 234, 237, 239, 240, 248, 253, 255, 264, 265, 276, 278, 279, 282, 283, 290, 292, 294, 296, 297, 298, 299, 300, 304, 305, 307, 308, 312, 313, 316, 317, 318, 319, 320, 322, 335, 338, 339, 340, 345, 348, 349, 351, 352, 355, 356, 361, 362, 363, 365, 375, 377, 382, 385, 391, 395, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 405, 406, 407, 409 и 414.
В	8, 10, 11, 17, 18, 19, 24, 25, 27, 29, 30, 32, 34, 36, 37, 39, 42, 43, 49, 52, 53, 55, 56, 57, 60, 62, 63, 71, 73, 74, 77, 78, 80, 82, 83, 86, 89, 90, 94, 95, 96, 98, 104, 108, 111, 112, 115, 116, 125, 126, 127, 135, 138, 140, 144, 147, 148, 155, 160, 161, 169, 172, 173, 174, 194, 197, 198, 200, 207, 211, 212, 218, 232, 233, 235, 238, 241, 242, 244, 245, 247, 249, 254, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 263, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 273, 274, 275, 277, 281, 284, 285, 286, 288, 291, 293, 295, 309, 310, 315, 321, 325, 328, 331, 334, 336, 337, 342, 346, 350, 357, 359, 360, 364, 368, 369, 371, 376, 379, 379, 380, 381, 383, 396, 404, 408 и 417.
С	2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 20, 26, 31, 35, 38, 40, 41, 44, 46, 50, 51, 54, 58, 61, 64, 65, 72, 79, 84, 85, 106, 113, 120, 121, 122, 123, 124, 132, 137, 142, 145, 146, 181, 183, 188, 190, 191, 193, 199, 201, 202, 203, 205, 224, 225, 228, 236, 243, 246, 251, 252, 262, 272, 287, 289, 301, 302, 303, 306, 311, 317, 323, 324, 326, 327, 329, 330, 332, 333, 341, 343, 344, 347, 353, 354, 358, 366, 367, 370, 372, 373, 374, 378, 386, 387, 388, 389, 390, 392, 393, 394, 397, 410, 411, 412 и 413.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



5

где

A - пиридил, тетрагидропиранил, 4-10-членное карбоциклическое кольцо;

L представляет собой -O-, -S-, -NH-, -C<sub>1-7</sub> алкил-, -C<sub>2-7</sub> алкенил-, -C<sub>1-7</sub> алкил-O-, -O-C<sub>1-7</sub> алкил- или -NH-C<sub>1-7</sub> алкил-;

10 R<sub>1</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, гидроксил, циано, -C(O)NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub>, или необязательно замещенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

R<sub>2</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси или галоген;

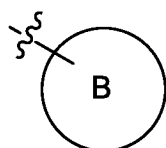
R<sub>3</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, галоген C<sub>1-7</sub> алкил или циано, или

15 R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

R<sub>4</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, галоген C<sub>1-7</sub> алкил, галоген C<sub>1-7</sub> алкокси, циано или C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил;

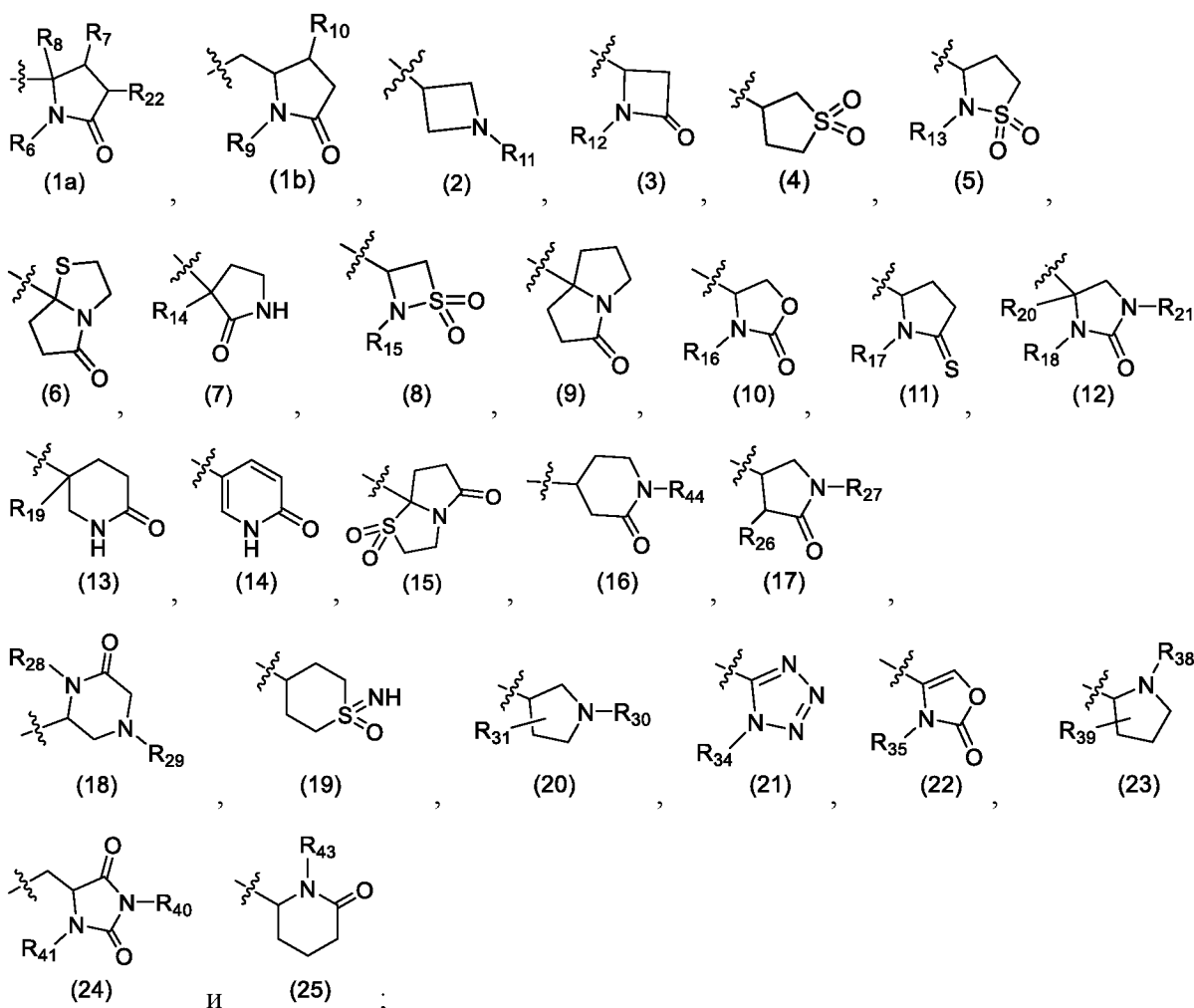
20 R<sub>5</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, нитро, amino, гидроксил, галоген C<sub>1-7</sub> алкил, галоген C<sub>1-7</sub> алкокси, или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

