

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201792688 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2018.06.29(22) Дата подачи заявки  
2016.06.07(51) Int. Cl. C07D 401/06 (2006.01)  
C07D 413/06 (2006.01)  
C07D 498/04 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОКСАЗИНОНА И ЕГО АНАЛОГИ В КАЧЕСТВЕ  
МОДУЛЯТОРОВ АКТИВНОСТИ TNF

(31) 1509893.2

(32) 2015.06.08

(33) GB

(86) PCT/EP2016/062900

(87) WO 2016/198400 2016.12.15

(71) Заявитель:

ЮСБ БАЙОФАРМА СПРЛ (BE)

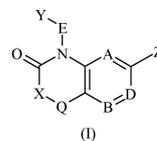
(72) Изобретатель:

Брейс Гарет Нил, Човатия  
Прафулкумар Тулшибхай, Фоулкс  
Грегори, Джонсон Джеймс Эндрью,  
Джонс Северайн Даниэль, Криплин  
Борис, Лекант Фабьен Клод, Локе Пуй  
Лен, Лов Мартин Алесандер, Мэндел  
Аджай, Норман Тимати Джон, Палмер  
Кристофер Франсис, Перес-Фуэртес  
Иоланда, Портер Джон Роберт, Смит  
Доналд, Трани Джанкарло, Уддин  
Мухаммед, Чжу Чжаонин (GB)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,  
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов  
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,  
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В заявке описана серия замещенных производных 3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-она и его аналогов, которые являются активными модуляторами активности TNF $\alpha$  человека и поэтому полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека, включая аутоиммунные и воспалительные нарушения; неврологические и нейродегенеративные нарушения; боль и ноцицептивные нарушения; сердечно-сосудистые нарушения; метаболические нарушения; глазные нарушения и онкологические нарушения.



A1

201792688

201792688

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОКСАЗИНОНА И ЕГО АНАЛОГИ В КАЧЕСТВЕ  
МОДУЛЯТОРОВ АКТИВНОСТИ TNF

5

Настоящее изобретение относится к классу гетероциклических соединений и к их применению в терапии. Точнее, настоящее изобретение относится к фармакологически активным замещенным производным 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-она и его аналогам. Эти соединения являются модуляторами передачи сигнала TNF $\alpha$  и поэтому полезны для применения в качестве фармацевтических средств, в особенности для лечения неблагоприятных воспалительных и аутоиммунных нарушений, неврологических и нейродегенеративных нарушений, боли и ноцицептивных нарушений, сердечно-сосудистых нарушений, метаболических нарушений, глазных нарушений и онкологических нарушений.

TNF $\alpha$  является прототипическим представителем надсемейства белков фактора некроза опухоли (TNF), которые обладают общей основной функцией, регулированием жизнеспособности клеток и гибели клеток. Одной особенностью структуры, общей для всех известных представителей надсемейства TNF, является образование тримерных комплексов, которые связываются со специфическими рецепторами надсемейства TNF и активируют их. Например, TNF $\alpha$  существует в растворимой и трансмембранной формах и передает сигнал через два рецептора, известные как TNFR1 и TNFR2, в разные функциональные конечные точки.

В продаже уже имеются различные продукты, обеспечивающие модулирование активности TNF $\alpha$ . Все они утверждены к применению для лечения воспалительных и аутоиммунных нарушений, таких как ревматоидный артрит и болезнь Крона. Все в настоящее время утвержденные к применению продукты являются макромолекулярными и действуют путем ингибирования связывания TNF $\alpha$  человека с его рецептором. Типичные макромолекулярные ингибиторы TNF $\alpha$  включают антитела к TNF $\alpha$  и растворимые белки слияния рецептора TNF $\alpha$ . Примеры имеющихся в продаже антител к TNF $\alpha$  включают полные антитела человека, такие как адалимумаб (гумира®) и голимумаб

(симпони®), химерные антитела, такие как инфликсимаб (ремикаде®), и пэгилированные фрагменты Fab', такие как цертолизумабпегол (цимзия®). Примером имеющегося в продаже растворимого белка слияния рецептора TNF $\alpha$  является этанерцепт (энбрел®).

5            Представители надсемейства TNF, включая сам TNF $\alpha$ , участвуют в различных физиологических и патологических функциях, которые предположительно играют роль в ряде патологических состояний, имеющих важное значение в медицине (см., например, M.G. Tansey & D.E. Szymkowski, *Drug Discovery Today*, 2009, 14, 1082-1088; и F.S. Carneiro *et al.*, *J. Sexual*  
10 *Medicine*, 2010, 7, 3823-3834).

             Поэтому соединения, предлагаемые настоящим изобретении, являющиеся активными модуляторами активности TNF $\alpha$  человека, полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека. Они включают аутоиммунные и воспалительные нарушения; неврологические и  
15 нейродегенеративные нарушения; боль и ноцицептивные нарушения; сердечно-сосудистые нарушения; метаболические нарушения; глазные нарушения; и онкологические нарушения.

             Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть полезны для использования в качестве фармакологических стандартов при  
20 разработке новых биологических тестов и при поиске новых фармакологических средств. Так, в одном варианте осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в качестве радиолигандов при анализах, предназначенных для обнаружения фармакологически активных соединений. В альтернативном варианте осуществления некоторые соединения,  
25 предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для присоединения к флуорофору с получением флуоресцентных конъюгатов, которые можно использовать при анализах (например, в исследование поляризации флуоресценции) для обнаружения фармакологически активных соединений.

30            Некоторые конкретные замещенные 1,2,3-триазол-4-илметилом производные 1,3-бензоксазол-2(3H)-она, для одного из которых (обозначено, как соединение 3i) установлено, что оно обладает более высокой ингибирующей активностью по отношению к TNF $\alpha$ , чем индометацин, описаны в публикации S.

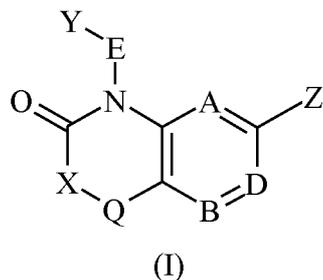
Haider *et al.* in *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, 70, 579. Однако в этой публикации не описано соединение, в котором  $R_1$  отличается от водорода, хлора или метила.

В WO 2013/186229, WO 2014/009295 и WO 2014/009296 описаны конденсированные производные имидазола, которые являются модуляторами активности TNF $\alpha$  человека.

В находящейся одновременно на рассмотрении заявке на международный патент PCT/EP2014/076845, опубликованной 18 июня 2015 г., как WO 2015/086506, описаны конденсированные производные имидазола и пиразола, которые являются модуляторами активности TNF $\alpha$  человека.

Однако ни в одном документе предшествующего уровня техники, имеющемся в настоящее время, не раскрыт и не предложен именно такой структурный класс гетероциклических соединений, как предлагаемый в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли:



в которой

A обозначает C-R<sup>0</sup> или N;

B обозначает C-R<sup>1</sup> или N;

D обозначает C-R<sup>2</sup> или N;

E обозначает ковалентную связь; или E обозначает -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-,

-S(O)(NR<sup>3</sup>)- или -N(R<sup>3</sup>)-; или E обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленовую цепь;

Q обозначает -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)-, -C(O)- или

-C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)-;

X обозначает ковалентную связь; или X обозначает группу формулы  $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ ,  $-CH_2C(R^{6a})(R^{6b})-$  или  $-C(R^{6a})(R^{6b})CH_2-$ ; или X обозначает -O-, если Q обозначает  $-C(O)-$  или  $-C(R^{5a})(R^{5b})-$ ;

5 Y обозначает гетероарил и эта группа необязательно может содержать один или большее количество заместителей;

Z обозначает  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкил,  $C_4$ - $C_7$ -циклоалкенил, арил,  $C_3$ - $C_7$ -гетероциклоалкил,  $C_3$ - $C_7$ -гетероциклоалкенил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;

10  $R^0$  обозначает водород, галоген или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^1$  и  $R^2$  независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу,  $C_1$ - $C_6$ -алкил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксигруппу, гидрокси( $C_1$ - $C_6$ )алкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, пентафтортиогруппу,  $C_1$ - $C_6$ -алкилтиогруппу,  $C_1$ - $C_6$ -алкилсульфинил,  $C_1$ - $C_6$ -

15 алкилсульфонил, аминогруппу, амино( $C_1$ - $C_6$ )алкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкиламиногруппу, ди( $C_1$ - $C_6$ )алкиламиногруппу, формил,  $C_2$ - $C_6$ -алкилкарбонил, карбоксигруппу,  $C_2$ - $C_6$ -алкоксикарбонил, аминокарбонил,  $C_1$ - $C_6$ -алкиламинокарбонил, ди( $C_1$ - $C_6$ )алкиламинокарбонил, аминосульфони́л,  $C_1$ - $C_6$ -алкиламиносульфонил, ди( $C_1$ - $C_6$ )алкиламиносульфонил, ( $C_1$ - $C_6$ )алкилсульфоксиминил или [( $C_1$ - $C_6$ )алкил][N-( $C_1$ - $C_6$ )алкил]сульфоксиминил;

20  $R^3$  обозначает водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^4$  обозначает водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо обозначают водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил; и

25  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо обозначают водород, галоген, трифторметил или  $C_1$ - $C_6$ -алкил; или

$R^{6a}$  и  $R^{6b}$  вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, обозначают  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкил или  $C_3$ - $C_7$ -гетероциклоалкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей; или

$R^{5a}$  и  $R^{6a}$  вместе с двумя находящимися между ними атомами углерода обозначают  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкил или  $C_3$ - $C_7$ -гетероциклоалкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

5 Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), определенной выше, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенной для применения в терапии.

10 Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), определенной выше, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенной для применения для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF $\alpha$ .

15 Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), определенной выше, или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, нарушения глаз или онкологического нарушения.

20 Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF $\alpha$ , который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенной выше, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

25 Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, нарушения глаз или онкологического нарушения, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I),  
30 определенной выше, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

Если для любой группы, содержащейся в соединениях формулы (I), приведенной выше, указано, что она является необязательно замещенной, то эта

группа может являться незамещенной или содержать один или большее количество заместителей. Обычно такие группы являются незамещенными или содержат 1, 2 или 3 заместителя.

5 Для применения в медицине соли соединений формулы (I) должны быть фармацевтически приемлемыми солями. Однако для получения соединений, применимых в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей можно использовать другие соли. Стандартные принципы, лежащие в основе выбора и получения фармацевтически приемлемых солей описаны, например, в публикации *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection*  
10 *and Use*, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

В объем настоящего изобретения входят сольваты соединений формулы (I), приведенной выше. Такие сольваты можно получить с обычными органическими растворителями или с водой.

15 В объем настоящего изобретения также входят совместные кристаллы соединений формулы (I), приведенной выше. Технический термин "совместный кристалл" используют для описания случая, когда нейтральные молекулярные компоненты содержатся в кристаллическом соединении при определенном стехиометрическом соотношении. Получение фармацевтических совместных кристаллов позволяет модифицировать кристаллическую форму активного  
20 фармацевтического ингредиента, что, в свою очередь, может изменить его физико-химические характеристики без ухудшения его необходимой биологической активности (см. публикацию *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012).

25 Подходящие алкильные группы, которые могут содержаться в соединениях, применимых в настоящем изобретении, включают обладающие линейной и разветвленной цепью C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильные группы, например, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкильные группы. Типичные примеры включают метильную и этильную группы и обладающие линейной или разветвленной цепью пропильную, бутильную и пентильную группы. Предпочтительные алкильные группы включают метил,  
30 этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, 2,2-диметилпропил и 3-метилбутил. Являющиеся производными выражения, такие как "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппа", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтиогруппа", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонил" и "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламиногруппа", образуются соответствующим образом.

Выражение "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленовая цепь" означает двухвалентную линейную или разветвленную алкиленовую цепь, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. Типичные примеры включают метилен, этилен, метилметилен, этилметилен и диметилметилен.

5 Подходящие C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильные группы включают винил и аллил.

Подходящие C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинильные группы включают этинил, пропаргил и бутинил.

10 Термин "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 3 до 7 атомов углерода, образованные из насыщенного моноциклического углеводорода, и могут включать их сконденсированные с бензольным кольцом аналоги. Подходящие C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, бензоциклобутенил, циклопентил, инданил, циклогексил и циклогептил.

15 Термин "C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкенил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 4 до 7 атомов углерода, образованные из частично ненасыщенного моноциклического углеводорода. Подходящие C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкенильные группы включают циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил.

20 Термин "арил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные карбоциклические ароматические группы, образованные из одного ароматического кольца или нескольких конденсированных ароматических колец. Подходящие арильные группы включают фенил и нафтил, предпочтительно фенил.

25 Подходящие арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильные группы включают бензил, фенилэтил, фенилпропил и нафтилметил.

30 Термин "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает насыщенные моноциклические кольца, содержащие от 3 до 7 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород, серу и азот, и могут включать их сконденсированные с бензольным кольцом аналоги. Подходящие гетероциклоалкильные группы включают оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, пирролидинил,

индолинил, изоиндолинил, оксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, дигидробензоизотиазолил, имидазолидинил, тетрагидропиранил, хроманил, тетрагидротиапиранил, пиперидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил, 5 гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиразинил, гомопиперазинил, морфолинил, бензоксазинил, тиоморфолинил, азепанил, оксазепанил, диазепанил, тиадиазепанил и азоканил.

Термин "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкенил" при использовании в настоящем изобретении означает монопенасыщенные или полиненасыщенные 10 моноциклические кольца, содержащие от 3 до 7 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород, серу и азот, и могут включать их сконденсированные с бензольным кольцом аналоги. Подходящие гетероциклоалкенильные группы включают тиазолинил, изотиазолинил, имидазолинил, дигидропиранил, дигидротиапиранил и 1,2,3,6- 15 тетрагидропиридинил.

Термин "гетероарил" при использовании в настоящем изобретении означает 20 одновалентные ароматические группы, содержащие по меньшей мере 5 атомов, образованные из одного кольца или множества конденсированных колец, в которых один или большее количество атомов углерода заменены одним или большим количеством гетероатомов, выбранных из группы, включающей 25 кислород, серу и азот. Подходящие гетероарильные группы включают фурильную, бензофурильную, дибензофурильную, тиенильную, бензотиенильную, 4,5,6,7-тетрагидробензотиенильную, тиено[2,3-с]пиразолильную, тиено[3,4-б][1,4]диоксинильную, 4,5,6,7,8- пентагидротиено[3,2-с]азепинильную, дибензотиенильную, пирролильную, индолильную, пирроло[2,3-б]пиридинильную, пирроло[3,2-с]пиридинильную, пирроло[3,4-б]пиридинильную, пирроло[2,1-ф][1,2,4]триазинильную, пиразолильную, индазолильную, 4,5,6,7-тетрагидроиндазолильную, пиразоло[1,5-а]пиридинильную, пиразоло[4,3-б]пиридинильную, пиразоло[3,4- 30 д]-пиримидинильную, оксазолильную, бензоксазолильную, изоксазолильную, тиазолильную, бензотиазолильную, 4,5,6,7,8-пентагидротиазоло[4,5-с]азепинильную, 4,5,6,7,8-пентагидротиазоло[5,4-с]азепинильную, изотиазолильную, имидазолильную, бензимидазолильную, имидазо[2,1-

b]тиазолильную, имидазо[1,2-а]пиридинильную, имидазо[4,5-b]пиридинильную, пуринильную, имидазо[1,2-а]пиримидинильную, имидазо[1,2-а]пиразинильную, оксадиазолильную, тиадиазолильную, триазолильную, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинильную, бензотриазолильную, тетразолильную, пиридинильную, хинолинильную, изохинолинильную, нафтиридинильную, пиридазинильную, циннолинильную, фталазинильную, пиримидинильную, хиназолинильную, пиразинильную, хиноксалинильную, птеридинильную, триазинильную и хроменильную группы.

Термин "галоген" при использовании в настоящем изобретении включает атомы фтора, хлора, брома и йода, обычно фтора, хлора или брома.

Если соединения формулы (I) содержат один или большее количество асимметрических центров, то они могут существовать в виде соответствующих энантиомеров. Если соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, содержат два или большее количество асимметрических центров, то они также могут существовать в виде диастереоизомеров. Следует понимать, что настоящее изобретение включает применение всех таких энантиомеров и диастереоизомеров и их смесей в любом соотношении, включая рацематы.

Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные стереоизомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное. Кроме того, соединения формулы (I) могут существовать в виде таутомеров, например, таутомеров кетон ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ) ↔ енол ( $\text{CH}=\text{CHOH}$ ) или таутомеров амид ( $\text{NHC}=\text{O}$ ) ↔ гидроксимиин ( $\text{N}=\text{COH}$ ). Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные таутомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное.

Следует понимать, что каждый отдельный атом, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, в действительности может содержаться в форме любого из его изотопов, встречающихся в природе, причем наиболее часто встречающийся изотоп (изотопы) является предпочтительным. Так, например, каждый отдельный атом водорода, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (дейтерий) или  $^3\text{H}$  (третий), предпочтительно в виде  $^1\text{H}$ . Аналогичным образом, например,

каждый отдельный атом углерода, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , предпочтительно в виде  $^{12}\text{C}$ .

Предпочтительно, если X обозначает ковалентную связь или группу формулы  $-\text{C}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})-$ .

В первом варианте осуществления X обозначает ковалентную связь, при этом фрагмент Q присоединен непосредственно к карбонильной группе ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Во втором варианте осуществления X обозначает группу формулы  $-\text{C}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})-$ .

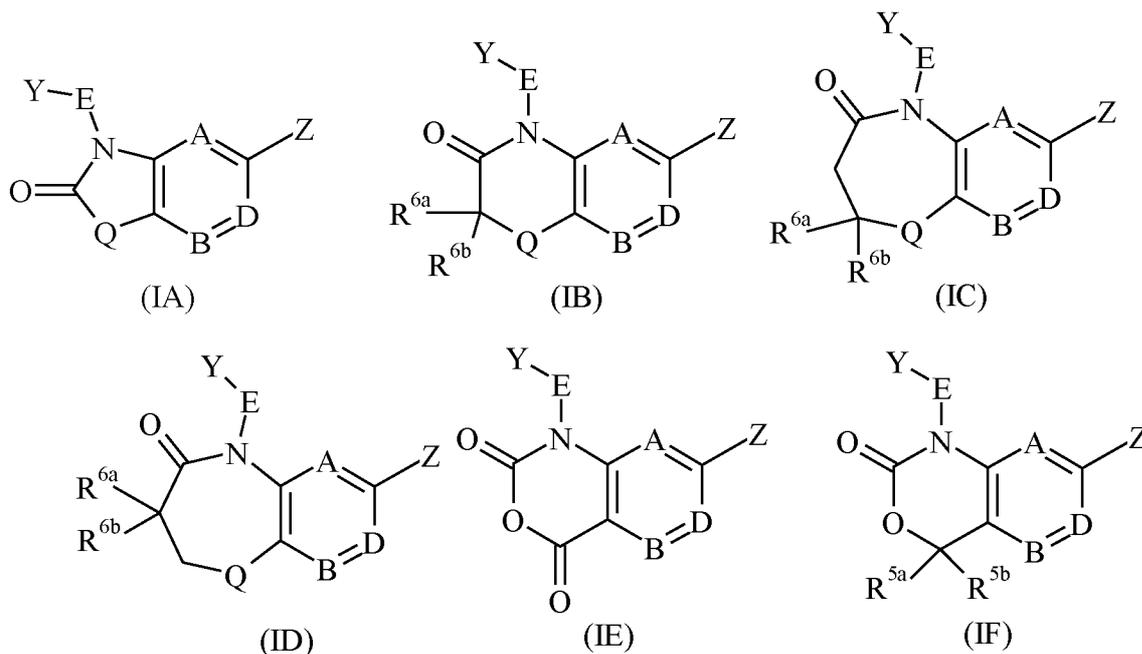
В третьем варианте осуществления X обозначает группу формулы  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})-$ .

В четвертом варианте осуществления X обозначает группу формулы  $-\text{C}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})\text{CH}_2-$ .

В пятом варианте осуществления X обозначает  $-\text{O}-$ , если Q обозначает  $-\text{C}(\text{O})-$ .

В шестом варианте осуществления X обозначает  $-\text{O}-$ , если Q обозначает  $-\text{C}(\text{R}^{5a})(\text{R}^{5b})-$ .

Конкретные подклассы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлены соединениями формулы (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) и (IF):



в которой A, B, D, E, Y, Z, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> являются такими, как определено выше.

Настоящее изобретение предпочтительно относится к соединению формулы (IA) или (IB), представленной выше, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли.

В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IA), представленной выше, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли.

Во втором варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IB), представленной выше, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли.

В третьем варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IC), представленной выше, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли.

В четвертом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (ID), представленной выше, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли.

В пятом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IE), представленной выше, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли.

В шестом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IF), представленной выше, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления A обозначает C-R<sup>0</sup>. В другом варианте осуществления A обозначает N.

В одном варианте осуществления B обозначает C-R<sup>1</sup>. В другом варианте осуществления B обозначает N.

В одном варианте осуществления D обозначает C-R<sup>2</sup>. В другом варианте осуществления D обозначает N.

В первом варианте осуществления A обозначает C-R<sup>0</sup>, B обозначает C-R<sup>1</sup> и D обозначает C-R<sup>2</sup>.

Во втором варианте осуществления А обозначает  $C-R^0$ , В обозначает  $C-R^1$  и D обозначает N.

В третьем варианте осуществления А обозначает  $C-R^0$ , В обозначает N и D обозначает  $C-R^2$ .

5 В четвертом варианте осуществления А обозначает  $C-R^0$ , В обозначает N и D обозначает N.

В пятом варианте осуществления А обозначает N, В обозначает  $C-R^1$  и D обозначает  $C-R^2$ .

10 В шестом варианте осуществления А обозначает N, В обозначает  $C-R^1$  и D обозначает N.

В седьмом варианте осуществления А обозначает N, В обозначает N и D обозначает  $C-R^2$ .

В восьмом варианте осуществления А обозначает N, В обозначает N и D обозначает N.

15 Обычно А обозначает  $C-R^0$ , В обозначает  $C-R^1$  и D обозначает  $C-R^2$ ; или А обозначает  $C-R^0$ , В обозначает N и D обозначает  $C-R^2$ ; или А обозначает N, В обозначает  $C-R^1$  и D обозначает  $C-R^2$ .

Предпочтительно, если А обозначает  $C-R^0$ , В обозначает  $C-R^1$  и D обозначает  $C-R^2$ ; или А обозначает N, В обозначает  $C-R^1$  и D обозначает  $C-R^2$ .

20 Если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат необязательно замещенную линейную или разветвленную алкиленовую цепь, то ее типичные значения включают метилен ( $-CH_2-$ ), (метил)метилен, этилен ( $-CH_2CH_2-$ ), (этил)метилен, (диметил)метилен, (метил)этилен, пропилен ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), (пропил)метилен и (диметил)этилен, и любая из этих цепей  
25 необязательно может содержать один или большее количество заместителей. Предпочтительно, если такие цепи являются незамещенными, монозамещенными или дизамещенными. Обычно такие цепи являются незамещенными или монозамещенными. В одном варианте осуществления такие цепи являются незамещенными. В другом варианте осуществления такие цепи  
30 являются монозамещенными. В другом варианте осуществления такие цепи являются дизамещенными.

Примеры типичных заместителей алкиленовой цепи, которая может содержаться в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении, включают галоген, цианогруппу, трифторметил, оксогруппу, гидроксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппу, карбокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигруппу, трифторметоксигруппу, 5 аминогруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламиногруппу, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламиногруппу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбониламиногруппу, карбоксигруппу, бензилоксикарбонил, тетразолил, аминокарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламинокарбонил и ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламинокарбонил.

Конкретные примеры подходящих заместителей алкиленовой цепи, которая может содержаться в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении, 10 включают фтор, цианогруппу, трифторметил, оксогруппу, гидроксигруппу, метоксигруппу, карбоксиметоксигруппу, аминогруппу, ацетиламиногруппу, карбоксигруппу, бензилоксикарбонил и тетразолил.

В первом варианте осуществления E обозначает ковалентную связь, при этом фрагмент Y присоединен непосредственно к атому азота в содержащем Q 15 кольце.

Во втором варианте осуществления E обозначает -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>3</sup>)- или -N(R<sup>3</sup>)-. В первом воплощении этого варианта осуществления E обозначает -O-. Во втором воплощении этого варианта осуществления E обозначает -S-. В третьем воплощении этого варианта осуществления E 20 обозначает -S(O)-. В четвертом воплощении этого варианта осуществления E обозначает -S(O)<sub>2</sub>-. В пятом воплощении этого варианта осуществления E обозначает -S(O)(NR<sup>3</sup>)-. В шестом воплощении этого варианта осуществления E обозначает -N(R<sup>3</sup>)-.

В третьем варианте осуществления E обозначает необязательно 25 замещенную линейную или разветвленную C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленовую цепь. В первом воплощении этого варианта осуществления E обозначает необязательно замещенный метиленовый (-CH<sub>2</sub>-) мостик. Во втором воплощении этого варианта осуществления E обозначает необязательно замещенный (метил)метиленовый мостик. В третьем воплощении этого варианта 30 осуществления E обозначает необязательно замещенный (этил)метиленовый мостик.

Обычно E обозначает ковалентную связь; или E обозначает  $-N(R^3)-$ ; или E обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную  $C_1-C_4$ -алкиленовую цепь.

5 Обычно E обозначает  $-N(R^3)-$ ; или E обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную  $C_1-C_4$ -алкиленовую цепь.

Предпочтительно, если E обозначает ковалентную связь; или E обозначает  $-N(R^3)-$ ; или E обозначает метилен ( $-CH_2-$ ), (метил)метилен или (этил)метилен и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

10 Обычно E обозначает  $-N(R^3)-$ ; или E обозначает метилен ( $-CH_2-$ ) или (метил)метилен и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

15 Предпочтительно, если E обозначает метилен ( $-CH_2-$ ) или (метил)метилен и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

20 Выбранные примеры типичных заместителей мостика, представленного с помощью E, включают галоген, трифторметил, оксогруппу, гидроксигруппу,  $C_1-C_6$ -алкоксигруппу, карбокси( $C_1-C_6$ )алкоксигруппу, трифторметоксигруппу, аминогруппу,  $C_1-C_6$ -алкиламиногруппу, ди( $C_1-C_6$ )алкиламиногруппу,  $C_2-C_6$ -алкилкарбониламиногруппу, карбоксигруппу, бензилоксикарбонил и тетразолил.

25 Конкретные примеры типичных заместителей мостика, представленного с помощью E, включают фтор, трифторметил, оксогруппу, гидроксигруппу, метоксигруппу, карбоксиметоксигруппу, трифторметоксигруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, ацетиламиногруппу, карбоксигруппу, бензилоксикарбонил и тетразолил.

Типичные значения E включают  $-N(R^3)-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-CH(OCH_3)-$ ,  $-CH(OCH_2CO_2H)-$ ,  $-CH(NH_2)-$ ,  $-CH(NHCOCH_3)-$ ,  $-CH(CO_2H)-$ ,  $-CH(CO_2-бензил)-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)(OH)-$  и  $-CH(CH_2CH_3)-$ ; или E может обозначать ковалентную связь.

30 Подходящие значения E включают  $-CH_2-$  и  $-CH(CH_3)-$ .

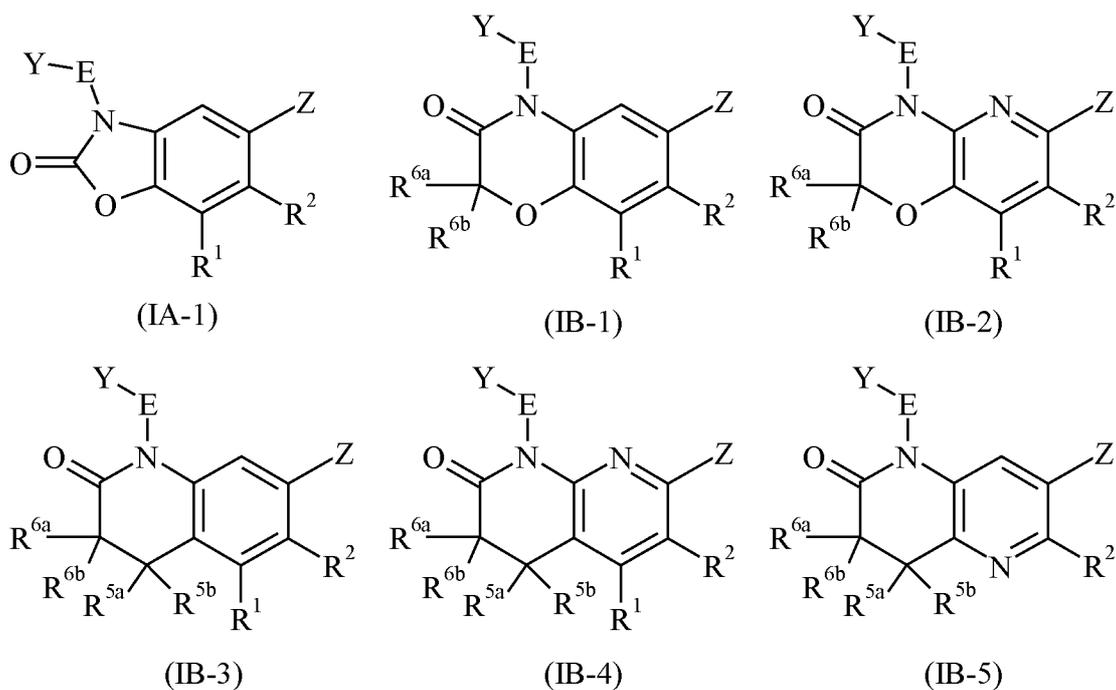
В одном варианте осуществления E обозначает  $-CH_2-$ .

В другом варианте осуществления E обозначает  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ .

Предпочтительно, если Q обозначает  $-\text{O}-$  или  $-\text{C}(\text{R}^{5a})(\text{R}^{5b})-$ .

В первом варианте осуществления Q обозначает  $-\text{O}-$ . Во втором варианте осуществления Q обозначает  $-\text{S}-$ . В третьем варианте осуществления Q обозначает  $-\text{S}(\text{O})-$ . В четвертом варианте осуществления Q обозначает  $-\text{S}(\text{O})_2-$ . В пятом варианте осуществления Q обозначает  $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^4)-$ . В шестом варианте осуществления Q обозначает  $-\text{N}(\text{R}^4)-$ . В седьмом варианте осуществления Q обозначает  $-\text{C}(\text{O})-$ . В восьмом варианте осуществления Q обозначает  $-\text{C}(\text{R}^{5a})(\text{R}^{5b})-$ .

10 Предпочтительные подклассы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают соединения формулы (IA-1), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4) и (IB-5):



15 в которой E, Y, Z,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$ ,  $\text{R}^{6a}$  и  $\text{R}^{6b}$  являются такими, как определено выше.

Предпочтительно, если необязательно замещенным гетероарильным фрагментом Y может являться необязательно замещенное моноциклическое гетероарильное кольцо или необязательно замещенная конденсированная бициклическая гетероарильная кольцевая система.

20 В первом варианте осуществления Y обозначает моноциклическое гетероарильное кольцо, которое необязательно может содержать один или

большее количество заместителей. Типичные примеры моноциклических гетероарильных колец Y включают пиразолил, изоксазолил, имидазолил, триазолил, пиридинил, пиридазинил и пиримидинил.

Во втором варианте осуществления Y обозначает конденсированную бициклическую гетероарильную кольцевую систему, которая необязательно может содержать один или большее количество заместителей. Типичные примеры конденсированных бициклических гетероарильных кольцевых систем Y включают имидазо[1,2-а]пиридинил и имидазо[1,2-а]пирозинил.

Обычно гетероарильный фрагмент Y может являться незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя. В первом варианте осуществления Y является незамещенным. Во втором варианте осуществления Y является монозамещенным. В третьем варианте осуществления Y является дизамещенным. В четвертом варианте осуществления, если это позволяет валентность, Y является тризамещенным.

Обычно Y обозначает пиразолил, изоксазолил, имидазолил, имидазо[1,2-а]пиридинил, имидазо[1,2-а]пирозинил, триазолил, пиридинил, пиридазинил или пиримидинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Типичные примеры необязательных заместителей гетероарильного фрагмента Y включают галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтиогруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонилфенил, гидроксигруппу, гидрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, цианогруппу, трифторметил, оксогруппу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонил, карбоксигруппу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонилксигруппу, аминогруппу, амино(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламиногруппу, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламиногруппу, фениламиногруппу, пиридинаминогруппу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбониламиногруппу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбониламино(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбониламиногруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфониламиногруппу, аминарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламинарбонил, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламинарбонил, аminosульфони, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

алкиламиносульфонил, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламиносульфонил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилсульфоксиминил, [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил][N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил]сульфоксиминил, оксетанилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилгетероарил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигетероарил, гидрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилгетероарил, оксогетероарил и

5 морфолинилгетероарилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

Подходящие примеры необязательных заместителей гетероарильного фрагмента Y включают галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтиогруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонилфенил,

10 гидрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, цианогруппу, оксетанилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилгетероарил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигетероарил, гидрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилгетероарил, оксогетероарил и морфолинилгетероарилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

Типичные примеры конкретных заместителей гетероарильного фрагмента Y включают фтор, хлор, бром, метил, этил, изопропил, фторметил, метоксигруппу,

15 изопропоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, метоксиметил, метоксиметоксиметил, метоксиэтоксиметил, метилтиогруппу, этилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, метилсульфонилфенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксиизопропил, цианогруппу, трифторметил, оксогруппу, ацетил, карбоксигруппу,

20 метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, ацетоксигруппу, аминогруппу, аминметил, метиламиногруппу, этиламиногруппу, диметиламиногруппу, фениламиногруппу, пиридинаминогруппу, ацетиламиногруппу, ацетиламинметил, трет-бутоксикарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, аминарбонил, метиламинарбонил,

25 диметиламинарбонил, аминосульфони, метиламиносульфони, диметиламиносульфони, метилсульфоксиминил, (метил)(N-метил)сульфоксиминил, оксетанилоксиметил, метилпиразолил, метоксипиридинил, гидроксиизопропилпиримидинил, оксопиридинил и морфолинилпиримидинилоксиметил.

30 Подходящие примеры конкретных заместителей гетероарильного фрагмента Y включают фтор, хлор, бром, метил, фторметил, метоксигруппу, метоксиметоксиметил, метоксиэтоксиметил, метилтиогруппу, метилсульфонил,

метилсульфонилфенил, гидроксиметил, цианогруппу, оксетанилоксиметил, метилпиразолил, метоксипиридинил, гидроксиизопропилпиримидинил, оксопиридинил и морфолинилпиримидинилоксиметил.

Типичные значения Y включают (хлор)(диметил)пиразолил,  
5 триметилпиразолил, (диметил)(фторметил)пиразолил,  
(диметил)(метоксиметоксиметил)пиразолил,  
(диметил)(метоксиэтоксиметил)пиразолил, (диметил)(метилтио)пиразолил,  
(диметил)(метилсульфонил)пиразолил, (диметил)(гидроксиметил)пиразолил,  
(диметил)(оксетанилоксиметил)пиразолил,  
10 (диметил)(метоксипиридинил)пиразолил, (диметил)(оксопиридинил)пиразолил,  
(диметил)(морфолинилпиримидинилоксиметил)пиразолил, диметилизоксазолил,  
триметилимидазолил, метилимидазо[1,2-а]пиридинил,  
метилсульфонилфенилимидазо[1,2-а]пиридинил, (фтор)(метил)имидазо[1,2-  
а]пиридинил, (бром)(метил)имидазо[1,2-а]пиридинил,  
15 (циано)(метил)имидазо[1,2-а]пиридинил,  
(метоксипиридинил)(метил)имидазо[1,2-а]пиридинил,  
(оксопиридинил)(метил)имидазо[1,2-а]пиридинил,  
(бром)(фтор)(метил)имидазо[1,2-а]пиридинил, (циано)(фтор)(метил)имидазо[1,2-  
а]пиридинил, (фтор)(метил)(метилпиразолил)имидазо[1,2-а]пиридинил,  
20 (фтор)(гидроксиизопропилпиримидинил)(метил)имидазо[1,2-а]пиридинил,  
метилимидазо[1,2-а]пиразинил, (циано)(метил)имидазо[1,2-а]пиразинил,  
(метокси)(метил)-имидазо[1,2-а]пиразинил, диметилтриазолил,  
метилпиримидинил, диметилпиридинил, диметилпиридазинил и  
диметилпиримидинил.

25 Предпочтительно, если Z обозначает арил, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-  
гетероциклоалкенил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может  
содержать один или большее количество заместителей.

Альтернативно, Z обозначает арил или гетероарил и любая из этих групп  
необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

30 Если Z обозначает необязательно замещенный арил, то обычно им может  
являться необязательно замещенный фенил.

Если Z обозначает необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкил, то  
обычно им может являться пирролидинил, дигидробензоизотиазолил,

пиперидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохиолинил или 1,2,3,4-тетрагидроизохиолинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Если *Z* обозначает необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкенил, то обычно им может являться необязательно замещенный 1,2,3,6-тетрагидропиперидинил.

Если *Z* обозначает необязательно замещенный гетероарил, то обычно им может являться 4,5,6,7-тетрагидробензотиенил, 4,5,6,7,8-пентагидротieno[3,2-с]азепинил, индолил, пирроло[2,1-f][1,2,4]триазинил, пиразолил, индазолил, пиразоло[4,3-b]пиперидинил, 4,5,6,7,8-пентагидротиазоло[4,5-с]азепинил, 4,5,6,7,8-пентагидротиазоло[5,4-с]азепинил, пиперидинил, хиолинил, фталазинил или пиримидинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Обычно *Z* может являться незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя. В первом варианте осуществления *Z* является незамещенным. Во втором варианте осуществления *Z* является монозамещенным. В третьем варианте осуществления *Z* является дизамещенным. В четвертом варианте осуществления, если это позволяет валентность, *Z* является тризамещенным.

Обычно *Z* обозначает фенил, пирролидинил, дигидробензоизотиазолил, пиперидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохиолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохиолинил, 1,2,3,6-тетрагидропиперидинил, 4,5,6,7-тетрагидробензотиенил, 4,5,6,7,8-пентагидротieno[3,2-с]азепинил, индолил, пирроло[2,1-f][1,2,4]триазинил, пиразолил, индазолил, пиразоло[4,3-b]пиперидинил, 4,5,6,7,8-пентагидротиазоло[4,5-с]азепинил, 4,5,6,7,8-пентагидротиазоло[5,4-с]азепинил, пиперидинил, хиолинил, фталазинил или пиримидинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Типичные примеры необязательных заместителей *Z* включают галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтиогруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонил, циклопропилтиогруппу, циклопропилсульфинил, циклопропилсульфонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонилфенил, гидроксигруппу,



метилсульфониламиногруппу, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминосульфони́л, метиламиноссульфони́л, диметиламиноссульфони́л, метилсульфоксиминил, (метил)(N-метил)сульфоксиминил, бензил, морфолинил, пиразолил, метилпиразолил, метоксипиридинил, гидроксиизопропилпиримидинил и оксопиридинил.

Подходящие примеры конкретных заместителей Z включают фтор, метил, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, циклопропилтиогруппу, циклопропилсульфинил, циклопропилсульфонил, гидроксиметил, оксогруппу, ацетил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, аминокарбонил, аминосульфони́л, метилсульфоксиминил, бензил, морфолинил и пиразолил.

Типичные значения Z включают метоксифенил, дифторметоксифенил, метилтиофенил, метилсульфинилфенил, метилсульфонилфенил, циклопропилтиофенил, циклопропилсульфинилфенил, циклопропилсульфонилфенил, ацетилфенил, аминокарбонилфенил, аминосульфони́лфенил, метилсульфоксиминилфенил, пиразолилфенил, (гидроксиметил)(метилсульфинил)фенил, (аминосульфони́л)(фтор)фенил, (фтор)(метилсульфоксиминил)фенил, пирролидинил, метилсульфонилпирролидинил, ацетилпирролидинил, (ацетил)(дифтор)пирролидинил, диоксодигидробензоизотиазолил, пиперидинил, метилсульфонилпиперидинил, ацетилпиперидинил, трет-бутоксикарбонилпиперидинил, аминокарбонилпиперидинил, (этоксикарбонил)(метил)пиперидинил, (аминокарбонил)(метил)пиперидинил, (фтор)(оксо)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, (фтор)(оксо)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, трет-бутоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, оксо-4,5,6,7-тетрагидробензотиенил, оксо-4,5,6,7,8-пентагидротиено[3,2-с]азепинил, индолил, оксопирроло[2,1-f][1,2,4]триазинил, метилпиразолил, метоксииндазолил, метилсульфонилиндазолил, пиразоло[4,3-b]пиридинил, метилпиразоло[4,3-b]пиридинил, оксо-4,5,6,7,8-пентагидротиазоло[4,5-с]азепинил, (диметил)(оксо)-4,5,6,7,8-пентагидротиазоло[5,4-с]азепинил, пиридинил, фторпиридинил, метилпиримидинил, метоксипиридинил,

(фтор)(метокси)пиридинил, хинолинил, оксофталазинил и морфолинилпиримидинил.

Предпочтительно, если  $R^0$  обозначает водород, фтор или метил.

В первом варианте осуществления  $R^0$  обозначает водород. Во втором варианте осуществления  $R^0$  обозначает галоген, предпочтительно фтор. В третьем варианте осуществления  $R^0$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил, предпочтительно метил.

Обычно  $R^1$  обозначает водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или трифторметил.

Типичные значения  $R^1$  включают водород, фтор, хлор, бром, цианогруппу, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, пентафтортиогруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппу, аминометил, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, формил, ацетил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, аминикарбонил, метиламиникарбонил, диметиламиникарбонил, аминосульфонил, метиламиносульфонил, диметиламиносульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

Иллюстративные значения  $R^1$  включают водород, фтор, метил и трифторметил.

Предпочтительно, если  $R^1$  обозначает водород или галоген. В первом варианте осуществления  $R^1$  обозначает водород. Во втором варианте осуществления  $R^1$  обозначает галоген, предпочтительно фтор.

Обычно  $R^2$  обозначает водород или трифторметил.

Типичные значения  $R^2$  включают водород, фтор, хлор, бром, цианогруппу, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, пентафтортиогруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппу, аминометил, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, формил, ацетил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, аминикарбонил,

метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминсульфонил, метиламиносульфонил, диметиламиносульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

5 В первом варианте осуществления  $R^2$  обозначает водород. Во втором варианте осуществления  $R^2$  обозначает трифторметил.

Предпочтительно, если  $R^3$  обозначает водород или метил.

В первом варианте осуществления  $R^3$  обозначает водород. Во втором варианте осуществления  $R^3$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил, предпочтительно метил.

Предпочтительно, если  $R^4$  обозначает водород или метил.

10 В первом варианте осуществления  $R^4$  обозначает водород. Во втором варианте осуществления  $R^4$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил, предпочтительно метил.

Предпочтительно, если  $R^{5a}$  обозначает водород или метил.

В первом варианте осуществления  $R^{5a}$  обозначает водород. Во втором варианте осуществления  $R^{5a}$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил, предпочтительно метил.

15 Предпочтительно, если  $R^{5b}$  обозначает водород или метил.

В первом варианте осуществления  $R^{5b}$  обозначает водород. Во втором варианте осуществления  $R^{5b}$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил, предпочтительно метил.

Обычно  $R^{6a}$  обозначает водород, фтор, трифторметил или метил.

Предпочтительно, если  $R^{6a}$  обозначает водород, фтор или метил.

20 В первом варианте осуществления  $R^{6a}$  обозначает водород. Во втором варианте осуществления  $R^{6a}$  обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления  $R^{6a}$  обозначает фтор. В третьем варианте осуществления  $R^{6a}$  обозначает трифторметил. В четвертом варианте осуществления  $R^{6a}$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления  $R^{6a}$  обозначает метил.

25

Обычно  $R^{6b}$  обозначает водород, фтор или метил.

Предпочтительно, если  $R^{6b}$  обозначает водород или фтор.

В первом варианте осуществления  $R^{6b}$  обозначает водород. Во втором варианте осуществления  $R^{6b}$  обозначает галоген. В одном воплощении этого

варианта осуществления  $R^{6b}$  обозначает фтор. В третьем варианте осуществления  $R^{6b}$  обозначает трифторметил. В четвертом варианте осуществления  $R^{6b}$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления  $R^{6b}$  обозначает метил.

5           Альтернативно,  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  могут вместе образовать необязательно замещенное спиросочленение. Таким образом,  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут обозначать  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкил или  $C_3$ - $C_7$ -гетероциклоалкил и любая из этих групп может являться незамещенной или может содержать, если это возможно, один или большее  
10           количество заместителей, обычно один или два заместителя. В одном варианте осуществления  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, предпочтительно могут представлять собой необязательно замещенное циклопропильное кольцо. В другом варианте осуществления  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены,  
15           предпочтительно могут представлять собой необязательно замещенное оксетанильное кольцо.