Z - -CH(NHR<sub>25</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOH или группа формулы



25

где B представляет собой любую из следующих групп



5

при условии, что

если В - кольцо (2), то L - -O- или -O-C<sub>1-7</sub> алкил-, и R<sub>1</sub> - C<sub>1-7</sub> алкокси;

если В - кольцо (3), то L - -O-;

если В - кольцо (4), то L - -O- и R<sub>1</sub> - C<sub>1-7</sub> алкокси;

10

если В - кольцо (20), (21), (23), (25) или (26), то L - -O- и R<sub>1</sub> - C<sub>1-7</sub> алкокси;

если L - -C<sub>1-7</sub> алкил-O-, то R<sub>1</sub> - C<sub>1-7</sub> алкокси или R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

15

если А - 4-, 5-, 7-, 8-, 9- или 10-членное карбоциклическое кольцо, то R<sub>1</sub> - C<sub>1-7</sub> алкокси;

20

R<sub>6</sub> и R<sub>9</sub> независимо друг от друга представляют собой водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил C<sub>1-7</sub> алкил, -C(O)-R<sub>x</sub>, C<sub>1-7</sub> алкокси C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкоксикарбонил C<sub>1-7</sub> алкил, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-7</sub> алкил, -C<sub>1-7</sub> алкил-C(O)-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> или необязательно замещенное 4-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

$R_X$  -  $C_{1-7}$  алкил,  $C_{3-7}$  циклоалкил,  $C_{1-7}$  алкокси  $C_{1-7}$  алкил,  $C_{1-7}$  алкил- $NR_{36}R_{37}$  или необязательно замещенное 4-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

5  $R_7, R_8, R_{10}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}$  и  $R_{26}$  независимо означают водород,  $C_{1-7}$  алкил,  $C_{3-7}$  циклоалкил, гидроксил,  $C_{1-7}$  алкокси или  $C_{1-7}$  алкилкарбонил;

$R_{11}$  - водород,  $C_{1-7}$  алкил, галоген  $C_{1-7}$  алкил или  $C_{1-7}$  алкилкарбонил;

$R_{23}, R_{24}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{40}, R_{41}, R_{42}, R_{43}, R_{44}$  и  $R_{45}$  независимо означают водород, или  $C_{1-7}$  алкил;

10  $R_{25}$  -  $C_{1-7}$  алкил;

$R_{30}$  -  $C_{1-7}$  алкил,  $C_{1-7}$  алкилкарбонил или  $-SO_2C_{1-7}$  алкил;

$R_{38}$  - водород,  $C_{1-7}$  алкил,  $C_{1-7}$  алкилкарбонил,  $C_{1-7}$  алкокси  $C_{1-7}$  алкилкарбонил или  $-C_{1-7}$  алкил- $C(O)-NR_{23}R_{24}$ ;

$R_{39}$  - водород,  $C_{1-7}$  алкил или гидроксил;

15 где необязательный заместитель, в каждом случае, представляет собой 1-2 заместителя, независимо выбранных из  $C_{1-7}$  алкил, галоген, галоген  $C_{1-7}$  алкил,  $C_{1-7}$  алкокси и оксо;

при условии, что соединение формулы (I) не является

$N$ -[2-Метил-3-(феноксиметил)фенил]-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;

20  $N$ -[5-[(3-Фторфенокси)метил]-2-метоксифенил]-1-метил-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;

$N$ -[3-[(4-Хлорфенил)метил]фенил]-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;

$N$ -[3-[(Циклогексилокси)метил]фенил]-1-метил-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;