          Типичные примеры необязательных заместителей спироцикла, образованного с помощью  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$ , включают  $C_1$ - $C_6$ -алкил, галоген, цианогруппу, трифторметил, гидроксигруппу,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигруппу,  $C_1$ - $C_6$ -  
20           алкилтиогруппу,  $C_1$ - $C_6$ -алкилсульфинил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилсульфонил,  $C_2$ - $C_6$ -алкилкарбонил, аминогруппу,  $C_1$ - $C_6$ -алкиламиногруппу и ди( $C_1$ - $C_6$ )алкиламиногруппу.

          Типичные примеры конкретных заместителей спироцикла, образованного с помощью  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$ , включают метил, фтор, хлор, бром, цианогруппу,  
25           трифторметил, гидроксигруппу, метоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, ацетил, аминогруппу, метиламиногруппу и диметиламиногруппу.

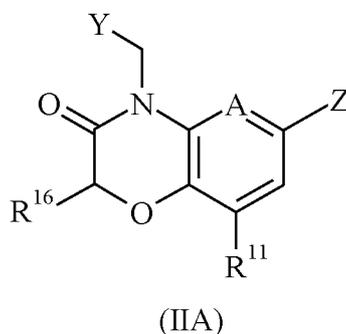
          Альтернативно,  $R^{5a}$  и  $R^{6a}$  могут вместе образовать необязательно замещенную конденсированную бициклическую кольцевую систему. Таким  
30           образом,  $R^{5a}$  и  $R^{6a}$  вместе с двумя находящимися между ними атомами углерода

могут обозначать C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил или C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкил и любая из этих групп может являться незамещенной или содержать один или большее количество заместителей, обычно один или два заместителя. В одном варианте осуществления R<sup>5a</sup> и R<sup>6a</sup> вместе с двумя находящимися между ними атомами углерода предпочтительно могут представлять собой необязательно замещенное циклопропильное кольцо. В другом варианте осуществления R<sup>5a</sup> и R<sup>6a</sup> вместе с двумя находящимися между ними атомами углерода предпочтительно могут представлять собой необязательно замещенное оксетанильное кольцо.

Типичные примеры необязательных заместителей конденсированной бициклической кольцевой системы, образованной с помощью R<sup>5a</sup> и R<sup>6a</sup>, включают C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, галоген, цианогруппу, трифторметил, гидроксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтиогруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонил, аминогруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламиногруппу и ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламиногруппу.

Типичные примеры конкретных заместителей конденсированной бициклической кольцевой системы, образованной с помощью R<sup>5a</sup> и R<sup>6a</sup>, включают метил, фтор, хлор, бром, цианогруппу, трифторметил, гидроксигруппу, метоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, ацетил, аминогруппу, метиламиногруппу и диметиламиногруппу.

Иллюстративный подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IIA) и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями:



в которой R<sup>11</sup> обозначает водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

$R^{16}$  обозначает водород, галоген или  $C_1$ - $C_6$ -алкил; и

A, Y и Z являются такими, как определено выше.

Предпочтительно, если  $R^{11}$  обозначает водород или галоген.

В первом варианте осуществления  $R^{11}$  обозначает водород. Во втором варианте осуществления  $R^{11}$  обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления  $R^{11}$  обозначает фтор. В третьем варианте осуществления  $R^{11}$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления  $R^{11}$  обозначает метил.

Подходящие значения  $R^{11}$  включают водород, фтор и метил.

Конкретные значения  $R^{11}$  включают водород и фтор.

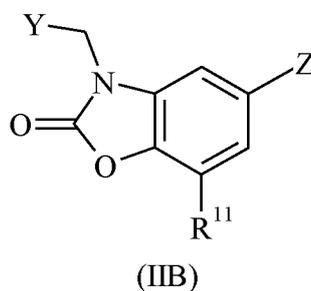
Предпочтительно, если  $R^{16}$  обозначает водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил.

В первом варианте осуществления  $R^{16}$  обозначает водород. Во втором варианте осуществления  $R^{16}$  обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления  $R^{16}$  обозначает фтор. В третьем варианте осуществления  $R^{16}$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления  $R^{16}$  обозначает метил.

Подходящие значения  $R^{16}$  включают водород, фтор и метил.

Конкретные значения  $R^{16}$  включают водород и метил.

Другой иллюстративный подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IIВ) и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями:



в которой

Y, Z и  $R^{11}$  являются такими, как определено выше.

Конкретные новые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают все соединения, получение которых описано в прилагающихся примерах, и их фармацевтически приемлемые соли.

5 Соединения, предлагаемые настоящим изобретении, полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека. Они включают аутоиммунные и воспалительные нарушения; неврологические и нейродегенеративные нарушения; боль и ноцицептивные нарушения; сердечно-сосудистые нарушения; метаболические нарушения; глазные нарушения; и онкологические нарушения.

10 Воспалительные и аутоиммунные нарушения включают системные аутоиммунные нарушения, аутоиммунные эндокринные нарушения и органоспецифические аутоиммунные нарушения. Системные аутоиммунные нарушения включают системную красную волчанку (СКВ), псориаз, псориатическую артропатию, васкулит, полимиозит, склеродермию, рассеянный склероз, системный склероз, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, неспецифический воспалительный артрит, ювенильный воспалительный артрит, ювенильный идиопатический артрит (включая его олигосуставный и полисуставный типы), анемию при хроническом заболевании (АХЗ), болезнь Стилла (возникающую в юности и/или у взрослых), болезнь Бехчета и синдром Шегрена. Аутоиммунные эндокринные нарушения включают тиреодит. Органоспецифические аутоиммунные нарушения включают болезнь Аддисона, гемолитическую или злокачественную анемию, острое повреждение почек (ОПП; включая индуцированную цисплатином ОПП), диабетическую нефропатию (ДН), обструктивную уропатию (включая индуцированную цисплатином обструктивную уропатию), гломерулонефрит (включая синдром Гудпасчера, опосредуемый иммунным комплексом гломерулонефрит и ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) гломерулонефрит), волчаночный нефрит (ВН), болезнь минимальных изменений, болезнь Грейвса, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительную болезнь кишечника (включая болезнь Крона, язвенный колит, колит неопределенной этиологии и паучит), пузырчатку, atopический дерматит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный пневмонит, аутоиммунный кардит, злокачественную миастению,

15  
20  
25  
30

самопроизвольное бесплодие, остеопороз, остеопению, эрозивное заболевание кости, хондрит, дистрофию и/или разрушение хрящей, фиброзные нарушения (включая различные типы фиброза печени и легких), астму, ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), респираторный дистресс-синдром, сепсис, лихорадку, мышечную дистрофию (включая мышечную дистрофию Дюшенна) и отторжение трансплантата органа (включая отторжение аллотрансплантата почки).

Неврологические и нейродегенеративные нарушения включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, ишемию, удар, боковой амиотрофический склероз, повреждение спинного мозга, травму головы, припадки и эпилепсию.

Сердечно-сосудистые нарушения включают тромбоз, гипертрофию сердца, гипертензию, нерегулярные сердечные сокращения (например, при сердечной недостаточности) и сексуальные нарушения (включая эректильную дисфункцию и женскую половую дисфункцию). Модуляторы функции TNF $\alpha$  также можно применять для лечения и/или предупреждения инфаркта миокарда (см. J.J. Wu *et al.*, *JAMA*, 2013, 309, 2043-2044).

Метаболические нарушения включают диабет (включая инсулинозависимый сахарный диабет и юношеский диабет), дислипидемию и метаболический синдром.

Глазные нарушения включают ретинопатию (включая диабетическую ретинопатию, пролиферативную ретинопатию, непролиферативную ретинопатию и ретролентальную фиброплазию), отек желтого пятна (включая диабетический отек желтого пятна), возрастную дегенерацию желтого пятна (ВДЖП), васкуляризацию (включая васкуляризацию роговицы и неоваскуляризацию), окклюзию вены сетчатки и разные типы увеита и кератита.

Онкологические нарушения, которые могут быть острыми или хроническими, включают пролиферативные нарушения, в особенности рак и связанные с раком осложнения (включая осложнения со стороны скелета, кахексию и анемию). Конкретные категории рака включают гематологические злокачественные заболевания (включая лейкоз и лимфому) и негематологические злокачественные заболевания (включая солидные опухоли, саркому, менингиому, мультиформную глиобластому, нейробластому, меланому,

карциному желудка и почечноклеточную карциному). Хронический лейкоз может быть миелоидным или лимфоидным. Целый ряд лейкозов включает лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронический лимфоцитарный/лимфоидный лейкоз (ХЛЛ), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), миелодиспластический синдром, хронический нейтрофильный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмоцитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, лейкоз из клеток зоны мантии, множественную миелому, острый мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз и эритролейкоз. Целый ряд лимфом включает злокачественную лимфому, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, лимфобластную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, MALT1-лимфому и лимфому краевой зоны. Целый ряд негематологических злокачественных заболеваний включает рак предстательной железы, легких, молочной железы, прямой кишки, толстой кишки, лимфатических узлов, мочевого пузыря, почек, предстательной железы, печени, яичников, матки, шейки матки, головного мозга, кожи, кости, желудка и мышц. Модуляторы функции TNF $\alpha$  также можно использовать для повышения безопасности активного противоракового воздействия TNF (см. F.V. Hauwermeiren *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2013, 123, 2590-2603).

Настоящее изобретение также относится фармацевтической композиции, которая содержит соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описанное выше, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват совместно с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме, пригодной для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного, глазного или ректального введения, или в форме, пригодной для введения путем ингаляции или вдувания.

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме таблеток, лепешек или капсул, приготовленных по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, таких как связующие (например,

предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натриевая соль гликолята крахмала); или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно нанести покрытия по методикам, хорошо известным в данной области техники. Жидкие препараты, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме растворов, сиропов или суспензий или они могут представлять собой сухой препарат, предназначенный для проводимого перед использованием восстановления водой или другим подходящим разбавителем. Такие жидкие препараты можно приготовить по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные растворители или консерванты. Эти препараты также могут содержать соли, оказывающее буферное воздействие, вкусовые добавки, красители или подсластители, если это является целесообразным.

Препараты, предназначенные для перорального введения, можно готовить в таком виде, чтобы обеспечить регулируемое высвобождение активного соединения.

Композиции, предназначенные для трансбуккального введения, могут находиться, например, в форме таблеток или лепешек, приготовленных обычным образом.

Соединения формулы (I) можно приготовить для парентерального введения путем инъекции, например инъекции ударной дозы вещества или путем вливания. Препараты для инъекции могут поставляться в разовой дозированной форме, например, в стеклянных ампулах или содержащих множество доз контейнерах, например, в стеклянных флаконах. Композиции для инъекции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масле или водных разбавителях и могут содержать применяющиеся для приготовления препаратов средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие, консервирующие и/или диспергирующие средства. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошкообразной

форме для проводимого перед применением восстановления с помощью подходящего разбавителя, например, стерильной апиrogenной воды.

В дополнение к препаратам, описанным выше, соединения формулы (I) также можно приготовить в виде препаратов-депо. Такие препараты  
5 пролонгированного действия можно вводить путем имплантации или внутримышечной инъекции.

В случае назального введения или введения путем ингаляции соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде материалов для распыления с использованием в упаковках под давлением  
10 или устройствах типа небулайзер с применением подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, фтортрихлорметана, дихлортetraфторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа или смеси газов.

При необходимости композиции можно использовать в упаковке или дозирующем устройстве, которое может включать одну или большее количество  
15 разовых дозированных форм, содержащих активный ингредиент. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по введению.

В случае местного введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или  
20 растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, жидкие нефтепродукты, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующийся воск и воду. Альтернативно, соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, можно приготовить  
25 в виде подходящего лосьона, содержащего активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, бензиловый спирт, 2-  
30 октилдодеканол и воду.

В случае введения в глаза соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде тонкоизмельченных суспензий в изотоническом, обладающем необходимым

значением pH стерильном физиологическом растворе, без добавления или с добавлением консерванта, такого как бактерицидное или фунгицидное средство, например, фенолмеркурнитрат, бензилалконийхлорид или хлоргексидинацетат. Альтернативно, в случае введения в глаза соединения можно приготовить в виде мази, такой как на основе вазелинового масла.

5 В случае ректального введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде суппозиториев. Их можно приготовить путем смешивания активного компонента с подходящим, не оказывающим раздражающего воздействия инертным наполнителем, который является твердым при комнатной

10 температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому плавится в прямой кишке с высвобождением активного компонента. Такие вещества включают, например, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Количество соединения, предназначенного для применения в настоящем изобретении, необходимое для профилактики или лечения конкретного патологического состояния, будет меняться в зависимости от выбранного соединения и состояния подвергающегося лечению пациента. Однако обычно суточные дозы могут составлять примерно от 10 нг/кг до 1000 мг/кг, обычно от 100 нг/кг до 100 мг/кг, например, примерно от 0,01 до 40 мг/(кг массы тела) при пероральном или трансбуккальном введении, от примерно 10 нг/кг до 50 мг/(кг массы тела) при парентеральном введении, и от примерно 0,05 до примерно 1000 мг, например, от примерно 0,5 до примерно 1000 мг, при назальном введении или введении путем ингаляции или вдувания.

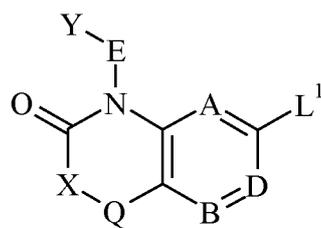
15

20

При необходимости соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить совместно с другим фармацевтически активным средством, например, противовоспалительным соединением.

25

Соединения формулы (I), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы Z-N или Z-M<sup>1</sup> с соединением формулы (III):



(III)

в которой A, B, D, E, Q, X, Y и Z являются такими, как определено выше, L<sup>1</sup> обозначает подходящую отщепляющуюся группу и M<sup>1</sup> обозначает фрагмент бороновой кислоты -B(OH)<sub>2</sub> или ее циклического эфира, полученного с органическим диолом, например, пинаколом, 1,3-пропандиолом или неопентилгликолем, или M<sup>1</sup> обозначает -Sn(Alk)<sub>3</sub>, где Alk обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильную группу, обычно н-бутил или метил, или M<sup>1</sup> обозначает -ZnHal, где Hal обозначает атом галогена, например, хлора; в присутствии катализатора на основе переходного металла.

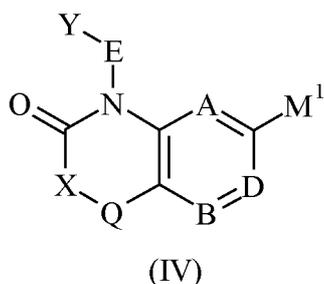
10 Отщепляющаяся группа L<sup>1</sup> обычно представляет собой атом галогена, например, брома или хлора.

Катализатор на основе переходного металла, подходящий для использования в указанной выше реакции, может быть выбран из группы, включающей [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), бис(трифенилфосфин)дихлорпалладий(II) и ацетат палладия(II). Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как 1,4-диоксан, обычно в присутствии основания, например, неорганического основания, такого как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия. Если это является подходящим, то в реакционную смесь можно дополнительно включить такой реагент, как 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (X-Phos) или 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил.

25 Если в ходе описанной выше реакции образуется связь C-N, то подходящим катализатором на основе переходного металла может являться йодид меди(I) и в этом случае реакцию обычно проводят в присутствии 1,3-ди(пиридин-2-ил)пропан-1,3-диона. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в

подходящем растворителе, например, N,N-диметилформамиде, обычно в присутствии основания, например, неорганического основания, такого как карбонат калия.

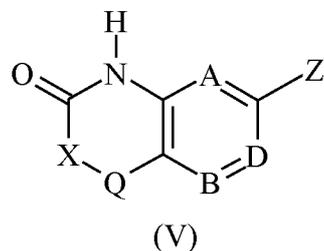
5 В альтернативной методике соединения формулы (I), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы Z-L<sup>1</sup> с соединением формулы (IV):



10 в которой A, B, D, E, Q, X, Y, Z, L<sup>1</sup> и M<sup>1</sup> являются такими, как определено выше; при условиях, аналогичных описанным выше для реакции соединения (III) с соединением формулы Z-H или Z-M<sup>1</sup>.

15 Промежуточные продукты формулы (IV), приведенной выше, в которой M<sup>1</sup> обозначает фрагмент пинаколового эфира бороновой кислоты, можно получить по реакции бис(пинакол)дибора с соединением формулы (III), определенной выше; при условиях, аналогичных описанным выше для реакции соединения (III) с соединением формулы Z-H или Z-M<sup>1</sup>.

В другой методике соединения формулы (I), приведенной выше, можно получить по схеме, которая включает реакцию соединения формулы Y-E-OH с соединением формулы (V):



20 в которой A, B, D, E, Q, X, Y и Z являются такими, как определено выше.

Предпочтительно, если реакцию проводят в присутствии трифенилфосфина и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилового эфира азодикарбоновой кислоты, например, диизопропилазодикарбоксилата. Альтернативно, реакцию можно провести в присутствии (цианометилен)трибутилфосфорана. Реакцию обычно проводят в

подходящем растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран, или хлорированном растворителе, таком как дихлорметан, или органическом нитриле, таком как ацетонитрил.

5 Альтернативно, реакцию можно провести в присутствии производного сульфоновой кислоты, например, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфоновой кислоты, такой как метансульфоновая кислота. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как 1,4-диоксан.

10 В альтернативной методике соединения формулы (I), приведенной выше, можно получить по схеме, которая включает реакцию соединения формулы Y-E-L<sup>2</sup> с соединением формулы (V), определенной выше.

Предпочтительно, если отщепляющаяся группа L<sup>2</sup> представляет собой атом галогена, например, хлора; или производное сульфоната, например, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонат, такой как метилсульфонат.

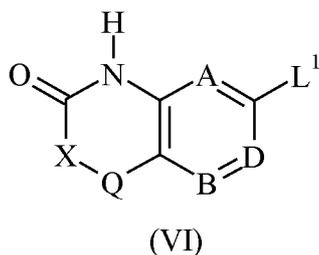
15 Если L<sup>2</sup> обозначает галоген, то предпочтительно, если реакцию проводят в присутствии основания, например, гидрида щелочного металла, такого как гидрид натрия, или карбоната щелочного металла, такого как карбонат цезия или карбонат калия. Реакцию обычно проводят в подходящем растворителе, например, дипольном апротонном растворителе, таком как N,N-  
20 диметилформамид или N,N-диметилацетамид.

Если L<sup>2</sup> обозначает производное сульфоната, например, метилсульфонат, то предпочтительно, если реакцию проводят в присутствии основания, например, гидрида щелочного металла, такого как гидрид натрия. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например,  
25 дипольном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид.

30 Промежуточные продукты формулы Y-E-L<sup>2</sup>, в которой L<sup>2</sup> обозначает хлор, можно получить из соответствующего соединения формулы Y-E-OH путем обработки хлорирующим реагентом, таким как тионилхлорид. Реакцию обычно проводят в подходящем растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран, или хлорированном растворителе, таком как дихлорметан.

Промежуточные продукты формулы  $Y-E-L^2$ , в которой  $L^2$  обозначает метилсульфонат, можно получить из соответствующего соединения формулы  $Y-E-OH$  путем обработки ангидридом метансульфонової кислоты обычно в присутствии основания, например, гидрида щелочного металла, такого как гидрид натрия. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, дипольном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид.

Промежуточные продукты формулы (III), приведенной выше, можно получить по реакции соединения формулы  $Y-E-OH$  с соединением формулы (VI):



в которой A, B, D, E, Q, X, Y и  $L^1$  являются такими, как определено выше; при условиях, аналогичных описанным выше для реакции соединения (V) с соединением формулы  $Y-E-OH$ .

Альтернативно, промежуточные продукты формулы (III), приведенной выше, можно получить по реакции соединения формулы  $Y-E-L^2$  с соединением формулы (VI), определенной выше; при условиях, аналогичных описанным выше для реакции соединения (V) с соединением формулы  $Y-E-L^2$ .

Промежуточные продукты формулы (V), приведенной выше, можно получить по реакции соединения формулы  $Z-M^1$  с соединением формулы (VI), определенной выше; при условиях, аналогичных описанным выше для реакции соединения (III) с соединением формулы  $Z-M^1$ .

Если они не имеются в продаже, то исходные вещества формулы (VI) можно получить по методикам, аналогичным описанным в прилагаемых примерах, или по стандартным методикам, хорошо известным в данной области техники.

Следует понимать, что любое соединение формулы (I), первоначально полученной по любой из приведенных выше методик, можно, если это целесообразно, затем превратить в другое соединение формулы (I) по

методикам, известным в данной области техники. Например, соединение, в котором E обозначает -C(O)-, можно превратить в соответствующее соединение, в котором E обозначает -CH(OH)-, путем обработки восстановительным реагентом, таким как борогидрид натрия.

5 Соединение, в котором E обозначает -CH(OH)-, можно превратить в соответствующее соединение, в котором E обозначает -CH<sub>2</sub>-, путем нагревания с элементарным йодом и фосфиновой кислотой в уксусной кислоте; или путем обработки триэтилсиланом и кислотой, например, органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или кислотой Льюиса, такой как диэтилэфират трифторида бора; или путем обработки хлортриметилсиланом и йодидом натрия; 10 или по двустадийной методике, которая включает: (i) обработку тионилбромидом; и (ii) обработку полученного таким образом продукта катализатором на основе переходного металла, например, гидратом (2,2'-бипиридин)дихлоррутения(II), в присутствии диэтил-1,4-дигидро-2,6-диметил- 15 3,5-пиридинкарбоксилата (эфир Ханша) и основания, например, органического основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин.

Соединение, в котором E обозначает -CH<sub>2</sub>-, можно превратить в соответствующее соединение, в котором E обозначает -CH(CH<sub>3</sub>)-, путем 20 обработки метилгалогенидом, например, метилйодидом, в присутствии основания, такого как гексаметилдисилазид лития.

Соединение, которое содержит метоксиметоксиметильную группу, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее гидроксиметильную группу, путем нагревания с неорганической кислотой, например, хлористоводородной кислотой.