25  $N$ -[4-Метил-3-[(4-метил-2-пиридирил)окси]фенил]-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;

$N$ -[3-(Циклопентиламино)фенил]-1-метил-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамид;

$N$ -[3-[(3-Метилциклогексил)окси]метил]фенил]-6-оксо-3-пиперидинкарбоксамид;

30 1-Этил-5-оксо- $N$ -(3-феноксифенил)-3-пирролидинкарбоксамид;

$N$ -[5-[(3-Фторфенокси)метил]-2-метоксифенил]-2-пирролидинкарбоксамид;

1-(1-Этилпропил)- $N$ -[5-[(3-фторфенокси)метил]-2-метоксифенил]-5-оксо-3-пирролидинкарбоксамид;

$N$ -[3-[(4-Хлорофенил)метил]фенил]-1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридинкарбоксамид;

1,6-Дигидро-*N*-[4-метокси-3-(фенилметил)фенил]-6-оксо-3-пиридинкарбоксамид;

1,6-Дигидро-6-оксо-*N*-[3-[2-(2-пиридинил)этинил]фенил]-3-пиридинкарбоксамид;

5 *N*-[3-[(3-Фторфенокси)метил]фенил]-2,3-дигидро-2-оксо-1*H*-имидазол-4-карбоксамид;

1-Метил-*N*-[2-метил-3-(феноксиметил)фенил]-5-оксо-3-пирролидинкарбоксамид;

*N*-[3-[(1,3-Бензодиоксол-5-илокси)метил]фенил]-1-(2-метилпропил)-5-оксо-3-пирролидинкарбоксамид;

10 1,6-Дигидро-*N*-[3-[[3-метилциклогексил)окси]метил]фенил]-6-оксо-3-пиридинкарбоксамид;

*N*-[3-[(Циклогексилокси)метил]фенил]-1-этил-5-оксо-3-пирролидинкарбоксамид;

1-Метил-*N*-[3-[[3-метилциклогексил)окси]метил]фенил]-5-оксо-3-пирролидинкарбоксамид;

15 2,3-Дигидро-3-метил-*N*-[3-[[3-метилциклогексил)окси]метил]фенил]-2-оксо-1*H*-имидазол-4-карбоксамид;

2,3-Дигидро-1,3-диметил-*N*-[3-[[3-метилциклогексил)окси]метил]фенил]-2-оксо-1*H*-имидазол-4-карбоксамид;

1-Этил-*N*-[4-метокси-3-(4-пиридинилметокси)фенил]-5-оксо-3-

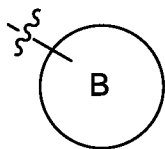
20 пирролидинкарбоксамид;

*N*-[4-Метокси-3-(4-метоксифенокси)фенил]-1-(2-метилпропил)-5-оксо-3-пирролидинкарбоксамид или

6-Оксо-*N*-(3-феноксифенил)-2-пиперазинкарбоксамид.

2. Соединение по п. 1, где А - фенил, пиридил или циклогексил.

25 3. Соединение по п. 1 или 2, где Z представляет собой группу формулы



4. Соединение по п. 3, где В представляет собой кольцо (1а), (3), (4), (6), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (16), (17) или (18).

30 5. Соединение по п. 4, где В представляет собой кольцо (1а), (4), (10), (11), (12), (13), (16) или (17).

6. Соединение по п. 5, где В представляет собой кольцо (1а), (10), (11) или (12).

7. Соединение по п. 6, где В представляет собой кольцо (1а) или (12).

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R_7$  и  $R_8$  представляют собой водород.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R_6$  представляет собой водород,  $C_{1-7}$  алкил или  $C_{3-7}$  циклоалкил.

5 10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R_6$  представляет собой  $C(O)-R_x$ , где  $R_x$  представляет собой  $C_{1-7}$  алкил или необязательно замещенное 4-6-членное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N.

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R_{20}$  представляет собой водород, а  $R_{18}$  -  $C_{1-7}$  алкил или  $C_{3-7}$  циклоалкил.

10 12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R_{21}$  представляет собой водород или  $C_{1-7}$  алкил.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где L представляет собой -O-, -S-, -NH-, - $C_{1-7}$  алкил-, - $C_{2-7}$  алкенил-, - $C_{1-7}$  алкил-O-, или -O- $C_{1-7}$  алкил-.

15 14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где L представляет собой  $C_{2-7}$  алкенил-, - $C_{1-7}$  алкил-O- или -O- $C_{1-7}$  алкил-.

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где L представляет собой -O-, - $C_{2-7}$  алкенил- или -O- $C_{1-7}$  алкил-.

16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где L представляет собой O- или - $C_{2-7}$  алкенил-.

20 17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где L представляет собой O-.

18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R_1$  представляет собой водород,  $C_{1-7}$  алкокси или галоген.

25 19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R_1$  представляет собой  $C_{1-7}$  алкокси или галоген.

20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R_1$  представляет собой  $C_{1-7}$  алкокси.

21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R_2$  представляет собой водород,  $C_{1-7}$  алкокси или галоген.

30 22. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R_2$  представляет собой водород или галоген.

23. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R_2$  представляет собой водород.

24. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R_3$  представляет собой

водород, галоген или C<sub>1-7</sub> алкокси.

25. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R<sub>3</sub> представляет собой водород или C<sub>1-7</sub> алкокси.

26. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R<sub>3</sub> представляет собой водород.

27. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N.

28. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O и N.

29. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, где гетероатомом является O.

30. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R<sub>4</sub> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген C<sub>1-7</sub> алкил или галоген C<sub>1-7</sub> алкокси, а R<sub>5</sub> представляет собой водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, циано, амина или галоген.

31. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где A представляет собой фенил или пиридил; L представляет собой -O-; R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкокси; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>33</sub> и R<sub>42</sub> - водород; Z - кольцо (1a) или (12); и R<sub>4</sub> - галоген C<sub>1-7</sub> алкил.

32. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое представляет собой

N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 1);

(E)-N-(5-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 21);

(E)-N-(5-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 22);

(E)-N-(5-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, энантиомер 1 (Соединение 23);

1-метил-5-оксо-N-(5-(3-(трифторметил)фенокси)бензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 28);

5-Оксо-N-(6-(3-(трифторметил)фенокси)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 33);



N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 45);

1-ацетил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 47);

5 N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 48);

N-(5-(3,4-дифторфенокси)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 59);

10 5-оксо-N-(7-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 66);

1-метил-5-оксо-N-(7-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 67);

1-этил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 68);

15 (R)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 69);

(S)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 70);

20 N-(2-фтор-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 75);

N-(2-фтор-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 76);

1-изопропил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 81);

25 N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 87);

N-(5-(3,4-дифторфенокси)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 88);

30 N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-тиоксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 91);

N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-тиоксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 92);

(R)-N-(5-(3,4-дифторфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 93);

(R)-N-(7-(3,4-дифторфенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 97);

(R)-1-метил-5-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 99);

5 (S)-N-(5-(3,4-дифторфенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 100);

(R)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 101);

10 (S)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 102);

(R)-N-(2-метокси-5-(((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 103);

(S)-N-(2-метокси-5-(((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 105);

15 (S)-1-метил-5-оксо-N-(5-(((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 107);

1-циклопропил-5-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 109);

20 1-циклопропил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 110);

1-циклопропил-5-оксо-N-(7-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 114);

N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 117);

25 N-(2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 118);

(S)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-6-оксопиперидин-3-карбоксамид (Соединение 119);

30 (R)-1-циклопропил-N-(2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 128);

(S)-1-циклопропил-N-(2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 129);

(S)-N-(2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 130);

3-циклопропил-N-(2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 131);

1-(циклопропилметил)-N-(2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, энантиомер 2 (Соединение 133);

5 (R)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1,2-диметил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 134);

1-(2-амино-2-оксоэтил)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 136);

10 N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 139);

(S)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 141);

(2S)-4-метокси-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 143);

15 N-(5-(4-(дифторметил)феноксифенил)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 149);

(S)-1-метил-5-оксо-N-(5-(((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 150);

20 (R)-1-метил-5-оксо-N-(5-(((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 151);

N-(4-фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 152);

N-(4-фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 153);

25 (R)-N-(4-фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-окси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 154);

(S)-N-(4-фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 156);

30 (S)-N-(4-фтор-2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 157);

3-метил-2-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 159);

(R)-1-метил-5-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 162);

- (S)-1-метил-5-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 163);
- 3-циклопропил-2-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 164);
- 5 (S)-1-циклопропил-5-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 165);
- (R)-1-циклопропил-5-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 166);
- 3-этил-2-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 167);
- 10 (S)-3-метил-2-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 168);
- (R)-1-этил-5-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 170);
- 15 (S)-1-этил-5-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 171);
- (R)-1-метил-5-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)хроман-8-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 175);
- 3-метил-2-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)хроман-8-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 176);
- 20 1-метил-5-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)хроман-8-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 177);
- 3-метил-2-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 178);
- 25 1-циклопропил-5-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 179);
- (S)-3-метил-2-оксо-N-(6-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 180);
- 3-метил-2-оксо-N-(7-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 182);
- 30 3-метил-2-оксо-N-(7-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)имидазолидин-4-карбоксамид, энантиомер 2 (Соединение 184);
- 1-метил-5-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)фенокси)бензофуран-7-ил)пирролидин-2-

карбоксамид (Соединение 185);

3-метил-2-оксо-N-(6-(4-(трифторметил)фенокси)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 186);

2-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиперидин-4-карбоксамид (Соединение 187);

1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 189);

3-метил-2-оксо-N-(7-(4-(трифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 192);

(R)-N-(2-фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 196);

N-(5-((4,4-дифторциклогексил)метокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 206);

(R)-N-(2-метокси-5-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-3-метил-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (Соединение 208);

(R)-N-(2-метокси-5-(((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 209);

(S)-N-(2-метокси-5-(((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 210);

N-(5-(4-(дифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 213);

(S)-N-(5-(4-(дифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 214);

(R)-N-(5-(4-(дифторметил)фенокси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 215);

(S)-3-метил-2-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензофуран-7-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 216);

(R)-3-метил-2-оксо-N-(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензофуран-7-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 217);

N-(5-(3,4-дихлорфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 222);

N-(5-(3-хлор-4-фторфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 223);

(S)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,3-диметил-2-

оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 226);

(R)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1,3-диметил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 227);