25 Соединение, которое содержит гидроксигруппу, можно алкилировать путем обработки подходящим алкилгалогенидом в присутствии основания, например, гидроксида натрия или оксида серебра. Соединение, которое содержит гидроксигруппу, можно превратить в соответствующее фторзамещенное 30 соединение путем обработки диэтиламинотрифторидом серы (ДАТС) или бис(2-метоксиэтил)аминотрифторидом серы (БАТС). Соединение, которое содержит гидроксигруппу, можно превратить в соответствующее дифторзамещенное соединение по двустадийной методике, которая включает: (i) обработку окислительным реагентом, например, диоксидом марганца; и (ii) обработку

полученного таким образом карбонилсодержащего соединения с помощью ДАТС.

Соединение, содержащее N-бензильный фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент N-H, путем каталитического гидрирования, обычно путем обработки катализатором гидрирования, например, палладием на древесном угле или гидроксидом палладия на угле, в атмосфере водорода.

Соединение, которое содержит фрагмент N-H, можно алкилировать путем обработки подходящим алкилгалогенидом, обычно при повышенной температуре в органическом растворителе, таком как ацетонитрил; или при температуре окружающей среды в присутствии основания, например, карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия или карбонат цезия, в подходящем растворителе, например, дипольном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид. Альтернативно, соединение, которое содержит фрагмент N-H, можно алкилировать путем обработки подходящим алкилтозилатом в присутствии основания, например, неорганического основания, такого как гидрид натрия, или органического основания, такого как 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ).

Соединение, которое содержит фрагмент N-H, можно метилировать путем обработки формальдегидом в присутствии восстановительного реагента, например, триацетоксиборогидрида натрия.

Соединение, которое содержит фрагмент N-H, можно ацилировать путем обработки подходящим хлорангидридом кислоты, например, ацетилхлоридом или подходящим ангидридом карбоновой кислоты, например, уксусным ангидридом, обычно при температуре окружающей среды в присутствии основания, например, органического основания, такого как триэтиламин или пиридин.

Соединение, которое содержит фрагмент N-H, можно превратить в соответствующее соединение, в котором атом азота замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонилем, например, метилсульфонильной группой, путем обработки подходящим C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонилхлоридом, например, метансульфонилхлорид, или подходящим ангидридом C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфоновой кислоты, например, ангидридом метансульфоновой кислоты, обычно при

температуре окружающей среды в присутствии основания, например, органического основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин или пиридин.

5 Соединение, которое содержит фрагмент N-H, можно превратить в соответствующее соединение, в котором атом азота замещен аминокарбонилем, путем обработки цианатом калия.

10 Соединение, замещенное аминогруппой (-NH<sub>2</sub>), можно превратить в соответствующее соединение, замещенное C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфониламиногруппой, например, метилсульфониламиногруппой или бис[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилсульфонил]аминогруппой, например, бис(метилсульфонил)аминогруппой, путем обработки подходящим C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонилгалогенидом, например, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонилхлоридом, таким как метансульфонилхлорид. Аналогичным образом, соединение, замещенное гидроксигруппой (-OH), можно превратить в соответствующее соединение, замещенное C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонилоксигруппой, например, метилсульфонилоксигруппой, путем обработки подходящим C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонилгалогенидом, например, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонилхлоридом, таким как метансульфонилхлорид.

20 Соединение, содержащее фрагмент -S-, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -S(O)-, путем обработки 3-хлорпероксибензойной кислотой. Аналогичным образом, соединение, содержащее фрагмент -S(O)- можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -S(O)<sub>2</sub>- путем обработки 3-хлорпероксибензойной кислотой. Альтернативно, соединение, содержащее фрагмент -S-, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -S(O)<sub>2</sub>, путем обработки оксоном® (пероксимоносульфат калия).

25 Соединение, содержащее (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилсульфинильную группу, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилсульфоксиминильную группу, по двустадийной методике, которая  
30 включает: (i) обработку 2,2,2-трифторацетамидом в присутствии оксида магния,

димера ацетата родия(II) и йодбензол-1,1-диацетат; и (ii) обработку полученного таким образом вещества основанием, таким как карбонат натрия.

5 Соединение, содержащее ароматический атом азота, можно превратить в соответствующее N-оксидное производное путем обработки 3-хлорпероксибензойной кислотой.

10 Бромфенильное производное можно превратить в соответствующее необязательно замещенное 2-оксопирролидин-1-илфенильное или 2-оксооксазилидин-3-илфенильное производное путем обработки пирролидин-2-оном или оксазолидин-2-оном или его надлежащим образом замещенным аналогом. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в присутствии йодида меди(I), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина и неорганического основания, такого как карбонат калия.

15 Арильное или гетероарильное соединение, содержащее атом галогена, например, брома или йода, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее необязательно замещенный арильный или гетероарильный фрагмент, путем обработки соответствующим образом замещенной арил- или гетероарилбороновой кислотой или ее циклическим эфиром, образованным с органическим диолом, например, пинаколом, 1,3-пропандиолом или неопентилгликолем. Реакцию обычно проводят в присутствии катализатора на  
20 основе переходного металла, например, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) или дихлорбис(трифенилфосфин)палладия(II), и основания, например,  
25 неорганического основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия, или фосфат калия, или фторид калия.

Арильное или гетероарильное соединение, содержащее атом галогена, например, брома или йода, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее цианогруппу, путем нагревания с цианидом меди(I).

30 Арильное или гетероарильное соединение, содержащее атом галогена, например, брома или йода, можно дегалогенировать путем обработки катализатором гидрирования, например, палладием на древесном угле, в присутствии реагента переноса водорода, такого как формиат аммония.

Обычно соединение, содержащее функциональную группу  $-C=C-$ , можно превратить в соответствующее соединение, содержащее функциональную группу  $-CH-CH-$ , путем каталитического гидрирования, обычно путем обработки катализатором гидрирования, например, палладием на древесном угле, в атмосфере водорода, необязательно в присутствии основания, например, гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид натрия, или органического основания, такого как триэтиламин.

Соединение, содержащее пиридильную группу, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее пиперидиновую группу, путем каталитического гидрирования, обычно путем обработки катализатором гидрирования, например, оксидом платины(IV), в атмосфере водорода, обычно в присутствии неорганической кислоты, например, хлористоводородной кислоты.

Соединение, содержащее 6-метокси-3-пирidin-2-ильную группу, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее 2-оксо-1,2-дигидропирidin-5-ильную группу, путем обработки пиридингидрохлоридом; или путем нагревания с неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота. Путем использования аналогичной методики соединения, содержащее 6-метокси-4-метилпирidin-3-ильную группу, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее 4-метил-2-оксо-1,2-дигидропирidin-5-ильную группу; и соединение, содержащее 6-метокси-5-метилпирidin-3-ильную группу, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее 3-метил-2-оксо-1,2-дигидропирidin-5-ильную группу.

Соединение, содержащее 2-оксо-1,2-дигидропирidin-5-ильную группу, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее 2-оксопиперidin-5-ильную группу, путем каталитического гидрирования, обычно путем обработки газообразным водородом в присутствии катализатора гидрирования, такого как оксид платины(IV).

Соединение, содержащее сложноэфирный фрагмент, например,  $C_2-C_6$ -алкоксикарбонильную группу, такую как метоксикарбонильная или этоксикарбонильная группа, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее карбоксигруппу ( $-CO_2H$ ), путем обработки кислотой, например, неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота.

Соединение, содержащее N-(трет-бутоксикарбонильный) фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент N-H, путем обработки кислотой, например, неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота.

Соединение, содержащее сложноэфирный фрагмент, например, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонильную группу, такую как метоксикарбонильная или этоксикарбонильная группа, альтернативно можно превратить в соответствующее соединение, содержащее карбоксигруппу (-CO<sub>2</sub>H), путем обработки основанием, например, гидроксидом щелочного металла, выбранным из группы, включающей гидроксид лития, гидроксид натрия и гидроксид калия; или органическим основанием, таким как метоксид натрия или этоксид натрия.

Соединение, содержащее карбоксигруппу (-CO<sub>2</sub>H), можно превратить в соответствующее соединение, содержащее амидный фрагмент, путем обработки хлоридом аммония или подходящим амином в присутствии конденсирующего реагента, такого как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, или реагента реакции сочетания, такого как 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (ГАТУ).

Соединение, содержащее карбонильный (C=O) фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -C(CH<sub>3</sub>)(OH)-, путем обработки метилмагнийбромидом. Аналогичным образом, соединение формулы (I), содержащее карбонильный (C=O) фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -C(CF<sub>3</sub>)(OH)-, путем обработки (трифторметил)триметилсиланом и фторидом цезия. Соединение, содержащее карбонильный (C=O) фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -C(CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>)(OH)-, путем обработки нитрометаном.

Соединение, содержащее гидроксиметильный фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее формильный (-CHO) фрагмент, путем обработки окислительным реагентом, таким как перйодинан Десса-Мартина. Соединение, содержащее гидроксиметильный фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее карбоксигруппу, путем

обработки окислительным реагентом, таким как тетрапропиламмонийперрутат. Аналогичным образом, соединение, содержащее фрагмент  $-CH(OH)-$ , можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент  $-C(O)-$ , путем обработки окислительным реагентом, таким как тетрапропиламмонийперрутат.

Соединение, содержащее оксогруппу, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее этоксикарбонилметиленовый фрагмент, путем обработки триэтилфосфоацетатом в присутствии основания, такого как гидрид натрия.

10 Если при использовании любой из описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь продуктов, то искомым продуктом можно из нее выделить на подходящей стадии с помощью обычных методик, таких как препаративная ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) или колоночная хроматография с использованием, например, диоксида кремния и/или оксида алюминия вместе с подходящей системой растворителей.

15 Если при использовании описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь стереоизомеров, то эти изомеры можно разделить по обычным методикам. В частности, когда необходимо получить конкретный энантиомер соединения формулы (I), то его можно получить из соответствующей смеси энантиомеров по любой обычной методике разделения энантиомеров. Так, например, диастереоизомерные производные, например, соли можно получить по реакции смеси энантиомеров формулы (I), например, рацемата, с соответствующим хиральным соединением, например, хиральным основанием. Затем диастереоизомеры можно разделить по 25 любым обычным методикам, например, путем кристаллизации и выделить необходимый энантиомер, например, путем обработки кислотой, если диастереоизомер является солью. В другой методике разделения рацемата формулы (I) можно разделить с помощью хиральной ВЭЖХ. Кроме того, при 30 необходимости конкретный энантиомер можно получить путем использования подходящего хирального промежуточного продукта в одной из методик, описанных выше. Альтернативно, конкретный энантиомер можно получить путем проведения энантиомерно специфического ферментативного

биологического превращения, например, гидролиза сложного эфира с использованием эстеразы с последующей очисткой только энантимерно чистой образовавшейся вследствие гидролиза кислоты от непрореагировавшего антипода - сложного эфира. Если необходимо получить конкретный  
5 геометрический изомер, предлагаемый в настоящем изобретении, то для промежуточных продуктов или конечных продуктов можно использовать хроматографию, перекристаллизацию и другие обычные методики разделения.

В ходе проведения любой из указанных выше последовательностей синтеза может оказаться необходимой и/или желательной защита чувствительных или  
10 реакционноспособных групп в любой из участвующих в реакциях молекул. Это можно выполнить с помощью обычных защитных групп, таких как описанные в публикациях *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3<sup>rd</sup> edition, 1999. Защитные группы можно удалить на любой  
15 подходящей последующей стадии по методикам, известным в данной области техники

Приведенные ниже примеры иллюстрируют получение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, эффективно  
20 подавляют связывание флуоресцирующего конъюгата с TNF $\alpha$  при исследовании с помощью анализа поляризации флуоресценции, описанного в настоящем изобретении. В действительности, при исследовании с помощью этого, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают значением IC<sub>50</sub>,  
равным 50 мкМ или менее, обычно равным 20 мкМ или менее, чаще равным 5  
25 мкМ или менее, чаще равным 1 мкМ или менее, предпочтительно равным 500 нМ или менее, в идеальном случае равным 100 нМ или менее и более предпочтительно равным 20 нМ или менее (специалисту в данной области техники должно быть очевидно, что меньшее значение IC<sub>50</sub> характеризует более активное соединение).

30 Некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, эффективно подавляют активность TNF $\alpha$  в имеющихся в продаже полученных из НЕК-293 клетках репортерной линии, известной как НЕК-Blue™ CD40L. Клетки этой линии являются стабильными трансфектантами, экспрессирующими SEAP

(секретируемая эмбриональная щелочная фосфатаза) при регулировании минимальным промотором IFN $\beta$ , слитым с 5 связывающими центрами NF- $\kappa$ B. Секреция SEAP этими клетками с помощью TNF $\alpha$  стимулируется зависимым от концентрации образом. По данным биологического исследования НЕК-293, также называющегося в настоящем изобретении исследованием репортерного гена, некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, характеризуются значением IC<sub>50</sub>, равным 50 мкМ или менее, обычно равным 20 мкМ или менее, чаще равным 5 мкМ или менее, чаще равным 1 мкМ или менее, предпочтительно равным 500 нМ или менее, в идеальном случае равным 100 нМ или менее и более предпочтительно равным 20 нМ или менее (как и выше, специалисту в данной области техники должно быть очевидно, что меньшее значение IC<sub>50</sub> характеризует более активное соединение).

Анализ поляризации флуоресценции

Получение соединения (А)

1-(2,5-Диметилбензил)-6-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]-2-(пиридин-4-илметил)-1H-бензимидазол – ниже в настоящем изобретении называющееся "соединением (А)" – можно получить по методике, описанной в примере 499 в WO 2013/186229; или по аналогичной методике.

Получение флуоресцирующего конъюгата

Соединение (А) (27,02 мг, 0,0538 ммоль) растворяли в ДМСО (2 мл). 5-(-6)-Карбоксифлуоресцеинсукциниловый эфир (24,16 мг, 0,0510 ммоль) (Invitrogen catalogue number: C1311) растворяли в ДМСО (1 мл) и получали ярко-желтый раствор. Эти два раствора смешивали при комнатной температуре, смесь приобретала красный цвет. Смесь перемешивали при комнатной температуре. Вскоре после смешивания отбирали аликвоту объемом 20 мкл и разбавляли в 80:20 смеси AcOH:H<sub>2</sub>O для анализа с помощью ЖХ-МС с использованием системы 1200RR-6140 LC-MS. На хроматограмме обнаружены 2 близких по времени элюирования пика при временах удерживания, равных 1,42 и 1,50 мин, оба отвечающих массе (M+H)<sup>+</sup> = 860,8 ат. ед. массы, соответствующие двум продуктам, образовавшимся с 5- и 6-замещенными карбоксифлуоресцеиновой группой. Другой пик при времени удерживания, равном 2,21 мин, соответствовал массе (M+H)<sup>+</sup> = 502,8 ат. ед. массы, соответствующему

соединению (А). Не обнаружены пики непрореагировавшего 5(-  
б)карбоксифлуоресцеинсукцинилового эфира. Площади пиков составляли 22,0%,  
39,6% и 31,4% для трех сигналов, что указывало на равную 61,6% степень  
превращения этих двух изомеров искомого флуоресцирующего конъюгата в этот  
5 момент времени. Дополнительные аликвоты объемом 20 мкл отбирали через  
несколько часов и затем после перемешивания в течение ночи, разбавляли, как и  
выше, и анализировали с помощью ЖХ-МС. В эти моменты времени степень  
превращения была найдена равной 79,8% и 88,6% соответственно. Смесь  
очищали с помощью препаративной системы ВЭЖХ с УФ-детектированием.  
10 Объединенные очищенные фракции сушили вымораживанием для удаления  
избытка растворителя. После сушки вымораживанием выделяли оранжевое  
твердое вещество (23,3 мг), эквивалентное 0,027 ммоль флуоресцирующего  
конъюгата, что соответствовало полному выходу реакции и очистки с помощью  
препаративной ВЭЖХ, равному 53%.

15 Ингибирование связывания флуоресцирующего конъюгата с TNF $\alpha$

Соединения исследовали при 10 концентрациях, начиная с 25 мкМ, при  
конечной концентрации ДМСО при анализе, равной 5%, путем предварительного  
инкубирования с TNF $\alpha$  в течение 60 мин при температуре окружающей среды в  
20 mM Tris (Tris - трис(гидроксиметиламинометан)), 150 mM NaCl, 0,05% Tween  
20, затем добавляли флуоресцирующий конъюгат и дополнительно  
20 инкубировали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Конечные  
концентрации TNF $\alpha$  и флуоресцирующего конъюгата равнялись 10 нМ и 10 нМ  
соответственно при полном объеме исследуемого раствора, равном 25 мкл.  
Планшеты считывали в считывающем устройстве для планшетов, способном  
25 регистрировать поляризацию флуоресценции (например, в считывающем  
устройстве Analyst HT; или в считывающем устройстве Envision). Значение IC<sub>50</sub>  
рассчитывали с помощью XLfit™ (4-параметрическая логистическая модель) с  
использованием программного обеспечения ActivityBase.

Установлено, что по данным исследования с помощью анализа поляризации  
30 флуоресценции все соединения прилагаемых примеров обладали значениями  
IC<sub>50</sub>, равными 50 мкМ или менее.

Таким образом, по данным исследования с помощью анализа поляризации  
флуоресценции соединения приведенные в прилагающихся примерах, обладают

значениями  $IC_{50}$ , обычно находящимися в диапазоне, составляющем от примерно 0,01 нМ до примерно 50 мкМ, чаще находящимися в диапазоне, составляющем от примерно 0,01 нМ до примерно 20 мкМ, чаще находящимися в диапазоне, составляющем от примерно 0,01 нМ до примерно 5 мкМ, предпочтительно находящимися в диапазоне, составляющем от примерно 0,01 нМ до примерно 1 мкМ, более предпочтительно находящимися в диапазоне, составляющем от примерно 0,01 до примерно 500 нМ, в идеальном случае находящимися в диапазоне, составляющем от примерно 0,01 до примерно 100 нМ, и более предпочтительно находящимися в диапазоне, составляющем от примерно 0,01 до примерно 25 нМ.

Исследование репортерного гена

Ингибирование индуцированной с помощью  $TNF\alpha$  активации NF- $\kappa$ B

Стимулирование клеток HEK-293 с помощью  $TNF\alpha$  приводит к активации пути NF- $\kappa$ B. Линию репортерных клеток, использующуюся для определения активности  $TNF\alpha$ , приобретали у фирмы InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L является линией стабильных трансфицированных клеток HEK-293, экспрессирующих SEAP (секретированная эмбриональная щелочная фосфатаза) под контролем  $IFN\beta$  минимального промотора, слитого с пятью связывающими центрами NF- $\kappa$ B. Секретирование SEAP этими клетками стимулируется зависимым от концентрации образом с помощью  $TNF\alpha$  при  $EC_{50}$ , равной 0,5 нг/мл для  $TNF\alpha$  человека. Разведения соединений готовили из 10 мМ исходных растворов в ДМСО (конечная концентрация ДМСО при анализе равна 0,3%) и получали построенную по 10 точкам зависимость для 3-кратных серийных разведений (например, конечные концентрации, равные от 30000 нМ до 2 нМ). Разведенное соединение предварительно инкубировали с  $TNF\alpha$  в течение 60 мин и затем помещали в 384-луночный планшет для микротитрования и инкубировали в течение 18 ч. Конечная концентрация  $TNF\alpha$  в планшете для анализа равнялась 0,5 нг/мл. Активность SEAP определяли в надосадочной жидкости с использованием субстрата для колориметрического исследования, например, среды для детектирования QUANTI-Blue™ или HEK-Blue™ (InvivoGen). Ингибирование в процентах для разведений соединения рассчитывали в диапазоне от контрольного ДМСО и максимального ингибирования (при избытке контрольного соединения) и значения  $IC_{50}$  рассчитывали с помощью

XLfit™ (4-параметрическая логистическая модель) с использованием программного обеспечения ActivityBase.

Установлено, что по данным исследования с помощью анализа репортерного гена некоторые соединения, приведенные в прилагающихся примерах, обладали значениями IC<sub>50</sub>, равными 50 мкМ или менее.

Таким образом, по данным исследования с помощью анализа репортерного гена соединения приведенные в прилагающихся примерах, обладали значениями IC<sub>50</sub>, обычно находящимися в диапазоне, составляющем от примерно 0,01 нМ до примерно 50 мкМ, чаще находящимися в диапазоне, составляющем от примерно 0,01 нМ до примерно 20 мкМ, чаще находящимися в диапазоне, составляющем от примерно 0,01 нМ до примерно 5 мкМ, предпочтительно находящимися в диапазоне, составляющем от примерно 0,01 нМ до примерно 1 мкМ, более предпочтительно находящимися в диапазоне, составляющем от примерно 0,01 до примерно 500 нМ, в идеальном случае находящимися в диапазоне, составляющем от примерно 0,01 до примерно 100 нМ, и более предпочтительно находящимися в диапазоне, составляющем от примерно 0,01 до примерно 25 нМ.

#### ПРИМЕРЫ

##### Аббревиатуры

ДХМ:	дихлорметан
20 EtOAc:	этилацетат
MeOH:	метанол
DMCO:	диметилсульфоксид
EtOH:	этанол
ДИПЭА:	N,N-диизопропилэтиламин
25 DMF:	N,N-диметилформамид
ТГФ:	тетрагидрофуран
Et <sub>2</sub> O:	диэтиловый эфир
КДИ:	1,1'-карбонилдиимидазол
AcOH:	уксусная кислота
30 ИПС:	изопропанол
ДИАД:	диизопропилазодикарбоксилат
ПХХ:	пиридинийхлорхромат
ДАЛ:	диизопропиламид лития

	LiHMDS:	бис(триметилсилил)амид лития
	ДЭА:	диэтиламин
	ТЭА:	триэтиламин
	AIBN:	2,2'-(E)-дiazен-1,2-диилбис(2-метилпропаннитрил)
5	ТБАБ:	три-трет-бутилфосфонийтетрафторборат
	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> :	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> :	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
	X-Phos:	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
	Ir(fprru) <sub>3</sub> :	трис[2-(4,6-дифторфенил)пиридинато-C <sup>2</sup> ,N]иридий(III)
10	Катализатор Перлмана:	гидроксид палладия на угле
	ГАТУ:	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат
	Sudan III:	1-[(E)-{4-[(Z)-фенилдиазенил]фенил}диазенил]нафталин-2-ол
15	ч:	час(ы)
	М:	масса
	КТ	комнатная температура
	ВУ:	время удерживания
	ВЭЖХ:	высокоэффективная жидкостная хроматография
20	ЖХМС:	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

#### Номенклатура

Названия соединений получены с помощью программного обеспечения ACD/Name Batch (Network) version 12.0.