5 N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксо-1-(5-оксопирролидин-2-карбонил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 229);

N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-(1-метил-5-оксопирролидин-2-карбонил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 230);

N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксо-1-(4-оксоазетидин-2-карбонил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 231);

10 1-метил-5-оксо-N-(7-(3-(трифторметил)феноксифенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид, энантиомер 1  
(Соединение 234);

1-метил-5-оксо-N-(5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 237);

15 N-(5-(3,4-дифторфеноксифенил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 239);

N-(7-(3,4-дифторфеноксифенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 240);

20 N-(5-((3,4-дифторбензил)окси)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 248);

N-(3-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 253);

N-(2-метокси-5-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 255);

25 N-(2-метокси-5-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 264);

(R)-N-(2-метокси-5-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 265);

30 N-(2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 276);

(R)-N-(3-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 278);

N-(3-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 279);

(R)-N-(3-метокси-5-((4-(трифторметил)циклогексил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 282);

(R)-N-(2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 283);

5 (R)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 290);

N-(5-(4-(дифторметил)фенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 292);

10 N-(5-(циклогексилметокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 294);

N-(5-((4,4-диметилциклогексил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 296);

N-(5-((3,4-дифторфенил)тио)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 297);

15 N-(5-((3,4-дифторфенил)тио)-2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 298);

N-(5-(3-бромфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 299);

20 N-(2-метокси-5-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 300);

N-(5-(4-хлорфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 304);

N-(5-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 305);

25 (S)-N-(5-(4-хлорфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 307);

(R)-N-(5-(4-хлорфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 308);

30 (S)-N-(5-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 312);

(S)-N-(5-(4-(дифторметил)фенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 313);

N-(5-(3-хлорфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 316);

N-(5-(4-циано-3-метилфенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 317);

N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-(2-метоксиэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 318);

5 (R)-N-(5-(4-(дифторметил)фенокси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 319);

N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-6-оксопиперидин-2-карбоксамид (Соединение 320);

10 N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-2-оксопиперидин-4-карбоксамид (Соединение 322);

N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксамид (Соединение 335);

(S)-N-(5-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 338);

15 (S)-N-(5-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 339);

(S)-N-(5-(4-(дифторметил)фенокси)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 340);

20 (S)-N-(5-((3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 345);

(S)-N-(5-(3-хлорфенокси)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 348);

N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-3-карбоксамид (Соединение 349);

25 (S)-N-(3-хлор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 351);

N-(3-хлор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 352);

30 (S)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксамид (Соединение 355);

(S)-N-(5-(4-хлорфенокси)-2-метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 356);

(S)-N-(2,4-дифтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 361);



(S)-N-(3-фтор-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 362);

(S)-N-(2-фтор-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 363);

5 (S)-N-(2-фтор-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 365);

4-амино-5-((2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)амино)-5-оксопентановая кислота (Соединение 375);

10 (R)-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-5-оксо-1-(1H-пиразол-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 377);

N-(4-фтор-2-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 382);

N-(5-(4-хлор-2-фторфеноксифенил)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 385);

15 N-(2-метокси-5-(3-метокси-4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 391);

N-(2-метокси-5-(3-метокси-4-(трифторметил)феноксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 395);

20 (S)-N-(5-(2-фтор-4-(трифторметил)феноксифенил)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 398);

(N-(5-((5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 399);

N-(5-((6-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 400);

25 (S)-N-(5-((6-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 401);

(R)-N-(5-((6-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 402);

30 (S)-N-(2-метокси-5-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 403);

(R,E)-N-(5-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 405);

(S,E)-N-(5-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (Соединение 406);

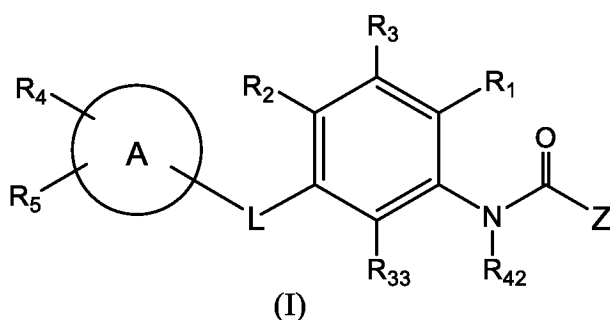
(S,E)-N-(5-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 407);

((S,E)-N-(6-(2-(4,4-дифторциклогексил)винил)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (Соединение 409);

5 1-глицил-N-(2-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, HCl (Соединение 414);

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль.

33. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



10 где

A - пиридил, тетрагидропиранил, 4-10-членное карбоциклическое кольцо;

L представляет собой -O-, -S-, -NH-, -C<sub>1-7</sub> алкил-, -C<sub>2-7</sub> алкенил-, -C<sub>1-7</sub> алкил-O-, -O-C<sub>1-7</sub> алкил- или -NH-C<sub>1-7</sub> алкил-;

15 R<sub>1</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, гидроксил, циано, -C(O)NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub>, или необязательно замещенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

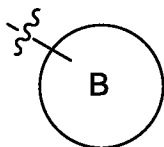
R<sub>2</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси или галоген;

20 R<sub>3</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, галоген C<sub>1-7</sub> алкил или циано, или R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