#### Условия проведения анализа

25 Все реакции, в которых использовали реагенты, чувствительные к воздействию воздуха или влаги, проводили в атмосфере азота с использованием высушенных растворителей и стеклянной посуды.

30 Данные ЖХМС получали с использованием методик А-Е или с помощью ВЭЖХ-МС. Препаративную ВЭЖХ всех соединений, для которых это было необходимо, проводили с использованием препаративных методик А-Е.

#### Методика А

Колонка: Waters Atlantis dC18, 2,1×100 мм, 3 мкм

Подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты/вода

Подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты/ацетонитрил

Программа градиентного режима (скорость потока 0,6 мл/мин, температура колонки: 40°C):

	Время	A, %	B, %
5	0,00	95,0	5,0
	5,00	0,0	100
	5,42	95,0	5,0
	7,00	95,0	5,0

#### Методика В

10 Колонка: Waters Atlantis dC18, 2,1×50 мм, 3 мкм

Подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты/вода

Подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты/ацетонитрил

Программа градиентного режима (скорость потока 1,0 мл/мин, температура колонки: 40°C):

15	Время	A, %	B, %
	0,0	95,0	5,0
	2,5	0,0	100
	2,7	0,0	100
	3,0	95,0	5,0

#### 20 Методика С

Колонка: Waters Atlantis dC18, 2,1×30 мм, 3 мкм

Подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты/вода

Подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты/ацетонитрил

Программа градиентного режима (скорость потока 1,0 мл/мин, температура колонки: 40°C):

25	Время	A, %	B, %
	0,0	95,0	5,0
	1,5	0	100
	1,6	95,0	5,0
30	2,0	95,0	5,0

#### Методика D

Колонка: Phenomenex Kinetex-XB C18, 2,1×100 мм, 1,7 мкм

Подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты/вода

Подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты/ацетонитрил

Программа градиентного режима (скорость потока 0,6 мл/мин, температура колонки: 40°C):

Время	A, %	B, %
5 0,0	95,0	5,0
5,3	0	100
5,8	0	100
5,9	95,0	5,0

#### Методика Е

10 Колонка: Phenomenex Gemini C18, 2,0 мм×100 мм, 3 мкм

Подвижная фаза А: 2 мМ бикарбоната аммония/вода

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Программа градиентного режима (скорость потока 0,5 мл/мин, температура колонки: 50°C):

15 Время	A, %	B, %
0,0	95,0	5,0
5,5	0	100
5,9	0	100
6,0	95,0	5,0

20 Методика F

Колонка: Phenomenex Gemini C18, 2,0 мм×50 мм, 3 мкм

Подвижная фаза А: 2 мМ бикарбоната аммония/вода

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Программа градиентного режима (скорость потока 1,0 мл/мин, температура колонки: 60°C):

25 Время	A, %	B, %
0,0	99,0	1,0
1,8	0	100
2,1	0	100
30 2,3	99,0	1,0

#### ВЭЖХ-МС

Колонка: Waters Acquity UPLC, BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм

Подвижная фаза А: 10 мМ формиата аммония + 0,1% аммиака

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% воды + 0,1% аммиака

Программа градиентного режима (скорость потока 1,0 мл/мин, температура колонки: 40°C):

Время	А, %	В, %
5 0,00	95,0	5,0
0,5	95,0	5,0
1,75	5,0	95,0
2,00	5,0	95,0
2,75	95,0	5,0

10 Препаративная методика А

Колонка: Waters Sunfire, C18, 30 мм×100 мм, 10 мкм

Подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты/вода

Подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты/ацетонитрил

Программа градиентного режима (скорость потока 40 мл/мин):

15	Время	А, %	В, %
	0,0	75,0	25,0
	2,0	75,0	25,0
	2,5	70,0	30,0
	18,5	0	100
20	21,5	0	100
	22,5	99,0	1,0
	23,0	99,0	1,0

Препаративная методика В

Колонка: Waters Sunfire, C18, 30 мм×100 мм, 10 мкм

25 Подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты/вода

Подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты/ацетонитрил

Программа градиентного режима (скорость потока 40 мл/мин):

30	Время	А, %	В, %
	0,0	95,0	5,0
	2,0	95,0	5,0
	2,5	90,0	10,0
	18,5	0	100
	21,5	0	100

22,5 95,0 5,0

25,5 95,0 5,0

#### Препаративная методика С

Колонка: Waters Sunfire, C18, 19 мм×100 мм, 5 мкм

5 Подвижная фаза А: вода

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Программа градиентного режима (скорость потока 20 мл/мин):

Время А, % В, %

0,0 95,0 5,0

10 2,0 95,0 5,0

2,5 90,0 10,0

14,5 0 100

16,5 0 100

17,0 95,0 5,0

15 19,0 95,0 5,0

#### Препаративная методика D

Колонка: Waters Sunfire, C-18, 30 мм×100 мм, 5 мкм

Подвижная фаза А: 0,2% гидроксида аммония/вода

Подвижная фаза В: 0,2% гидроксида аммония/ацетонитрил

20 Программа с использованием изократического режима (скорость потока 40 мл/мин):

Время А, % В, %

0,0 95,0 5,0

2,0 85,0 15,0

25 12,0 70,0 30,0

12,5 5,0 95,0

15,0 5,0 95,0

15,5 95,0 5,0

#### Промежуточный продукт 1

30 (2,4-Диметилпиридин-3-ил)метанол

К раствору этил-2,4-диметилпиридин-3-карбоксилата (2 г, 11,2 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл), предварительно охлажденному до -10°C, порциями добавляли 2,4М раствор алюмогидрида лития (9,3 мл, 22,4 ммоль).

Перемешивание продолжали в течение 16 ч. По каплям добавляли воду (0,8 мл), затем 15% водный раствор гидроксида натрия (0,8 мл), затем дополнительное количество воды (2,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем экстрагировали с помощью ДХМ (2×100 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме и получали искомое соединение (1,53 г, 100%) в виде белого твердого вещества. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 138, ВУ 0,26 мин.

Промежуточный продукт 2

(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол

10 Получали из этил-1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилата по методике, аналогичной использованной для получения промежуточного продукта 1. δ<sub>Н</sub> (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 4,50 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Промежуточный продукт 3

(1,2,4-Триметил-1Н-имидазол-5-ил)метанол

15 Получали из промежуточного продукта 18 по методике, аналогичной использованной для получения промежуточного продукта 1. δ<sub>Н</sub> (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 4,55 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 141, ВУ 0,25 мин (100%).

Промежуточный продукт 4

20 (3,5-Диметилпиридазин-4-ил)метанол

Получали из промежуточного продукта 14 по методике, аналогичной использованной для получения промежуточного продукта 1. δ<sub>Н</sub> (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,85 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Промежуточный продукт 5

25 (6-Хлорпиразин-2-ил)метанол

Получали из метил-6-хлорпиразин-2-карбоксилата по методике, аналогичной использованной для получения промежуточного продукта 1. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 145-147, ВУ 0,84 мин (83%).

Промежуточный продукт 6

30 {5-[(Метоксиметокси)метил]-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил}метанол

Получали из промежуточного продукта 19 по методике, аналогичной использованной для получения промежуточного продукта 1. δ<sub>Н</sub> (500 МГц,

$\text{CDCl}_3$ ) 4,62 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,28 (s, 4H). Методика В, ВЭЖХ-МС:  $\text{MH}^+$   $m/z$  201, ВУ 0,97 мин (100%).

Промежуточный продукт 7

[1,5-Диметил-3-(метилсульфанил)пиразол-4-ил]метанол

5 Получали из промежуточного продукта 34 по методике, аналогичной использованной для получения промежуточного продукта 1. ВЭЖХ-МС:  $\text{MH}^+$   $m/z$  173, ВУ 0,16 мин.

Промежуточный продукт 8

Этил-(2E)-2-ацетил-3-метоксибут-2-еноат

10 К раствору этил-2-ацетил-3-оксобутаноата (4,53 мл, 29,04 ммоль) в MeOH (20 мл) и ТГФ (30 мл) при КТ добавляли 2М раствор (диазометил)(триметил)силана (36,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч, затем реакцию останавливали уксусной кислотой (5 мл). Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (30 мл) и

15 последовательно промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и рассолом (20 мл), затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 0-70% EtOAc в гептане и получали искомое соединение (3 г, 55%) в виде прозрачного масла. Методика В, ВЭЖХ-МС:  $\text{MH}^+$   $m/z$  187, ВУ 1,40 мин (90%).

20 Промежуточный продукт 9

Этил-4,6-диметил-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбоксилат

К раствору промежуточного продукта 8 (3 г, 16,11 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли карбонат калия (2,45 г, 17,72 ммоль) и метилкарбамимидотиоатсульфат (2:1) (3,5 мл, 16,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, затем при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл) и последовательно промывали водой (20 мл) и рассолом (15 мл), затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли в вакууме. Полученное неочищенное желтое

25 масло очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 0-25% EtOAc в гептане и получали искомое соединение (2

30 г, 55%) в виде прозрачного масла. Методика В, ВЭЖХ-МС:  $\text{MH}^+$   $m/z$  227, ВУ 1,97 мин (97%).

Промежуточный продукт 10

[4,6-Диметил-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]метанол

К раствору промежуточного продукта 9 (2 г, 8,84 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл), охлажденном до 0°C, при перемешивании медленно добавляли 2М  
5 раствор алюмогидрида лития (4,42 мл, 8,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем реакцию останавливали путем непрерывного медленного добавления воды (0,3 мл), 1М водного раствора гидроксида натрия (0,3 мл) и дополнительного количества воды (0,9 мл) с  
10 промежутками времени, равными 10 мин. Полученный белый тонкодисперсный осадок удаляли фильтрованием и промывали с помощью EtOAc (2×20 мл). Фильтрат собирали и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем растворитель удаляли в вакууме. Полученное неочищенное прозрачное масло очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% EtOAc в гептане и получали искомое соединение (1 г, 55%) в виде прозрачного  
15 масла, которое кристаллизовалось при выдерживании. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 185, ВУ 1,25 мин (87%).

Промежуточный продукт 11

(4,6-Диметилпиримидин-5-ил)метанол

К раствору промежуточного продукта 10 (800 мг, 3,9 ммоль) в EtOH (30 мл)  
20 добавляли никель Ренея (суспензия в воде, 4 мл, 23,45 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 15 ч. Добавляли дополнительное количество никеля Ренея (8 мл, 47 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч, затем охлаждали до КТ, фильтровали через слой целита и промывали с помощью MeOH (100 мл). Остаток очищали с помощью  
25 колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 0-10% MeOH в ДХМ и получали искомое соединение (276 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. δ<sub>H</sub> (250 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,87 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,62 (s, 6H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 139, ВУ 0,44 мин (>95%).

Промежуточный продукт 12

30 Этил-3-оксо-2-(2-оксоэтил)бутаноат

При перемешивании к раствору этил-2-ацетилпент-4-еноата (90%, 4 г, 21,15 ммоль) в смеси ДХМ (120 мл) и MeOH (12 мл) добавляли Sudan III (4 мг) и получали красный/розовый раствор. Реакционную смесь охлаждали до -78°C,

затем через смесь пропускали озон до исчезновения ярко-оранжевой окраски (в течение примерно 4 ч). Затем одной порцией добавляли трифенилфосфин на полимерной подложке (16 г, содержание 1,4-2,0 ммоль/г) и реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды. Перемешивание продолжали в течение еще 2 ч, затем полимер удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с использованием Biotage и с использованием градиентного режима EtOAc/гептан и получали искомое соединение (1,25 г, 31%) в виде желтого масла.  $\delta_{\text{H}}$  (250 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 9,75 (s, 1H), 4,21 (q, J 7,1 Гц, 2H), 4,03 (dd, J 7,9, 5,7 Гц, 1H), 3,19 (dd, J 19,2, 7,9 Гц, 1H), 3,00 (dd, J 19,2, 5,7 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,28 (t, J 7,1 Гц, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 173, ВУ 1,33 мин (85%).

Промежуточный продукт 13

Этил-3-метилпиридазин-4-карбоксилат

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 12 (1,24 г, 0,01 моля) в EtOH (14 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор гидразингидрата (0,32 мл, 0,01 моля) в EtOH (6 мл) (1:1). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали в течение еще 2 ч. Добавляли нитрит натрия (0,76 г, 0,01 моля) в воде (0,5 мл), затем уксусную кислоту (3 мл) и перемешивание продолжали в течение еще 2,5 ч. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  до обеспечения pH 8, затем реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Органические экстракты объединяли, и промывали смесью воды и рассола состава 1:1 (30 мл), затем рассолом (15 мл), затем сушили над  $\text{MgSO}_4$  и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с использованием Biotage и с использованием градиентного режима EtOAc/гептан и получали искомое соединение (535 мг, 45%) в виде красного твердого вещества.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 9,26 (d, J 5,1 Гц, 1H), 7,86 (d, J 5,1 Гц, 1H), 4,44 (q, J 7,1 Гц, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,43 (t, J 7,1 Гц, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 167, ВУ 1,29 мин (100%).

Промежуточный продукт 14

Этил-3,5-диметилпиридазин-4-карбоксилат

Гидрат сульфата железа(II) (1:1:7) (720 мг, 2,59 ммоль), предварительно растворенный в воде (1 мл), и трет-бутилгидропероксид (6М раствор в нонане, 0,4 мл) при перемешивании при температуре окружающей среды одновременно по каплям добавляли к раствору промежуточного продукта 13 (430 мг, 2,59 ммоль) в 10% водном растворе серной кислоты (8 мл). Перемешивание продолжали в течение еще 1 ч, затем раствор подщелачивали концентрированным водным раствором аммиака и экстрагировали с помощью ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме и получали искомое соединение (458 мг, 86%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. δ<sub>H</sub> (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,99 (s, 1H), 4,47 (q, J 7,2 Гц, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,42 (t, J 7,1 Гц, 3H).  
15 Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 181, ВУ 1,38 мин (93%).

Промежуточный продукт 15

Этил-2-{{(трет-бутокси)карбонил}(метил)амино}ацетат

Этил-2-(метиламино)ацетатгидрохлорид (5,0 г, 32,6 ммоль) растворяли в ДМФ (55 мл) и добавляли триэтиламин (5 мл, 35,8 ммоль). Полученный раствор охлаждали до 0°C и в течение 5 мин порциями добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (8,53 г, 39,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем ей давали нагреться до температуры окружающей среды и ее перемешивали в течение ночи. Через 18 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл).  
25 Объединенные органические слои промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл), водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл), водой (15 мл) и рассолом (15 мл), затем сушили над MgSO<sub>4</sub>. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 0-30% EtOAc в гептане и получали искомое соединение (6,42 г, 91%) в виде бледно-желтого масла. δ<sub>H</sub> (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 4,30-4,14 (m, 2H), 4,07-3,75 (m, 2H), 3,01-2,85 (m, 3H), 1,53-1,38 (m, 9H), 1,34-1,19 (m, 3H).  
30

Промежуточный продукт 16

Этил-2-{{(трет-бутокси)карбонил}(метил)амино}-3-оксобутаноат

К раствору LiHMDS (1M раствор в ТГФ, 62 мл, 62 ммоль), охлажденному в атмосфере азота до  $-78^{\circ}\text{C}$ , по каплям добавляли раствор промежуточного продукта 15 (6,4 г, 29,5 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл). Температуру смеси устанавливали равной  $-40^{\circ}\text{C}$  и ее перемешивали в течение 1 ч. Добавляли ацетилхлорид (2,33 мл, 32,4 ммоль) и смеси давали нагреться до КТ, затем ее перемешивали в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (70 мл), затем EtOAc (100 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 30$  мл) и объединенные органические слои промывали водой (30 мл) и рассолом (30 мл), затем сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 0-30% EtOAc в гептане и получали искомое соединение (3,46 г, чистота 68%, выход 27%). Методика В, ВЭЖХ-МС:  $[\text{M-tBu}]^+$   $m/z$  160, ВУ 2,03 мин (68%).

Промежуточный продукт 17

Этил-(2E)-3-гидрокси-2-(N-метилацетиламино)бут-2-еноат

Промежуточный продукт 16 (3 г, 11,6 ммоль) при КТ обрабатывали хлористоводородной кислотой (4M раствор в 1,4-диоксане) (40 мл, 160 ммоль). Растворитель удаляли и остаток несколько раз подвергали азеотропной перегонке с EtOAc, затем полученное желтое масло растворяли в воде (30 мл). Добавляли уксусный ангидрид (5,4 мл, 57,9 ммоль), затем ацетат натрия (2,85 г, 34,7 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 50$  мл) и сушили над  $\text{MgSO}_4$ , затем фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Методика В, ВЭЖХ-МС:  $\text{MH}^+$   $m/z$  202, ВУ 1,49 мин (75%).

Промежуточный продукт 18

Этил-1,2,4-триметил-1H-имидазол-5-карбоксилат

К раствору промежуточного продукта 17 (2,33 г, 11,6 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли ацетат аммония (8,8 г, 116 ммоль) и смесь перемешивали при  $110^{\circ}\text{C}$ . Через 15 ч добавляли дополнительное количество ацетата аммония (3 г, 39 ммоль) и перемешивание продолжали при  $110^{\circ}\text{C}$  в

течение всего 64 ч. Затем смесь охлаждали до КТ, затем растворитель удаляли путем выпаривания в роторном испарителе. Остаток переносили в EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем сушили над MgSO<sub>4</sub>. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% EtOAc в гептане, затем с использованием градиентного режима 0-10% MeOH в EtOAc и получали искомое соединение (650 мг, 31%) в виде желтого масла. δ<sub>H</sub> (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 4,32 (d, J 7,1 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,37 (t, J 7,1 Гц, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 183, ВУ 0,65 мин (97%).

Промежуточный продукт 19

Этил-5-[(метоксиметокси)метил]-1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилат  
К раствору этил-5-(гидроксиметил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилата (получали по методике, описанной в публикации *J. Heterocyclic Chem.*, 1979, 16, 1117) (1,06 г, 5,32 ммоль) и ДИПЭА (1,85 мл, 10,64 ммоль) в безводном ДХМ (26 мл) при 0°C в течение 2 мин добавляли хлор(метокси)метан (0,61 мл, 7,98 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем ей в течение ночи давали нагреться до КТ. Добавляли дополнительное количество ДИПЭА (1,85 мл, 10,64 ммоль), затем добавляли хлор(метокси)метан (0,61 мл, 7,98 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (50 мл) и промывали водой (2×50 мл).  
Объединенные водные промывочные растворы дополнительно экстрагировали с помощью ДХМ (25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 20-100% EtOAc в гептане и получали искомое соединение (1,13 г, 73%) в виде светло-желтого масла. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 243, ВУ 1,59 мин (100%).

Промежуточный продукт 20

1,3-Диметил-5-[(оксетан-3-илокси)метил]-1Н-пиразол

К раствору оксетан-3-ола (0,273 мл, 4,14 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 265,5 мг, 5,53 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение примерно 1 ч. Добавляли 5-(хлорметил)-1,3-диметил-1Н-пиразол (400 мг, 2,76 ммоль) в ДМФ (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После удаления ДМФ в вакууме остаток растворяли в ДХМ (50 мл) и воде (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ и объединенные органические экстракты промывали рассолом, затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 25-100%  $\text{EtOAc}$  в гептане и получали искомое соединение (349 мг, 69%).  
Методика В, ВЭЖХ-МС:  $\text{MH}^+$   $m/z$  183, ВУ 1,09 мин (100%).

Промежуточный продукт 21

15 {1,3-Диметил-5-[(оксетан-3-илокси)метил]-1Н-пиразол-4-ил}метанол

При перемешивании к суспензии промежуточного продукта 20 (349 мг, 1,91 ммоль) в воде (6 мл) одной порцией добавляли формальдегид (2,85 мл, 38,3 ммоль), затем добавляли *p*-толуолсульфоновую кислоту (36 мг, 0,19 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметизированной пробирке при  $80^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество формальдегида (2 мл) и нагревание продолжали в течение еще 10 ч. К реакционной смеси добавляли ДХМ (20 мл), воду (10 мл) и 6М раствор хлористоводородной кислоты (10 мл), затем слои разделяли. Водную фазу подщелачивали твердым  $\text{NaHCO}_3$ , затем дважды экстрагировали с помощью ДХМ и один раз смесью 25 изопропанол/хлороформ (1:1). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 1-10%  $\text{MeOH}$  в ДХМ и получали искомое соединение (155 мг, 38%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 4,75-4,70 (m, 2H), 4,65-4,59 (m, 1H), 4,57-4,53 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС:  $\text{MH}^+$   $m/z$  213, ВУ 0,86 мин (94%).

Промежуточный продукт 22

{5-[(2-Метоксиэтокси)метил]-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил} метанол

Получали из промежуточного продукта 28 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 21. Методика В, ВЭЖХ-

5 МС: МН+ m/z 215, ВУ 0,97 мин (87%).

Промежуточный продукт 23

[1,3-Диметил-5-({[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]окси}метил)-1Н-пиразол-4-ил]метанол

10 Получали из промежуточного продукта 31 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 21. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 320, ВУ 1,67 мин (100%).

Промежуточный продукт 24

3-(Гидроксиметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил

15 Получали из промежуточного продукта 32 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 21.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 9,10 (s, 1H), 7,62 (d, J 9,3 Гц, 1H), 7,48 (dd, J 9,3, 1,6 Гц, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 2,38 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 188, ВУ 0,95 мин (100%).

Промежуточный продукт 25

(6-Бром-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метанол

20 Получали из 6-бром-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 21.  $\delta_{\text{H}}$  (250 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,36 (s, 1H), 7,41 (d, J 9,4 Гц, 1H), 7,28 (d, J 1,7 Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 241-243, ВУ 0,26 мин (>90%).

Промежуточный продукт 26

25 {2-Метилимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил} метанол

30 Получали из 2-метилимидазо[1,2-а]пиразина по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 21.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,93 (d, J 1,4 Гц, 1H), 8,39 (dd, J 4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (d, J 4,6 Гц, 1H), 5,26 (t, J 5,3 Гц, 1H), 4,81 (d, J 4,9 Гц, 2H), 2,42 (s, 3H). Методика Е, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 164, ВУ 0,98 мин (100%).

Промежуточный продукт 27

{6-Бром-7-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метанол

Получали из промежуточного продукта 33 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 21.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,70 (d, J 6,9 Гц, 1H), 7,55 (d, J 9,7 Гц, 1H), 5,14 (t, J 5,5 Гц, 1H), 4,75 (d, J 5,4 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H).