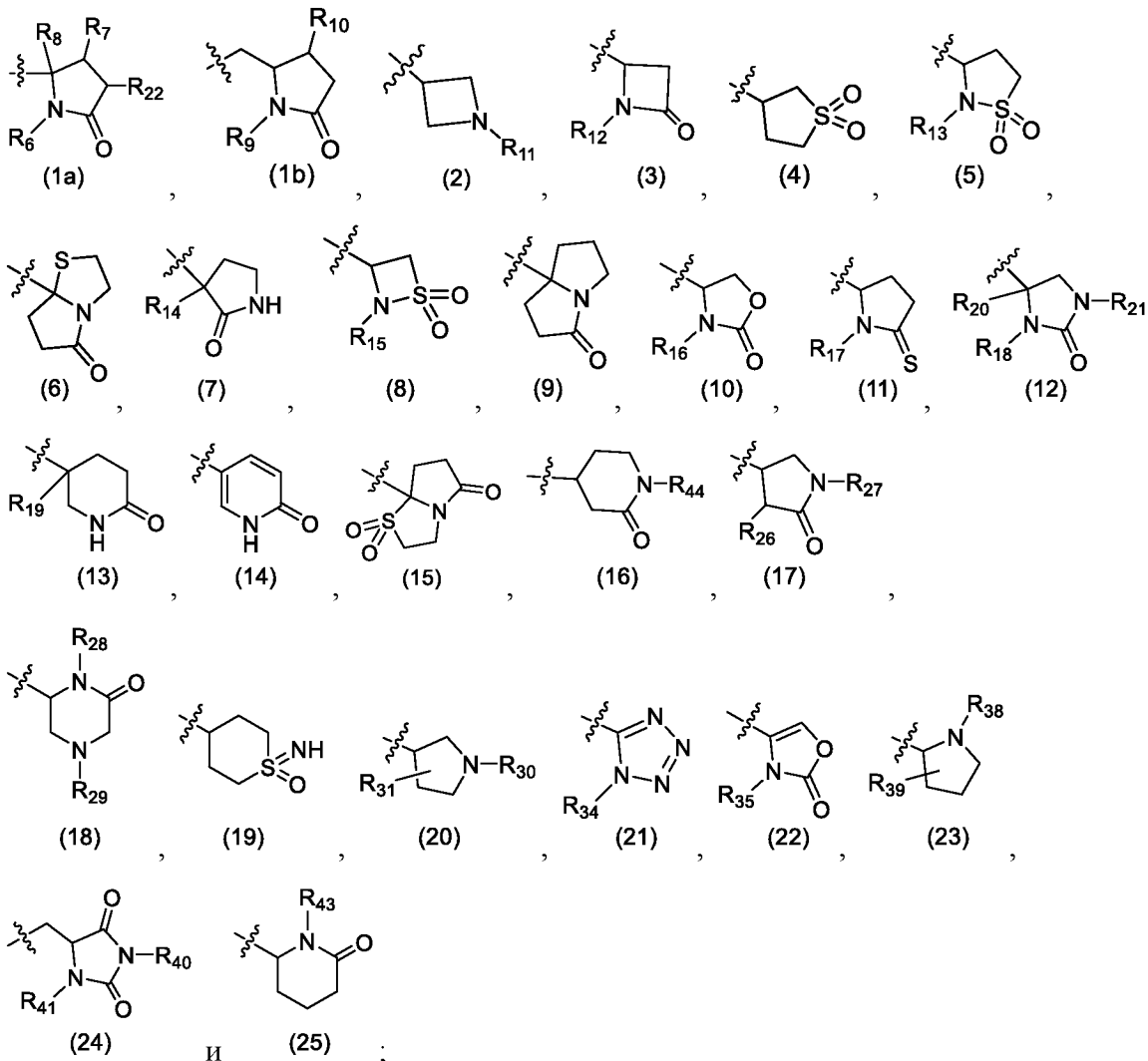
R<sub>4</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, галоген C<sub>1-7</sub> алкил, галоген C<sub>1-7</sub> алкокси, циано или C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил;

25 R<sub>5</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, нитро, amino, гидроксил, галоген C<sub>1-7</sub> алкил, галоген C<sub>1-7</sub> алкокси, или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

Z представляет собой -CH(NHR<sub>25</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOH или группу формулы



где В представляет собой любую из следующих групп



при условии, что

если В представляет собой кольцо (2), то L представляет собой -O- или -O-C<sub>1-7</sub> алкил-, и R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкокси;

если В представляет собой кольцо (3), то L представляет собой -O-;

если В представляет собой кольцо (4), то L представляет собой -O-, и R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкокси;

если В представляет собой кольцо (20), (21), (23), (25) или (26), то L представляет собой -O-, и R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкокси;

если L представляет собой -C<sub>1-7</sub> алкил-O-, то R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкокси или R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце,

независимо выбранных из O, S и N;

если A представляет собой 4-, 5-, 7-, 8-, 9- или 10-членное карбоциклическое кольцо, то R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкокси;

5 R<sub>6</sub> и R<sub>9</sub> независимо друг от друга представляют собой водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил C<sub>1-7</sub> алкил, -C(O)-R<sub>x</sub>, C<sub>1-7</sub> алкокси C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкоксикарбонил C<sub>1-7</sub> алкил, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-7</sub> алкил, -C<sub>1-7</sub> алкил-C(O)-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> или необязательно замещенное 4-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

10 R<sub>x</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил, C<sub>1-7</sub> алкокси C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкил-NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub> или необязательно замещенное 4-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> и R<sub>26</sub> независимо друг от друга представляют собой водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил, гидроксил, C<sub>1-7</sub> алкокси или C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил;

15 R<sub>11</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, галоген C<sub>1-7</sub> алкил или C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил;

R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>35</sub>, R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>40</sub>, R<sub>41</sub>, R<sub>42</sub>, R<sub>43</sub>, R<sub>44</sub> и R<sub>45</sub> независимо друг от друга представляют собой водород или C<sub>1-7</sub> алкил;

R<sub>25</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкил;

R<sub>30</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил или -SO<sub>2</sub>C<sub>1-7</sub> алкил;

20 R<sub>38</sub> представляет собой водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил, C<sub>1-7</sub> алкокси C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил или -C<sub>1-7</sub> алкил-C(O)-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>;

R<sub>39</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил или гидроксил;

25 где необязательный заместитель, в каждом случае, представляет собой 1-2 заместителя, независимо выбранных из C<sub>1-7</sub> алкила, галогена, галоген C<sub>1-7</sub> алкила, C<sub>1-7</sub> алкокси и оксо;

для применения в качестве лекарственного средства.

34. Соединение по п. 33 для применения в лечении заболевания или состояния, при котором желательна ингибирование TEAD.

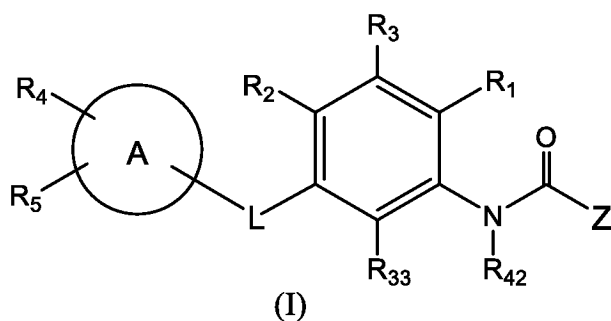
30 35. Соединение для применения по п. 34, где заболевание представляет собой рак или хроническую боль.

36. Соединение для применения по п. 35, где рак представляет собой мезотелиому, плоскоклеточную карциному, гинекологический рак, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак печени, рак легкого и рак толстой кишки.

37. Соединение для применения по п. 36, где хроническая боль представляет

собой хроническую нейропатическую боль или хроническую боль в опорно-двигательном аппарате.

38. Способ лечения заболевания или состояния, при котором желательно ингибирование TEAD, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



где

A - пиридил, тетрагидропиранил, 4-10-членное карбоциклическое кольцо;

10 B представляет собой -O-, -S-, -NH-, -C<sub>1-7</sub> алкил-, -C<sub>2-7</sub> алкенил-, -C<sub>1-7</sub> алкил-O-, -O-C<sub>1-7</sub> алкил- или -NH-C<sub>1-7</sub> алкил-;

R<sub>1</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, гидроксил, циано, -C(O)NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub>, или факультативно замещенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

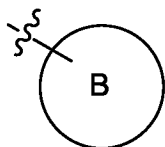
15 R<sub>2</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси или галоген;

R<sub>3</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, галоген C<sub>1-7</sub> алкил или циано, или R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