Промежуточный продукт 28

5-[(2-Метоксиэтокси)метил]-1,3-диметил-1H-пиразол

К раствору (1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метанола (400 мг, 3,17 ммоль) в сухом ДМФ (10 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 228 мг, 4,75 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение примерно 1 ч. Добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (0,596 мл, 6,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем нагревали при 60°C в течение 3 ч. После удаления ДМФ в вакууме остаток растворяли в ДХМ (50 мл) и воде (20 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 25-100% EtOAc в гептане и получали искомое соединение (330 мг, 55%). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 185, ВУ 1,19 мин (98%).

Промежуточный продукт 29

[6-(4-Метансульфонилфенил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метанол

К дегазированной смеси промежуточного продукта 25 (5 г, 20,74 ммоль), [4-(метилсульфонил)-фенил]бороновой кислоты (4,26 г, 21,3 ммоль) и 2М водного раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (33 мл) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли комплекс бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-ДХМ-дихлорпалладий (0,85 г, 1,04 ммоль). Реакционную смесь дополнительно дегазировали азотом, затем нагревали при 100°C в течение 3 ч. Охлажденную смесь фильтровали через кизельгур и промывали 1,4-диоксаном (3×30 мл). Твердое вещество собирали, промывали водой (3×300 мл) и ацетоном (3×20 мл), затем сушили и получали искомое соединение (4,52 г, 69%) в виде бежевого твердого вещества.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,71 (s, 1H), 8,03 (s, 4H), 7,64 (dd, J 9,3, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J 9,4 Гц, 1H), 5,17 (d, J 5,5 Гц, 1H), 4,86 (d, J 5,3 Гц, 2H),

3,27 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). Методика Е, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 317, ВУ 1,06 мин (100%).

Промежуточный продукт 30

2-Хлор-5-[(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метокси]пиримидин

- 5 При перемешивании в атмосфере азота смесь 2-хлор-5-гидроксипиримидина (0,2 г, 1,53 ммоль) и карбоната цезия (1,5 г, 4,6 ммоль) в безводном ДМФ (50 мл) нагревали при 60°C в течение 15 мин, затем по каплям добавляли раствор 5-(хлорметил)-1,3-диметил-1Н-пиразола (0,22 г, 1,53 ммоль) в безводном ДМФ (20 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1,3 ч.
- 10 Полученное белое твердое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (0,4 г, >99%) в виде темно-желтого твердого вещества. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 239/241, ВУ 1,54 мин (100%).

Промежуточный продукт 31

- 15 4-{5-[(1,3-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)метокси]пиримидин-2-ил}морфолин

- В микроволновом реакторе при перемешивании смесь промежуточного продукта 30 (0,2 г, 0,84 ммоль) и морфолина (0,22 мл, 2,51 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (2,7 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч, затем при 120°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество морфолина (0,22 мл, 2,51 ммоль) и смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение еще 4 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиентном режиме с помощью 17-100% EtOAc в гептане и получали искомое соединение (0,23 г, 94,5%) в виде светло-желтого твердого вещества. Методика
- 25 В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 290, ВУ 1,67 мин (100%).

Промежуточный продукт 32

2-Метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил

- К раствору 6-аминопиридин-3-карбонитрила (2 г, 16,79 ммоль) в сухом EtOH (30 мл) порциями добавляли бромид натрия (0,86 г, 8,39 ммоль) и хлорацетон (6,75 мл, 83,95 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 17 ч, затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Соль удаляли фильтрованием. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и насыщенным водным
- 30

раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу подвергали обратной экстракции с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 50$  мл). Органические экстракты объединяли и промывали рассолом (50 мл), затем сушили над  $\text{MgSO}_4$  и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима  $\text{EtOAc}$ /гептан и получали искомое соединение (1,41 г, 53%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 9,27 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, J 9,3 Гц, 1H), 7,43 (dd, J 9,3, 1,7 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС:  $\text{MH}^+$  m/z 158, ВУ 0,29 мин (100%).

Промежуточный продукт 33

10 6-Бром-7-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин

5-Бром-4-фторпиридин-2-амин (5 г, 26,18 ммоль) растворяли в  $\text{EtOH}$  (50 мл) и добавляли хлорацетон (4,25 мл, 52,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 ч, затем добавляли дополнительное количество хлорацетона (2,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение еще 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и повторно растворяли в  $\text{EtOAc}$  (15 мл), затем промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и рассолом (10 мл). Водный слой повторно экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  мл), затем объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме.

20 Неочищенный остаток очищали на диоксиде кремния (Biotage, 100 г) при элюировании с помощью 0-100%  $\text{EtOAc}$  в гептанах и получали искомое соединение (1,18 г, 20%) в виде белого твердого вещества.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8,97 (d, J 7,0 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, J 9,8 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H).

Промежуточный продукт 34

25 Этил-1,5-диметил-3-(метилсульфанил)пиразол-4-карбоксилат

Этил-5-метил-3-(метилсульфанил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (1,0 г, 5,0 ммоль) растворяли в  $\text{DMF}$  (20 мл) и охлаждали в бане со льдом, затем добавляли гидрид натрия (0,24 г, 6,0 ммоль). Через 5 мин добавляли йодметан (0,85 г, 6,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем подвергали распределению между  $\text{EtOAc}$  (25 мл) и водой (25 мл). Органический слой промывали водой ( $5 \times 50$  мл), затем сушили (устройство для разделения фаз) и

выпаривали в вакууме и получали искомое соединение (750 мг, 70%). ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 215, ВУ 0,78 мин.

Промежуточный продукт 35

3-(Хлорметил)-2,4-диметилпиридин

5 К раствору промежуточного продукта 1 (0,99 г, 7,2 ммоль) в ДХМ (15 мл) при КТ по каплям добавляли тионилхлорид (4,75 мл, 65,49 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 55 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток 5 раз подвергали азеотропной перегонке с ДХМ до образования твердого вещества. Вещество использовали без дополнительной очистки.

10 Промежуточный продукт 36

4-(Хлорметил)-1,3,5-триметил-1Н-пиразол

Получали из (1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метанола по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 35.

Промежуточный продукт 37

15 3-(Хлорметил)-2-метилпиридин

Получали из (2-метилпиридин-3-ил)метанола по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 35.

Промежуточный продукт 38

4-(Хлорметил)-3,5-диметилпиридазин

20 Получали из промежуточного продукта 4 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 35.

Промежуточный продукт 39

3-(Хлорметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин

25 Получали из (2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метанола по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 35.

Промежуточный продукт 40

6-Бром-3-(хлорметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин

Получали из промежуточного продукта 25 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 35.

30 Промежуточный продукт 41

5-(Хлорметил)-1,2,4-триметил-1Н-имидазол

Получали из промежуточного продукта 3 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 35.

Промежуточный продукт 42

4-(Хлорметил)-5-[(2-метоксиэтокси)метил]-1,3-диметил-1Н-пиразолгидрохлорид

5 Получали из промежуточного продукта 22 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 35.

Промежуточный продукт 43

3-(Хлорметил)-6-[4-(метансульфонил)фенил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридингидрохлорид

10 Получали из промежуточного продукта 29 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 35.

Промежуточный продукт 44

5-(Хлорметил)-1,4-диметилтриазол

Получали из промежуточного продукта 2 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 35.

15 Промежуточный продукт 45

(R)-Метил-2-[(6-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси]пропаноат

20 В атмосфере азота при 0°C ДИАД (19,2 мл, 98 ммоль) по каплям добавляли к раствору 6-бром-2-нитропиридин-3-ола (21,5 г, 98 ммоль), (S)-метил-2-гидроксипропаноата (10,2 г, 98 ммоль) и трифенилфосфина (25,8 г, 98 ммоль) в ТГФ (сухой, 300 мл). Через 10 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (250 мл) в течение 30 мин, затем фильтровали и промывали диэтиловым эфиром (50 мл). Объединенные фильтраты выпаривали в вакууме, затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния; элюент: ДХМ) и получали искомое соединение (29,5 г, 98%). δ<sub>H</sub> (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,64 (d, J 8,7 Гц, 1H), 7,33 (d, J 8,7 Гц, 1H), 4,85 (q, J 6,8 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,69 (d, J 6,8 Гц, 3H).

30 Промежуточный продукт 46

(R)-6-Бром-2-метил-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3(4Н)-он

Железо (27,0 г, 483 ммоль) добавляли к раствору промежуточного продукта 45 (29,5 г, 97 ммоль) в уксусной кислоте (300 мл) и нагревали при 110°C в

течение 30 мин. Реакционной смеси давали охладиться и ее фильтровали через кизельгур, затем фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток добавляли к насыщенному водному раствору  $\text{NaHCO}_3$  и дважды экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (5  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси ДХМ и раствора  $\text{MeOH}$  и адсорбировали на Isolute, затем дважды очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния; элюент: от 0 до 20%  $\text{EtOAc}$  в гептане и 20%  $\text{EtOAc}$  в гептане) и растирали с диэтиловым эфиром и получали первую порцию искомого соединения (3,25 г, 14%). Осадок, полученный на 10 кизельгур, промывали уксусной кислотой (примерно 1 л) и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток добавляли к насыщенному водному раствору  $\text{NaHCO}_3$  и дважды экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме и получали вторую порцию искомого соединения (6,55 г, 28%).  $\delta_{\text{H}}$  (300 15 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,33 (s, 1H), 7,14 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,09 (d, J 8,2 Гц, 1H), 4,71 (q, J 6,9 Гц, 1H), 1,61 (d, J 6,9 Гц, 3H). ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  243/245, ВУ 2,377 мин.

Промежуточный продукт 47

(S)-6-Бром-2-метил-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3(4H)-он

Получали по методике, аналогичной описанной для получения 20 промежуточного продукта 46 из (S)-метил-2-[(6-бром-2-нитропиридин-3-ил)окси]пропаноата; получали искомое соединение (62%, за 2 стадии).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,72 (s, 1H), 7,14 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,09 (d, J 8,2 Гц, 1H), 4,73 (q, J 6,9 Гц, 1H), 1,61 (d, J 6,9 Гц, 3H). ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  243/245, ВУ 2,38 мин.

Промежуточный продукт 48

25 4-Хлор-2-фтор-6-нитрофенол

При 15°C при охлаждении в бане с водой (холодная водопроводная вода, ~11°C ) дымящую азотную кислоту (100%, 2,9 мл, 71,6 ммоль) в течение 10 мин по каплям добавляли к раствору 4-хлор-2-фторфенола (10 г, 68,2 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл). В ходе добавления температура реакционной смеси 30 повышалась до 27°C. После завершения добавления реакционную смесь выдерживали при охлаждении в бане с водой при ~25°C в течение 1 ч, затем при перемешивании ее медленно выливали в воду (1,5 л). Через 1 ч осадок

отфильтровывали и промывали водой, затем сушили на фильтре потоком воздуха и получали искомое соединение (9,88 г, 76%).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 10,36 (s, 1H), 7,94 (t, J 2,3 Гц, 1H), 7,44 (dd, J 9,5, 2,5 Гц, 1H).

Промежуточный продукт 49

5 (R)-Метил-2-(4-хлор-2-фтор-6-нитрофенокси)пропаноат

Получали из промежуточного продукта 48 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 45.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,61 (t, J 2,2 Гц, 1H), 7,35 (dd, J 10,7, 2,6 Гц, 1H), 4,89 (q, J 6,8 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,68 (d, J 6,8 Гц, 3H).

10 Промежуточный продукт 50

(R)-Метил-2-[(6-хлор-2-нитропиридин-3-ил)окси]пропаноат

Получали из промежуточного продукта 51 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 45.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,52 (d, J 8,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J 8,7 Гц, 1H), 4,87 (q, J 6,8 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,69 (d, J 6,8 Гц, 3H).

Промежуточный продукт 51

6-Хлор-2-нитропиридин-3-ол

20 При 5-10°C при охлаждении в бане со смесью вода/лед дымящую азотную кислоту (99 мл, 2,21 моля) в течение 45 мин по каплям добавляли к раствору 6-хлорпиридин-3-ола (220 г, 1,70 моля) в уксусной кислоте (2 л). После завершения добавления, реакционную смесь выдерживали КТ в течение ночи. Реакционную смесь продували азотом, затем концентрировали в вакууме. Остаток растирали с водой (150 мл), фильтровали и промывали диизопропиловым эфиром (150 мл), затем сушили на фильтре потоком воздуха и  
25 получали искомое соединение (170,8 г, 57%). ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}]^+$  175/177, ВУ 1,35 мин.

Промежуточный продукт 52

(R)-6-Хлор-8-фтор-2-метил-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он

30 Получали из промежуточного продукта 49 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 46.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10,96 (s, 1H), 7,10 (dd, J 10,4, 2,4 Гц, 1H), 6,78-6,72 (m, 1H), 4,80 (q, J 6,8 Гц, 1H), 1,45 (d, J 6,8 Гц, 3H). ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}]^+$  216/218, ВУ 2,68 мин.

Промежуточный продукт 53

(R)-6-Хлор-2-метил-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3(4Н)-он

Получали из промежуточного продукта 50 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 46.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

5 9,08 (s, 1H), 7,23 (d, J 8,3 Гц, 1H), 6,94 (d, J 8,3 Гц, 1H), 4,73 (q, J 6,9 Гц, 1H), 1,61 (d, J 6,9 Гц, 3H). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 199/201, ВУ 2,30 мин.

Промежуточный продукт 54

(R)-Этил-2-[(6-бром-4-метил-2-нитропиридин-3-ил)окси]пропаноат

Получали из промежуточного продукта 64 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 45.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

10 7,56 (s, 1H), 4,60 (q, J 6,8 Гц, 1H), 4,16 (qd, J 7,1, 1,1 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,62 (d, J 6,8 Гц, 3H), 1,24 (t, J 7,1 Гц, 3H).

Промежуточный продукт 55

(R)-Метил-2-(4-бром-2-фтор-6-нитрофенокси)пропаноат

Получали из 4-бром-2-фтор-6-нитрофенола по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 45.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

15 7,75 (t, J 2,2 Гц, 1H), 7,48 (dd, J 10,5, 2,4 Гц, 1H), 4,90 (q, J 6,9 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,67 (dd, J 6,8, 0,7 Гц, 3H).

Промежуточный продукт 56

(R)-6-Бром-2,8-диметил-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3(4Н)-он

Получали из промежуточного продукта 54 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 46.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )

20 11,34 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,77 (q, J 6,8 Гц, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,44 (d, J 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 257/259, ВУ 2,711 мин.

Промежуточный продукт 57

(R)-6-Бром-8-фтор-2-метил-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он

Получали из промежуточного продукта 55 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 46.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )

25 10,95 (s, 1H), 7,21 (dd, J 10,1, 2,2 Гц, 1H), 6,88 (t, J 2,0 Гц, 1H), 4,80 (q, J 6,8 Гц, 1H), 1,45 (d, J 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 260/262, ВУ 2,761 мин.

30

Промежуточный продукт 58

5-Bromobenzo[d]оксазол-2(3H)-он

Раствор 2-амино-4-бромфенола (50,1 г, 266 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (51,9 г, 320 ммоль) в ТГФ (1 л) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водным раствором HCl (2M) и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом, затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали в вакууме. Остаток растирали со смесью EtOAc (30 мл) и гептана (3 мл) и получали первую порцию искомого соединения (32,5 г, 56%). Концентрирование маточного раствора давало вторую порцию искомого соединения (24,5 г, 41%). δ<sub>H</sub> (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 11,84 (s, 1H), 7,26 (s, 3H). ЖХМС [M-H]<sup>-</sup> 212/214, ВУ 2,603 мин.

Промежуточный продукт 59

2-Амино-4-бром-6-фторфенол

При перемешивании к раствору 4-бром-2-фтор-6-нитрофенола (15 г, 0,072 моля) в EtOH (750 мл) добавляли SnCl<sub>2</sub> (67,5 г, 0,36 моля). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч, затем выливали на лед. Значение pH устанавливали равным 7-8 с использованием водного раствора NaOH, затем водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×600 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали и получали искомое соединение (10,5 г, 70%) в виде серого твердого вещества. δ<sub>H</sub> (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 9,21 (s, 1H), 6,72-6,45 (m, 2H), 5,17 (br s, 2H).

Промежуточный продукт 60

5-Бром-7-фтор-3H-1,3-бензоксазол-2-он

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 59 (10,5 г, 0,050 моля) в ТГФ (210 мл) добавляли КДИ (9,8 г, 0,069 моля). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 15 ч, затем реакцию останавливали 2 н. раствором HCl (5 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×850 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния: 100-200 меш; 20% EtOAc в гексанах) и получали искомое

соединение (9,5 г, 80%) в виде серого твердого вещества.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 12,18 (s, 1H), 7,37 (dd, J 10,0, 1,8 Гц, 1H), 7,15 (dd, J 1,8, 0,7 Гц, 1H).

Промежуточный продукт 61

4-Метилпиридин-3-илацетат

5 Уксусный ангидрид (1000 мл, 10,6 моля) кипятили с обратным холодильником. Нагревательную баню удаляли и порциями добавляли 4-метилпиридин 1-оксид (496 г, 4,55 моля) для поддержания кипения. После завершения добавления (1,5 ч) реакционной смеси давали охладиться до КТ и ее концентрировали в вакууме. Остаток перемешивали с насыщенным водным  
10 раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали в вакууме и получали темное масло (553,5 г), содержащее искомое соединение (67%).

Промежуточный продукт 62

4-Метилпиридин-3-ол

15 Моногидрат гидроксида лития (32,1 г, 764 ммоль) добавляли к промежуточному продукту 61 (127 г, 841 ммоль) в ТГФ (500 мл) и воде (500 мл). Через 6 ч ТГФ удаляли в вакууме, затем добавляли ДХМ и 1М водный раствор гидроксида натрия. Слои разделяли. Водную фазу подкисляли концентрированной  $\text{HCl}$  до обеспечения значения рН, равного примерно 4-5,  
20 затем насыщали хлоридом натрия и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали в вакууме и получали искомое соединение (19 г, 21%).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 10,72 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (d, J 4,9 Гц, 1H), 7,14 (d, J 4,9 Гц, 1H), 2,31 (s, 3H).

25 Промежуточный продукт 63

4-Метил-2-нитропиридин-3-ол

30 При охлаждении в бане со смесью лед/вода промежуточный продукт 62 (59 г, 545 ммоль) порциями добавляли к концентрированной серной кислоте (290 мл), поддерживая температуру ниже  $40^\circ\text{C}$ . При  $0^\circ\text{C}$  в течение примерно 45 мин по каплям добавляли охлажденную льдом смесь дымящей азотной кислоты (25,5 мл, 600 ммоль) и концентрированной серной кислоты (58 мл), поддерживая температуру ниже  $20^\circ\text{C}$ . После завершения добавления реакционную смесь

перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем выливали в смесь воды со льдом (1,5 л). К полученной смеси осторожно добавляли гидроксид аммония до обеспечения значения рН, равного примерно 1-2. Полученный осадок отфильтровывали и сушили и получали искомое соединение (69,5 г, 83%).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 10,40 (s, 1H), 7,93 (d, J 4,5 Гц, 1H), 7,57 (d, J 4,5 Гц, 1H), 2,32 (s, 3H).

Промежуточный продукт 64

6-Бром-4-метил-2-нитропиридин-3-ол

В атмосфере азота метоксид натрия (30 мас.% раствор в MeOH, 85 мл, 454 ммоль) добавляли к раствору промежуточного продукта 63 (70 г, 454 ммоль) в MeOH (500 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем при охлаждении в бане со льдом по каплям добавляли раствор брома (23,4 мл, 454 ммоль) в MeOH (100 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 ч смесь концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между водой (600 мл) и EtOAc (600 мл) и слои разделяли. Водную фазу насыщали хлоридом натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (600 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из изопропилового спирта и получали искомое соединение (65 г, 61%).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 10,52 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 2,41 (d, J 0,8 Гц, 3H).

Промежуточный продукт 65

Этил-(E)-3-(3-амино-5-хлорпиридин-2-ил)проп-2-еноат

К дегазированному раствору 2,5-дихлорпиридин-3-амина (10 г, 0,0613 ммоль), этилакрилата (12,9 г, 0,128 ммоль), ДИПЭА (28,7 мл, 0,1655 ммоль) и ТБАБ (19,7 г, 0,0613 ммоль) в ДМФ (200 мл) добавляли 1,4-бис(дифенилфосфино)бутан (5,2 г, 0,0122 ммоль), затем  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1,37 г, 0,00613 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение еще 30 мин, нагревали при 140°C в течение 30 ч, затем реакцию останавливали с помощью  $\text{H}_2\text{O}$ . Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали, затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния: 100-200 меш; 50% EtOAc:гексаны) и получали искомое соединение (7,2 г, 52%).  $\delta_{\text{H}}$  (400

МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,95 (d, J 17,2 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,75 (d, J 17,5 Гц, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,21 (q, 2H), 1,21 (t, 3H). ЖХМС: m/z 227 (чистота 97,7%).

Промежуточный продукт 66

Этил-3-(3-амино-5-хлорпиридин-2-ил)пропаноат

5 К раствору промежуточного продукта 65 (10 г, 0,0441 моля) в MeOH (100 мл) добавляли NiCl<sub>2</sub> (2,85 г, 0,0220 моля), затем NaBH<sub>4</sub> (3,3 г, 0,0882 моля).

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем фильтровали через целит. Фильтрат промывали с помощью H<sub>2</sub>O, сушили над безводным

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью

10 колоночной хроматографии (диоксид кремния: 100-200 меш; 10% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (8 г, 79%). δ<sub>H</sub> (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,65 (d, J 2,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J 2,2 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,03 (q, J 7,1, 4,0 Гц, 2H), 2,78 (t, J 6,7, 1,1 Гц, 2H), 2,69 (t, J 6,7, 1,3 Гц, 2H), 1,16 (t, 3H). ЖХМС: m/z 229 (чистота 97,6%).

15 Промежуточный продукт 67

7-Хлор-3,4-дигидро-1H-1,5-нафтиридин-2-он

К раствору промежуточного продукта 66 (8 г, 0,0350 моля) в ТГФ (80 мл) добавляли трет-бутоксид калия (5,88 г, 0,0524 моля). Реакционную смесь

перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O. Водный слой

20 экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали и получали искомое соединение (5,2 г,

81%), которое использовали без какой-либо дополнительной очистки. δ<sub>H</sub> (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 10,27 (s, 1H), 8,11 (d, J 2,2 Гц, 1H), 7,22 (d, J 2,3 Гц, 1H), 3,01

25 (dd, J 8,5, 7,0 Гц, 2H), 2,60 (dd, J 8,5, 6,9 Гц, 2H). ЖХМС: m/z 183 (чистота 95,6%).

Промежуточный продукт 68

2-Амино-6-хлорпиридин-3-карбоновая кислота

Раствор 2,6-дихлорпиридин-3-карбоновой кислоты (3 г, 0,0157 моля) в водном растворе аммиака (30 мл) нагревали в герметизированной пробирке при

30 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученное неочищенное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и получали

искомое соединение (2,5 г, 93%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,02 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,55 (s, 2H), 6,62 (d, J 8,0 Гц, 1H). ЖХМС: m/z 173 (97,70%).

Промежуточный продукт 69

(2-Амино-6-хлорпиридин-3-ил)метанол

- 5 К раствору промежуточного продукта 68 (10 г, 0,058 моля) в ТГФ (100 мл), выдерживаемому при 0°C, добавляли 2М раствор комплекса борана с диметилсульфидом в ТГФ (87 мл, 0,174 моля). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водный слой экстрагировали с помощью
- 10 EtOAc. Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния: 100-200 меш; 2% MeOH в ДХМ) и получали
- искомое соединение (2,5 г, 27%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,39 (d, J 7,6 Гц, 1H), 6,54 (d, J 7,5 Гц, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,19 (t, J 5,5 Гц, 1H), 4,53-4,08 (m, 2H). ЖХМС:
- 15 m/z 159 (90,92%).

Промежуточный продукт 70

2-Амино-6-хлорпиридин-3-карбальдегид

- К раствору промежуточного продукта 69 (5 г, 0,0316 моля) в ДХМ (100 мл), выдерживаемому при 0°C, добавляли ПХХ (20,41 г, 0,0949 моля). Реакционную
- 20 смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем разбавляли диэтиловым эфиром (10 мл) и фильтровали через целит. Органический слой концентрировали и полученное смолообразное твердое вещество растворяли в EtOAc. Органический слой промывали с помощью  $\text{H}_2\text{O}$ , затем сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали, и получали
- искомое соединение (3,25 г, 66%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,84 (s, 1H), 8,04 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,77 (d, J 7,9 Гц, 1H). ЖХМС: m/z 156,95 (91,80%).

Промежуточный продукт 71

Этил-(Е)-3-(2-амино-6-хлорпиридин-3-ил)проп-2-еноат

- К суспензии  $\text{NaN}$  (2,53 г, 0,063 моля) в ДМФ (20 мл), выдерживаемой при
- 30 0°C, добавляли триэтилфосфоноацетат (14,19 г, 0,063 моля). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли
- промежуточный продукт 70 (6,5 г, 0,042 моля). Реакционную смесь

перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем реакцию останавливали водой со льдом. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали и получали искомое соединение (7 г, 72%), которое использовали без дополнительной очистки. δ<sub>H</sub> (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,88 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J 15,7 Гц, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,58 (dd, J 8,0, 0,6 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,17 (q, J 7,1 Гц, 2H), 1,25 (t, J 7,1 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 227,05 (82,91%).

Промежуточный продукт 72

Этил-3-(2-амино-6-хлорпиридин-3-ил)пропаноат

10 К раствору промежуточного продукта 71 (7 г, 0,030 моля) в MeOH (50 мл) добавляли NiCl<sub>2</sub> (0,788 г, 0,0061 моля), затем NaBH<sub>4</sub> (2,34 г, 0,061 моля).

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой сушили над NaSO<sub>4</sub> и концентрировали и получали искомое соединение (6,5 г, 92%), которое использовали без какой-либо дополнительной очистки. δ<sub>H</sub> (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,21 (d, J 7,6 Гц, 1H), 6,48 (d, J 7,6 Гц, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,04 (q, J 7,1 Гц, 2H), 2,64 (t, J 7,4 Гц, 2H), 2,57-2,45 (m, 2H), 1,16 (t, J 7,1 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 229,05 (90,65%).

Промежуточный продукт 73

20 7-Хлор-3,4-дигидро-1H-1,8-нафтиридин-2-он

К раствору промежуточного продукта 72 (6,65 г, 0,028 моля) в ТГФ (50 мл) добавляли трет-бутоксид калия (4,7 г, 0,042 моля). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали и получали искомое соединение (4,6 г, 90%), которое использовали без какой-либо дополнительной очистки. δ<sub>H</sub> (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 10,68 (s, 1H), 7,63 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,03 (d, J 7,7 Гц, 1H), 2,87 (dd, J 8,3, 7,0 Гц, 2H), 2,50 (d, J 15,3 Гц, 2H). ЖХМС: m/z 225 (аддукт CH<sub>3</sub>CN; 91,18%).

Промежуточный продукт 74

7-Хлор-1-[(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2-он

К суспензии NaH (6,5 г, 0,164 моля) в ДМФ (40 мл), выдерживаемой при 0°C, добавляли промежуточный продукт 73 (4,6 г, 0,032 моля). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли промежуточный продукт 36 (12,7 г, 0,065 моля) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем реакцию останавливали с помощью H<sub>2</sub>O. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали и получали искомое соединение (5 г, 65%), которое использовали без дополнительной очистки.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,65 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,08 (dd, J 7,7, 2,0 Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,80 (t, J 7,5 Гц, 2H), 2,65 (t, J 7,4 Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). ЖХМС: m/z 305,10 (97,94%).

15 Промежуточный продукт 75

7-Хлор-1-[(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

К суспензии NaH (3,2 г, 0,1369 моля) в ДМФ (100 мл), выдерживаемой при 0°C, добавляли промежуточный продукт 67 (5 г, 0,0273 моля). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли промежуточный продукт 36 (10,6 г, 0,0546 моля) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем реакцию останавливали с помощью H<sub>2</sub>O. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали, и получали искомое соединение (5,9 г, 71%), которое использовали без какой-либо дополнительной очистки.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,14 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,97 (dd, J 8,8, 6,2 Гц, 2H), 2,75 (dd, J 8,7, 6,2 Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). ЖХМС: m/z 305 (чистота 93,3%).

Промежуточный продукт 76

30 7-Хлор-3-метил-1-[(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

К раствору промежуточного продукта 75 (2 г, 6,6 ммоль) в ТГФ (40 мл), выдерживаемому при -78°C, добавляли ДАЛ (7,28 мл, 13 ммоль) и

реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли йодметан (1,19 г, 8,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем реакцию останавливали с помощью  $\text{H}_2\text{O}$ . Водный слой экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Объединенный

5 органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали и получали искомое соединение (2 г, 96%), которое использовали без какой-либо дополнительной очистки.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8,15 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 5,25 (d, J 15,8 Гц, 1H), 4,91 (d, J 15,8 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,23-1,12 (m, 3H). ЖХМС: m/z 319 (чистота 89,3%).

10 Промежуточный продукт 77

7-Хлор-3-метил-1-[(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2-он

К раствору промежуточного продукта 74 (3 г, 0,0098 моля) в ТГФ (20 мл), выдерживаемому при  $-78^{\circ}\text{C}$ , добавляли ДАЛ (13,6 мл, 0,0245 моля) и

15 реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли йодметан (1 мл, 0,014 моля) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем реакцию останавливали с помощью  $\text{H}_2\text{O}$ . Водный слой экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали и получали искомое соединение (2,3 г, 20 74%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,38 (d, J 7,6 Гц, 1H), 6,90 (dd, J 7,7 Гц, 1H), 5,20 (d, J 14,6 Гц, 1H), 5,00 (d, J 14,5 Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,84 (ddd, J 15,2, 5,3, 0,8 Гц, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,53 (ddd, J 15,4, 11,1, 1,1 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,27 (d, J 6,8 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 319,10 (85,51%).

Промежуточный продукт 78

25 5-Бром-7-фтор-3-[(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2-он

Получали из промежуточного продукта 36 и промежуточного продукта 60 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 74; искомое соединение (5,5 г, 72%) получали в виде почти белого твердого вещества.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7,48-7,40 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 30 3,62 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). ЖХМС: m/z 354 (99,2%).

Промежуточный продукт 79

6-(3-Метоксифенил)-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он

Смесь 6-бром-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-она (1,82 г, 7,95 ммоль), 3-метоксифенилбороновой кислоты (1,45 г, 9,54 ммоль) и 2М водного раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (12 мл) в безводном 1,4-диоксане (80 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. К смеси добавляли бис(циклопентилдифенилфосфан)дихлорпалладий-железо (294,7 мг, 0,4 ммоль) и полученную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. Реакционной смеси давали охладиться до КТ, затем ее разбавляли с помощью EtOAc. Суспензию фильтровали через слой целита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка неочищенного остатка с помощью колоночной хроматографии (0-40% EtOAc:гептан) давала искомое соединение (32%).  $\delta_{\text{H}}$  (250 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11,31 (s, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,37 (dd, J 14,3, 8,0 Гц, 2H), 6,95 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 257, ВУ 1,72 мин.

Промежуточный продукт 80

(2R)-8-Фтор-2-метил-6-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

Суспензию промежуточного продукта 52 (5,0 г, 23,19 ммоль) и пиридин-3-илбороновой кислоты (3,4 г, 27,66 ммоль) в 2М водном растворе  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (35 мл) и 1,4-диоксане (100 мл) дегазировали азотом, затем добавляли трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (531 мг, 0,58 ммоль) и X-Phos (553 мг, 1,16 ммоль) и смесь дегазировали азотом. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем охлаждали и разбавляли водой (100 мл) и с помощью ДХМ (100 мл). Твердые вещества удаляли фильтрованием через целит, затем остаток промывали водой (50 мл) и с помощью ДХМ (2×100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл) и сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), затем растворитель удаляли в вакууме. Полученное красное твердое вещество растирали с горячим трет-бутилметилэфиром (100 мл) и собирали фильтрованием и получали искомое соединение (4,66 г, 78%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10,85 (br s, 1H), 8,80 (d, J 2,2 Гц, 1H), 8,56 (dd, J 4,7, 1,4 Гц, 1H), 7,98 (dt, J 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,48 (dd, J

7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,32 (dd, J 11,7, 2,0 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,83 (q, J 6,8 Гц, 1H), 1,48 (d, J 6,8 Гц, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 259,1, ВУ 1,28 мин (100%).

Промежуточный продукт 81

5 8-Фтор-6-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Суспензию 6-бром-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-она (500 мг, 2,03 ммоль) и 2M водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,03 мл, 4,06 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) обрабатывали пиридин-3-илбороновой кислотой (375 мг, 3,05 ммоль), затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (166 мг, 0,20 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем охлаждали. Добавляли воду (10 мл) и EtOAc (10 мл). Твердое вещество удаляли фильтрованием и получали искомое соединение (451 мг, 91%).  
10  $\delta_H$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,84-8,77 (m, 1H), 8,56 (d, J 4,1 Гц, 1H), 7,98 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,48 (dd, J 7,8, 4,8 Гц, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,70 (s, 2H).

Промежуточный продукт 82

15 6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Суспензию промежуточного продукта 81 (445 мг, 1,82 ммоль) в EtOH (15 мл) и воде (1,7 мл) обрабатывали метансульфоново́й кислотой (0,19 мл, 1,82 ммоль). Добавляли оксид платины(IV) (86 мг, 0,38 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 дня. Твердое вещество удаляли  
20 фильтрованием через кизельгур, затем промывали смесью MeOH/вода (2:1, 3×15 мл). Фильтрат обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1 мл), затем подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и водой (20 мл). Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель удаляли в вакууме. Остаток ацетилировали с использованием уксусного ангидрида и ДИПЭА по методике,  
25 описанной для получения промежуточного продукта 84, и получали искомое соединение.  $\delta_H$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 10,87 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,48-4,33 (m, 1H), 3,79 (d, J 31,5, 13,0 Гц, 1H), 3,11-2,92 (m, 1H), 2,85-2,53 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,94-0,87 (m, 5H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 293, ВУ 1,51 мин (98%).

Промежуточный продукт 83

(2R)-8-Фтор-2-метил-6-(пиперидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 80 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 82 (стадию ацетилирования не проводили); искомое соединение (3,33 г, 88%) получали в виде почти белого порошкообразного вещества.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 10,78 (br s, 1H), 6,77 (dd, J 11,8, 1,4 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,72 (q, J 6,8 Гц, 1H), 3,00-2,91 (m, 2H), 2,57-2,51 (obs m, 1H), 2,48-2,44 (obs m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,43 (d, J 6,8 Гц, 3H). Методика Е, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 265,2, ВУ 1,58 мин (100%).

Промежуточный продукт 84

(2R)-6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

Уксусный ангидрид (0,79 мл, 8,36 ммоль) добавляли к суспензии промежуточного продукта 83 (2,1 г, 7,55 ммоль) и ДИПЭА (1,5 мл, 9,08 ммоль) в ДХМ (40 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 дней, затем подвергали распределению между 0,5М водным раствором хлористоводородной кислоты (50 мл) и ДХМ (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2×50 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (30 мл) и рассолом (30 мл), затем сушили ( $\text{MgSO}_4$ ). Растворитель удаляли в вакууме. Полученное почти белое твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; от 50% EtOAc/гептан до 10% MeOH/EtOAc) и получали искомое соединение (1,99 г, 75%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 10,81 (s, 1H), 6,90 (d, J 11,9 Гц, 0,5H), 6,82 (dd, J 11,8, 1,5 Гц, 0,5H), 6,63 (s, 0,5H), 6,58 (s, 0,5H), 4,80-4,67 (m, 1H), 4,39 (app t, J 13,8 Гц, 1H), 3,88-3,71 (m, 1H), 3,08-2,94 (m, 1H), 2,69-2,56 (m, 0,5H), 2,54-2,41 (obs m, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H), 1,87 (app d, J 11,8 Гц, 1H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 0,5H), 1,43 (d, J 6,8 Гц, 3H), 1,42-1,29 (m, 0,5H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 307,0, ВУ 1,64 мин (87%).

Промежуточный продукт 84 разделяли с помощью хиральной НЖХ (надкритическая жидкостная хроматография) с использованием колонки Lux

Amylose 2, 250×21,2 мм, 5 мкм; элюент: MeOH (30%). Модификатор не добавляли и скорость потока составляла 50 мл/мин; длина волны составляла 218 нм; получали отдельные изомеры, промежуточный продукт 84А (191 мг, ДИ (диастереоизомерный избыток) 99%) и промежуточный продукт 84В (576 мг, ДИ 98,5%).

Промежуточный продукт 85

трет-Бутил-3-[(2R)-8-фтор-2-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]-1H-пиррол-1-карбоксилат

К промежуточному продукту 57 (4,44 г, 17,06 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиррол-1-карбоксилат (5 г, 17,06 ммоль), затем 2М водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25,58 мл). Полученную смесь дегазировали в течение 5 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,7 г, 0,85 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем оставляли охлаждаться до КТ. Добавляли EtOAc (100 мл) и воду (100 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (100 мл) и объединенные органические фракции промывали рассолом (100 мл). Органический слой концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное темное твердое вещество (10,96 г) очищали с помощью колоночной хроматографии (при элюировании в градиентном режиме с помощью EtOAc/гептан) и получали искомое соединение (3,92 г, 65%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 10,80 (s, 1H), 7,59 (t, J 1,9 Гц, 1H), 7,31 (dd, J 3,2, 2,2 Гц, 1H), 7,25 (dd, J 11,9, 1,9 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,60 (dd, J 3,3, 1,8 Гц, 1H), 4,78 (q, J 6,8 Гц, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,46 (d, J 6,8 Гц, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 347,05, ВУ 2,30 мин (91%).

Промежуточный продукт 86

трет-Бутил-3-[(2R)-8-фтор-2-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]пирролидин-1-карбоксилат

Суспензию 10% палладий на угле (содержание воды 50%) (2,95 г, 2,77 ммоль) и промежуточного продукта 85 (3,92 г, 11,09 ммоль) в EtOH (50 мл) и ТГФ (75 мл) перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 4,5 ч. Катализатор удаляли фильтрованием с отсасыванием через слой целита, промывая с помощью EtOAc (100 мл) и ТГФ (2×100 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (3,871 г, 91%). δ<sub>H</sub>

(500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 10,80 (s, 1H), 6,87 (d, J 11,3 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,74 (q, J 6,9 Гц, 1H), 3,66 (t, J 8,2 Гц, 1H), 3,44 (t, J 9,3 Гц, 1H), 3,31-3,21 (m, 2H), 3,08 (td, J 9,9, 4,3 Гц, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,93-1,78 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,41 (d, J 4,8 Гц, 9H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 351,1, ВУ 3,36 мин (90%).

5 Хиральная хроматография (колонка: Cellulose 3, 25 см; подвижная фаза: 10% MeOH: 90% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; УФ при 215 нм; длительность: 7 мин) давала 2 пика при ВУ, равном 4,03 мин и 5,40 мин, что соответствовало смеси диастереоизомеров состава 1:1.

Промежуточный продукт 87

10 (2R)-8-Фтор-2-метил-6-(пирролидин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-онгидрохлорид

К раствору промежуточного продукта 86 (1,4 г, 3,8 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли 4M раствор HCl в 1,4-диоксане (47,45 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,19 г, количественный выход). δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 10,90 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 6,96 (dd, J 11,7, 1,7 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,75 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,99 (td, J 10,9, 4,5 Гц, 1H), 2,30 (s, 1H), 1,87 (p, J 9,7 Гц, 1H), 1,45 (d, J 6,8 Гц, 3H). Методика B, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 250,95, ВУ 1,13 мин (94%).

20 Промежуточный продукт 87А получали из промежуточного продукта 87 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 88А; получали отдельный изомер, являющийся промежуточным продуктом 87А (0,85 г, 100%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 10,90 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 7,03-6,87 (m, 1H), 6,72-6,57 (m, 1H), 4,74 (q, J 6,8 Гц, 1H), 3,59-3,49 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 1H), 3,03-2,89 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 3H). Методика C, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 251, ВУ 0,71 мин (100%).

Промежуточный продукт 88

(2R)-6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

30 Уксусный ангидрид (0,37 мл, 3,96 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии промежуточного продукта 87 (1090 мг, 3,57 ммоль) и ДИПЭА (1,3 мл, 7,87 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 80

мин, затем подвергали распределению между 0,5М водным раствором хлористоводородной кислоты (50 мл) и ДХМ (50 мл). Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2×50 мл).

Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали упаривали в вакууме и получали искомое соединение (1,15 г, количественный выход). δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 10,91-10,70 (m, 1H), 6,98-6,74 (m, 1H), 6,72-6,55 (m, 1H), 4,74 (q, J 6,8 Гц, 1H), 3,87-3,73 (m, 1H), 3,66-3,44 (m, 2H), 3,29-3,06 (m, 2H), 2,31-2,12 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 3H), 1,94-1,77 (m, 1H), 1,49-1,39 (m, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 293, ВУ 1,54 мин (99%).

Промежуточный продукт 88 разделяли с помощью НЖХ (Chiralpak AS, 250×20 мм, 5 мкм; элюент MeOH (20%); модификатор не добавляли; скорость потока 50 мл/мин); получали отдельные изомеры, промежуточный продукт 88А (ЭИ (энантиомерный избыток) 97%) и промежуточный продукт 88В (ЭИ 97%).

Промежуточный продукт 88А: δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 10,91-10,78 (m, 1H), 7,00-6,81 (m, 1H), 6,72-6,54 (m, 1H), 4,74 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,90-3,81 (m, 0,5H), 3,81-3,72 (m, 0,5H), 3,67-3,38 (m, 2H), 3,32-3,05 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 0,5H), 2,20-2,12 (m, 0,5H), 1,99-1,94 (m, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,49-1,39 (m, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 293, ВУ 1,05 мин (97%).

Промежуточный продукт 89  
трет-Бутил-3-(8-фтор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-1H-пиррол-1-карбоксилат

Получали из 6-бром-8-фтор-4H-1,4-бензоксазин-3-она и трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиррол-1-карбоксилата по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 85 и получали искомое соединение (37%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 10,85 (s, 1H), 7,59 (t, J 1,9 Гц, 1H), 7,31 (dd, J 3,2, 2,2 Гц, 1H), 7,25 (dd, J 11,9, 1,9 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,60 (dd, J 3,3, 1,8 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 1,58 (s, 9H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 333, ВУ 2,07 мин (72%).

Промежуточный продукт 90

трет-Бутил-3-(8-фтор-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)пирролидин-1-карбоксилат

5 Получали из промежуточного продукта 89 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 86; получали искомое соединение (1,0 г, 100%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 10,85 (s, 1H), 6,86 (d, J 11,7 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,45-1,37 (m, 10H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 336, ВУ 1,95 мин (99%).

10 Промежуточный продукт 91

8-Фтор-6-(пирролидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

15 Получали из промежуточного продукта 90 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 87; получали искомое соединение (209 мг, 33%). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 237, ВУ 0,91 мин (93%).

Промежуточный продукт 92

6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

20 Получали из промежуточного продукта 91 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 88; получали искомое соединение (285 мг, 100%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 10,87 (s, 1H), 6,99-6,79 (m, 1H), 6,71-6,52 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 2H), 3,87-3,73 (m, 1H), 3,65-3,48 (m, 2H), 3,30-3,06 (m, 2H), 2,29-2,10 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 3H), 1,94-1,77 (m, 1H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 279, ВУ 1,45 мин (94%).

Промежуточный продукт 93

25 трет-Бутил-3-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)-1Н-пиррол-1-карбоксилат

30 Получали из 6-бром-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она и трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиррол-1-карбоксилата по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 85; получали искомое соединение (52%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 10,64 (s, 1H), 7,48 (t, J 1,9 Гц, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,19 (dd, J 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,08 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,93 (d, J 8,3 Гц, 1H), 6,56 (dd, J 3,2, 1,8 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 1,57 (s, 9H). Методика С, ВЭЖХ-МС: МН+ (-трет-бутил) m/z 259, ВУ 1,41 мин (92%).

Промежуточный продукт 94

трет-Бутил-3-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)пирролидин-1-карбоксилат

5 Получали из промежуточного продукта 93 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 86; получали искомое соединение (90%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 10,64-10,63 (s, 1H), 6,88 (d, J 8,2 Гц, 1H), 6,83 (dd, J 8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,65 (dd, J 10,3, 7,7 Гц, 1H), 3,44 (t, J 9,2 Гц, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 1H), 1,84 (h, J 11,1 Гц, 1H), 1,41-1,40 (s, 9H). Методика С, ВЭЖХ-МС: МН+ (-трет-бутил) 10 m/z 263, ВУ 1,31 мин (92%).