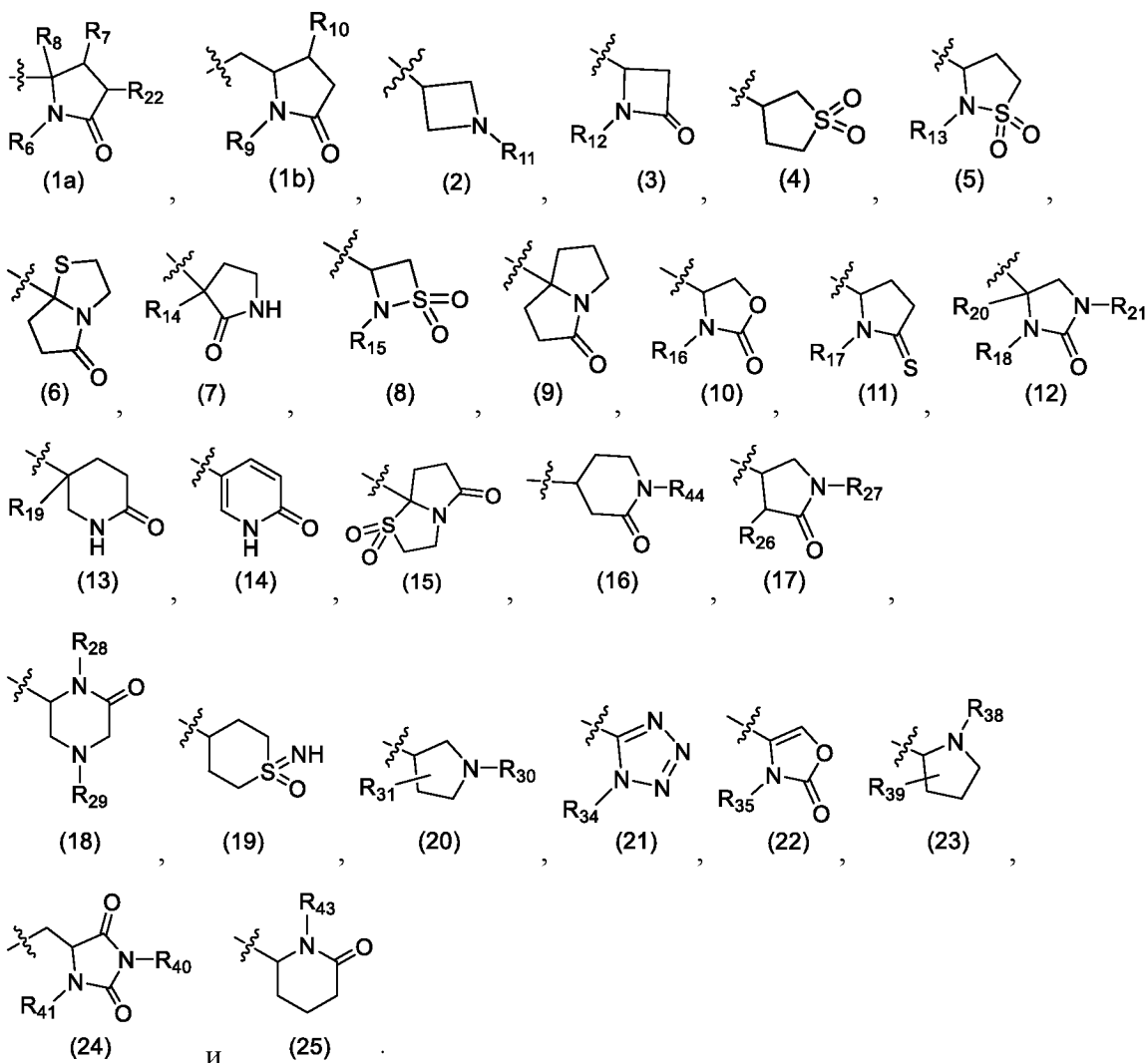
20 R<sub>4</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, галоген C<sub>1-7</sub> алкил, галоген C<sub>1-7</sub> алкокси, циано или C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил;

R<sub>5</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкокси, галоген, нитро, amino, гидроксил, галоген C<sub>1-7</sub> алкил, галоген C<sub>1-7</sub> алкокси, или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

Z представляет собой -CH(NHR<sub>25</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOH или группу формулы



где В представляет собой любую из следующих групп



при условии, что

если В представляет собой кольцо (2), то L представляет собой -O- или -O-C<sub>1-7</sub> алкил-, и R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкокси;

если В представляет собой кольцо (3), то L представляет собой -O-;

если В представляет собой кольцо (4), то L представляет собой -O-, и R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкокси;

если В представляет собой кольцо (20), (21), (23), (25) или (26), то L представляет собой -O-, и R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкокси;

если L представляет собой -C<sub>1-7</sub> алкил-O-, то R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкокси или R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

если А представляет собой 4-, 5-, 7-, 8-, 9- или 10-членное карбоциклическое

кольцо, то R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкокси;

R<sub>6</sub> и R<sub>9</sub> независимо друг от друга представляют собой водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил C<sub>1-7</sub> алкил, -C(O)-R<sub>x</sub>, C<sub>1-7</sub> алкокси C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкоксикарбонил C<sub>1-7</sub> алкил, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-7</sub> алкил, -C<sub>1-7</sub> алкил-C(O)-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> или необязательно замещенное 4-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

R<sub>x</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил, C<sub>1-7</sub> алкокси C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкил-NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub>, или необязательно замещенное 4-6-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N;

10 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> и R<sub>26</sub> независимо друг от друга представляют собой водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил, гидроксил, C<sub>1-7</sub> алкокси или C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил; R<sub>11</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, галоген C<sub>1-7</sub> алкил или C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил;

15 R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>35</sub>, R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>40</sub>, R<sub>41</sub>, R<sub>42</sub>, R<sub>43</sub>, R<sub>44</sub> и R<sub>45</sub> независимо друг от друга являются водородом или C<sub>1-7</sub> алкилом;

R<sub>25</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкил;

R<sub>30</sub> представляет собой C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил или -SO<sub>2</sub>C<sub>1-7</sub> алкил;

R<sub>38</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил, C<sub>1-7</sub> алкокси C<sub>1-7</sub> алкилкарбонил или -C<sub>1-7</sub> алкил-C(O)-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>;

20 R<sub>39</sub> - водород, C<sub>1-7</sub> алкил или гидроксил;

где необязательный заместитель, в каждом случае, представляет собой 1-2 заместителя, независимо выбранных из C<sub>1-7</sub> алкила, галогена, галоген C<sub>1-7</sub> алкила, C<sub>1-7</sub> алкокси и оксо.

25 39. Способ по п. 38, где заболевание представляет собой рак или хроническую боль.

40. Способ по п. 39, где рак представляет собой мезотелиому, плоскоклеточную карциному, гинекологический рак, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак печени, рак легкого или рак толстой кишки.

30 41. Способ по п. 39, где хроническая боль представляет собой хроническую нейропатическую боль или хроническую боль в опорно-двигательном аппарате.

42. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пунктов 1-32 вместе с фармацевтически приемлемым носителем.