Промежуточный продукт 95

6-(Пирролидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-онгидрохлорид

15 Получали из промежуточного продукта 94 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 87; получали искомое соединение (100%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 10,74 (s, 1H), 9,42 (br s, 2H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,82 (d, J 1,5 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,76-3,27 (obs m, 3H), 3,23-3,12 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 1H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 219, ВУ 1,31 мин (87%).

Промежуточный продукт 96

20 6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 95 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 88; получали искомое соединение (87%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 10,65 (s, 1H), 6,92-6,81 (m, 2H), 6,81-6,76 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,88-3,72 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 1H), 3,51-3,06 (obs m, 3H), 2,30-2,11 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 3H), 1,93-1,75 (m, 1H). Методика С, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 261, ВУ 0,93 мин (99%).

Промежуточный продукт 97

8-Фтор-6-[3-(метансульфинил)фенил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

30 Смесь 6-бром-8-фтор-4Н-1,4-бензоксазин-3-она (500 мг, 2,03 ммоль) и 3-(метансульфинил)фенилбороновой кислоты (90%, 457,08 мг, 2,24 ммоль) в 1,4-диоксане (24 мл) и 2М водном растворе  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3,05 мл) дегазировали путем пропускания азота в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли комплекс бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-ДХМ-

дихлорпалладий (82,98 мг, 0,1 ммоль) и дегазировали в течение еще 5 мин.

Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 100°C в течение 4 ч, затем подвергали распределению между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл).

5 Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл) и сушили над MgSO<sub>4</sub>, затем фильтровали и концентрировали в вакууме.

10 Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% EtOAc в гептане и получали искомое соединение (396 мг, 54%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 10,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,34 (dd, J 11,8, 2,0 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,81 (s, 3H). Методика С, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 306, ВУ 1,08 мин (84%).

Промежуточный продукт 98

(2R)-6-[3-(Метансульфинил)фенил]-2-метил-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

15 Получали из промежуточного продукта 46 и 3-(метансульфинил)фенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 97; искомое соединение (261 мг, 42%) получали в виде желтого твердого вещества. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 11,37 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,13 (dt, J 4,9, 1,7 Гц, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,67 (m, 20 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,83 (q, J 6,8 Гц, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,48 (d, J 6,8 Гц, 3H). Методика С, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 303, ВУ 1,03 мин (100%).

Промежуточный продукт 99

2,2,2-Трифтор-N-{[3-(8-фтор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)фенил](метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден}ацетамид

25 К суспензии промежуточного продукта 97 (84%, 200 мг, 0,55 ммоль), 2,2,2-трифторацетамида (124,4 мг, 1,1 ммоль), MgO (88,71 мг, 2,2 ммоль) и димера ацетата родия(II) (6,08 мг, 0,01 ммоль) в ДХМ (5,5 мл) при КТ добавляли йодбензол-1,1-диацетат (265,84 мг, 0,83 ммоль) и смесь перемешивали в течение 17,75 ч. Полученную суспензию фильтровали через слой целита и промывали с 30 помощью ДХМ (20 мл), затем фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% EtOAc в гептане и получали искомое соединение (131 мг, 50%).

$\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 11,04 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,84 (t, J 7,9 Гц, 1H), 7,41 (dd, J 11,7, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). Методика E, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 417, ВУ 1,43 мин (87%).

Промежуточный продукт 100

5 2,2,2-Трифтор-N-[(метил){3-[(2R)-2-метил-3-оксо-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил]фенил}(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден]ацетамид

Получали из промежуточного продукта 98 и 2,2,2-трифторацетамида по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 99; искомое соединение (127 мг, 35%) получали в виде прозрачного масла.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 11,44 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,41 (d, J 7,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,84 (t, J 7,9 Гц, 1H), 7,72 (dd, J 8,2, 3,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J 8,2 Гц, 1H), 4,86 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,49 (d, J 6,8 Гц, 3H). Методика C, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 414, ВУ 1,30 мин (99%).

Промежуточный продукт 101

15 (2R)-6-Хлор-8-фтор-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

К суспензии промежуточного продукта 52 (2,0 г, 9,28 ммоль) и карбоната цезия (9,0 г) в ДМФ (20 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор промежуточного продукта 36 (1,6 г, 10,2 ммоль) в ДМФ (15 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли в EtOAc (100 мл), затем промывали водой (2×50 мл) и рассолом. Водные слои экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл) и объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем растворитель удаляли в вакууме. Растирание с ДХМ и последующая очистка с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; ДХМ) давали искомое соединение (2,0 г, 60%).  $\delta_{\text{H}}$  (ДМСО- $d_6$ ) 7,20 (dd, J 10,1, 2,2 Гц, 1H), 7,01 (d, J 1,8 Гц, 1H), 5,09 (d, J 15,8 Гц, 1H), 4,90 (q, J 6,7 Гц, 1H), 4,84 (d, J 15,8 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,18 (s, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,49 (d, J 6,7 Гц, 3H). Методика B, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 338/340, ВУ 1,92 мин.

Промежуточный продукт 102

6-Бром-4-[(2,4-диметилпиридин-3-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-  
b][1,4]оксазин-3-он

5 Получали из промежуточного продукта 35 и 6-бром-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-  
b][1,4]оксазин-3-она по методике, аналогичной описанной для получения  
промежуточного продукта 101.  $\delta_{\text{H}}$  (250 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,30 (d, J 4,9 Гц, 1Н),  
7,52 (d, J 8,2 Гц, 1Н), 7,34 (d, J 8,2 Гц, 1Н), 7,15 (d, J 5,0 Гц, 1Н), 5,33 (s, 2Н), 5,00  
(s, 2Н), 2,69 (s, 3Н), 2,55 (s, 3Н).

Промежуточный продукт 103

10 (2R)-6-Бром-8-фтор-2-метил-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-3,4-дигидро-  
2Н-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 37 и 57 по методике, аналогичной  
описанной для получения промежуточного продукта 101. Методика В, ВЭЖХ-  
МС: МН+ m/z 365/367, ВУ 1,51 мин (96%).

15 Промежуточный продукт 104

(2R)-6-Бром-4-[(2,4-диметилпиридин-3-ил)метил]-2-метил-2Н,3Н,4Н-  
пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 35 и 46 по методике, аналогичной  
описанной для получения промежуточного продукта 101.

20 Промежуточный продукт 105

(2R)-6-Бром-2-метил-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-  
пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 37 и 46 по методике, аналогичной  
описанной для получения промежуточного продукта 101.

25 Промежуточный продукт 106

6-Бром-2-метил-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-  
b][1,4]оксазин-3-он

30 Получали из 6-бром-2-метил-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-она и  
промежуточного продукта 37 по методике, аналогичной описанной для  
получения промежуточного продукта 101.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 1,53 (3Н, d, J  
6,87 Гц), 2,62 (3Н, s), 5,06 (1Н, d, J 6,87 Гц), 5,12 (2Н, d, J 4,12 Гц), 7,14 (1Н, dd, J  
7,78, 4,73 Гц), 7,26 (1Н, d, J 8,24 Гц), 7,35-7,39 (1Н, m), 7,43 (1Н, d, J 8,24 Гц),

8,32 (1H, dd, J 4,81, 1,45 Гц). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 348/350, ВУ 1,37 мин.

Промежуточный продукт 107

5 6-Бром-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

Получали из 6-бром-2-метил-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-она и промежуточного продукта 36 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 101. Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 365/367, ВУ 1,37 мин.

10 Промежуточный продукт 108

(2R)-6-Бром-4-[(3,5-диметилпиридазин-4-ил)метил]-2-метил-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

15 Получали из промежуточных продуктов 38 и 46 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 101.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,83 (s, 1H), 7,39 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,21 (d, J 8,2 Гц, 1H), 5,26 (d, J 15,2 Гц, 1H), 5,09 (d, J 15,2 Гц, 1H), 4,97 (q, J 6,8 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,51 (d, J 6,8 Гц, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 363/365, ВУ 1,64 мин.

Промежуточный продукт 109

20 6-Бром-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-2Н- пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

25 Получали из 6-бром-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-она и промежуточного продукта 37 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 101.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 2,62 (3H, s), 4,93 (2H, s), 5,12 (2H, s), 7,14 (1H, dd, J 7,71, 4,81 Гц), 7,25 (1H, d, J 8,24 Гц), 7,40 (1H, d, J 8,09 Гц), 7,42-7,47 (1H, m), 8,32 (1H, dd, J 4,73, 1,53 Гц). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 336, ВУ 1,17 мин.

Промежуточный продукт 110

30 6-Бром-2-метил-4-[(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо-[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

Получали из 6-бром-2-метил-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-она и промежуточного продукта 39 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 101. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 387/389, ВУ 1,44 мин.

Промежуточный продукт 110А

(2R)-6-Бром-2-метил-4-[(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-  
2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-в][1,4]оксазин-3-он

5 Получали из промежуточных продуктов 39 и 46 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 101. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 387/389, ВУ 1,46 мин.

Промежуточный продукт 111

6-Бром-4-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-4Н-пиридо[3,2-  
в][1,4]оксазин-3-он

10 Получали из 6-бром-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-в][1,4]оксазин-3-она и (2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метанола по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 2,53 (3Н, s), 4,87 (2Н, s), 5,49 (2Н, s), 6,92 (1Н, td, J 6,82, 1,02 Гц), 7,14-7,23 (1Н, m), 7,26 (1Н, d, J 8,20 Гц), 7,36 (1Н, d, J 8,20 Гц), 7,43 (1Н, d, J 8,98 Гц), 8,56  
15 (1Н, d, J 6,94 Гц).

Промежуточный продукт 112

6-Бром-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-  
в][1,4]оксазин-3-он

20 Получали из промежуточного продукта 36 и 6-бром-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-в][1,4]оксазин-3-она по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 101.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,34 (d, J 8,2 Гц, 1Н), 7,22 (d, J 8,2 Гц, 1Н), 4,91 (s, 2Н), 4,80 (s, 2Н), 3,56 (s, 3Н), 2,26 (s, 3Н), 2,10 (s, 3Н).

25 Также получали из 6-бром-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-в][1,4]оксазин-3-она и (1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метанола по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 351-353, ВУ 1,86 мин.

Промежуточный продукт 113

30 6-Бром-4-[(4,6-диметилпиримидин-5-ил)метил]-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из 6-бром-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-она и промежуточного продукта 11 по методике, аналогичной описанной для

получения промежуточного продукта 143. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 366-368, ВУ 1,73 мин.

Промежуточный продукт 114

(2R)-6-Бром-2,8-диметил-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-  
5 2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

Получали из (1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метанола и промежуточного  
продукта 56 по методике, аналогичной описанной для получения  
промежуточного продукта 143.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,19 (s, 1Н), 4,97 (d, J  
14,7 Гц, 1Н), 4,91-4,80 (m, 2Н), 3,54 (s, 3Н), 2,23 (s, 3Н), 2,16 (s, 3Н), 2,07 (s, 3Н),  
10 1,46 (d, J 6,8 Гц, 3Н). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 379, ВУ 2,04 мин.

Промежуточный продукт 115

6-Бром-4-[(3,5-диметилпиридазин-4-ил)метил]-8-метил-2Н,3Н,4Н-  
пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 4 и 189 по методике, аналогичной  
15 описанной для получения промежуточного продукта 143.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-  
 $d_6$ ) 8,83 (s, 1Н), 7,16 (s, 1Н), 5,15 (s, 2Н), 4,86 (s, 2Н), 2,67 (s, 3Н), 2,34 (s, 3Н),  
2,16 (s, 3Н). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 363, ВУ 1,66 мин.

Промежуточный продукт 116

(2R)-6-Бром-4-[(3,5-диметилпиридазин-4-ил)метил]-8-фтор-2-метил-3,4-  
20 дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 4 и 57 по методике, аналогичной  
описанной для получения промежуточного продукта 143.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  
8,83 (s, 1Н), 7,02 (dd, J 9,2, 2,0 Гц, 1Н), 6,65 (t, J 1,8 Гц, 1Н), 5,23 (d, J 16,1 Гц,  
1Н), 5,06 (d, J 16,0 Гц, 1Н), 4,68 (q, J 6,8 Гц, 1Н), 2,72 (s, 3Н), 2,34 (s, 3Н), 1,62  
25 (d, J 6,8 Гц, 3Н). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 380/382, ВУ 1,79 мин.

Промежуточный продукт 117

(2R)-6-Бром-8-фтор-2-метил-4-[(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-  
ил)метил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из (2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метанола и  
30 промежуточного продукта 57 по методике, аналогичной описанной для  
получения промежуточного продукта 143.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,14 (d, J 6,9 Гц,  
1Н), 7,70-7,62 (m, 1Н), 7,21-7,15 (m, 1Н), 7,11 (t, J 1,9 Гц, 1Н), 6,96 (dd, J 9,2, 2,1

Гц, 1H), 6,80 (t, J 6,8 Гц, 1H), 5,52 (d, J 16,3 Гц, 1H), 5,38 (d, J 16,2 Гц, 1H), 4,74 (q, J 6,8 Гц, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,64 (d, J 6,8 Гц, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 404/406, ВУ 1,46 мин.

Промежуточный продукт 118

5 (2R)-6-Бром-4-({1,3-диметил-5-[(оксетан-3-илокси)метил]-1H-пиразол-4-ил}метил)-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

10 Получали из промежуточных продуктов 21 и 57 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 6,97 (dd, J 9,2, 2,0 Гц, 1H), 6,92 (t, J 1,8 Гц, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,71 (m, 3H), 4,56 (m, 3H), 4,39 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,61 (d, J 6,8 Гц, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 454/456, ВУ 1,85 мин.

Промежуточный продукт 119

(2R)-6-Бром-8-фтор-4-({3-[(метоксиметокси)метил]-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил}метил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

15 Получали из промежуточных продуктов 57 и 199 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 442/444, ВУ 2,02 мин.

Промежуточный продукт 120

20 6-Бром-8-фтор-4-({5-[(метоксиметокси)метил]-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил}метил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из 6-бром-8-фтор-4H-1,4-бензоксазин-3-она и промежуточного продукта 6 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 428/430, ВУ 1,92 мин.

Промежуточный продукт 121

25 (2R)-6-Бром-4-{{1,3-диметил-5-({[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]окси}метил)-1H-пиразол-4-ил}метил}-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

30 Получали из промежуточных продуктов 23 и 57 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 561/563, ВУ 2,12 мин.

Промежуточный продукт 122

6-Бром-4-[(3,5-диметилпиридазин-4-ил)метил]-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

5 Получали из 6-бром-8-фтор-4Н-1,4-бензоксазин-3-она и промежуточного продукта 4 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 366/368, ВУ 1,68 мин.

Промежуточный продукт 123

6-Бром-8-фтор-4-[(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

10 Получали из 6-бром-8-фтор-4Н-1,4-бензоксазин-3-она и (2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метанола по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,22 (d, J 6,6 Гц, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,99 (dd, J 9,2, 2,0 Гц, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,69 (s, 3H).

15 Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 390/392, ВУ 1,44 мин.

Промежуточный продукт 124

(2R)-6-Хлор-2-метил-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-7-(трифторметил)пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он и (2R)-6-хлор-2-метил-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-8-(трифторметил)пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

20 Получали из (2-метилпиридин-3-ил)метанола и промежуточного продукта 182 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143; получали в виде смеси изомеров. ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 372, ВУ 2,07 мин.

Промежуточный продукт 125

25 3-{[(2R)-6-Бром-8-фтор-2-метил-3-оксо-1,4-бензоксазин-4-ил]метил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил

Получали из промежуточных продуктов 24 и 57 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143. ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 429/431, ВУ 1,99 мин.

Промежуточный продукт 126

(2R)-6-Бром-8-фтор-2-метил-4-[(2-метилимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)метил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

5 Получали из промежуточных продуктов 26 и 57 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143. Методика А, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 405/407, ВУ 3,83 мин (99%).

Промежуточный продукт 127

(2R)-6-Бром-4-[(3,5-диметил-3Н-триазол-4-ил)метил]-8-фтор-2-метил-1,4-бензоксазин-3-он

10 Получали из промежуточных продуктов 2 и 57 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143.  $\delta_H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,39 (dd, J 9,8, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J 1,7 Гц, 1H), 5,37 (d, J 16,7 Гц, 1H), 5,26 (d, J 16,7 Гц, 1H), 4,96 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,51 (d, J 6,7 Гц, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 370, ВУ 1,91 мин.

15 Промежуточный продукт 128

6-Бром-4-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил]-2-метилпиридо[3,2-  
b][1,4]оксазин-3-он

20 Получали из промежуточного продукта 46 и 4-(хлорметил)-3,5-диметилизоксазола по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 101. ЖХМС (ЭР<sup>+</sup> (ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов)) (М+Н)<sup>+</sup> 352/354, ВУ 1,58 мин.

Промежуточный продукт 129

6-Бром-4-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил]-2-фтор-2-метилпиридо[3,2-  
b][1,4]оксазин-3-он

25 К раствору промежуточного продукта 128 (0,183 г, 0,52 ммоль) в ТГФ при -78°С добавляли LiHMDS (0,4 мл 2М раствора в ТГФ, 0,73 ммоль). Раствор перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли N-фторбензолсульфонимид (0,016 г, 1,04 ммоль). Смесь перемешивали при 0°С в течение 30 мин, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (2  
30 мл). Реакционную смесь выливали в смесь EtOAc/вода. Слои разделяли и органический слой трижды промывали водой, затем сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния при элюировании в градиентном режиме с

помощью 0-80% EtOAc в ДХМ и получали искомое соединение (0,04 г, 21%) в виде белого твердого вещества. Методика В ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 370/372, ВУ 1,61 мин (методика 2).

Промежуточный продукт 130

5 (2R)-6-Бром-4-[(3,5-диметил-3Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-2-метил-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

10 Получали из промежуточных продуктов 2 и 46 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 7,41 (d, J 8,2 Гц, 1Н), 7,28 (d, J 8,2 Гц, 1Н), 5,23 (d, J 15,6 Гц, 1Н), 5,17 (d, J 15,6 Гц, 1Н), 5,00 (q, J 6,7 Гц, 1Н), 4,06 (s, 3Н), 2,20 (s, 3Н), 1,52 (d, J 6,8 Гц, 3Н). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ *m/z* 352/354, ВУ 1,82 мин.

Промежуточный продукт 131

6-Хлор-8-метил-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

15 Получали из промежуточных продуктов 36 и 193 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 101.  $\delta_{\text{H}}$  (250 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 6,79 (s, 1Н), 5,06 (s, 2Н), 4,65 (s, 2Н), 3,70 (s, 3Н), 2,37 (s, 3Н), 2,27 (s, 3Н), 2,19 (s, 3Н). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ *m/z* 321, ВУ 1,84 мин.

Промежуточный продукт 132

20 (2R)-6-Бром-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо-[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 36 и 46 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 101.

Промежуточный продукт 133

25 6-Бром-2,2-дифтор-4-[(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)метил]пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

30 Получали из промежуточных продуктов 36 и 139 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 101.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 7,80 (d, J 8,3 Гц, 1Н), 7,51 (d, J 8,3 Гц, 1Н), 5,00 (s, 2Н), 3,58 (s, 3Н), 2,28 (s, 3Н), 2,11 (s, 3Н). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ *m/z* 387-389, ВУ 2,03 мин.

Промежуточный продукт 134

6-Бром-8-фтор-4-[(1,2,4-триметил-1H-имидазол-5-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

5 Получали из промежуточного продукта 41 и 6-бром-8-фтор-4H-1,4-бензоксазин-3-она по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 101.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,01 (dd, J 9,2, 2,0 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,36 (s, 6H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 368/370, ВУ 1,29 мин.

Промежуточный продукт 135

10 (2R)-6-Бром-8-фтор-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

15 Получали из промежуточных продуктов 36 и 57 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 101.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7,31 (dd, J 9,7, 2,0 Гц, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 5,10 (d, J 15,8 Гц, 1H), 4,91 (q, J 6,7 Гц, 1H), 4,85 (d, J 15,8 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,50 (d, J 6,7 Гц, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 382/384, ВУ 1,94 мин.

Промежуточный продукт 136

(2R)-6-Бром-8-фтор-4-({5-[(2-метоксиэтокси)метил]-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил}метил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

20 Получали из промежуточных продуктов 42 и 57 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 101.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,98-6,93 (m, 2H), 5,07-4,94 (m, 2H), 4,70 (q, J 6,8 Гц, 1H), 4,61-4,48 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,61-3,56 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,62 (d, J 6,8 Гц, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 456/458, ВУ 1,95 мин.

25 Промежуточный продукт 137

6-Бром-8-фтор-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

30 Получали из промежуточного продукта 36 и 6-бром-8-фтор-4H-1,4-бензоксазин-3-она по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 101.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7,30 (dd, J 9,8, 2,1 Гц, 1H), 7,13 (t, J 1,8 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 368/370, ВУ 1,91 мин.

Промежуточный продукт 138

6-Бром-8-фтор-4-({6-[4-(метансульфонил)фенил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

5 Получали из промежуточного продукта 43 и 6-бром-8-фтор-4Н-1,4-бензоксазин-3-она по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 101.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,77 (s, 1H), 8,06 (d, J 8,4 Гц, 2H), 7,95 (d, J 8,4 Гц, 2H), 7,67 (dd, J 9,3, 1,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J 9,3 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (dd, J 9,7, 2,0 Гц, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 544/546, ВУ 1,57 мин.

10 Промежуточный продукт 139

6-Бром-2,2-дифтор-4Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

15 Раствор 2-амино-6-бромпиридин-3-ола (500 мг, 2,29 ммоль) в ДМФ (5 мл) обрабатывали карбонатом калия (367,5 мг, 2,66 ммоль). При охлаждении в бане из воды со льдом в течение 10 мин по каплям добавляли 2-бром-2,2-дифторацетилхлорид (566 мг, 2,93 ммоль). Реакционную смесь в течение 3 ч нагревали до комнатной температуры, затем нагревали при 50°C в течение 18 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли EtOAc (5 мл) и воду (5 мл). Органический слой отделяли и промывали 2М водным раствором HCl (5 мл), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и 20 рассолом, затем сушили (MgSO<sub>4</sub>). Неочищенное вещество концентрировали при пониженном давлении. Растирание полученного коричневого масла с ДХМ давало искомое соединение (180 мг, 26%) в виде оранжевого твердого вещества. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 264/266, ВУ 1,91 мин (100%).

25 Промежуточный продукт 140

6-Бром-4-[(2,4-диметилпиридин-3-ил)метил]спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3-он

Получали из промежуточных продуктов 35 и 196 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 101. ЖХМС (ЭР+) (М+Н)<sup>+</sup> 372/374, ВУ 2,42 мин.

30 Промежуточный продукт 141

7-Бром-1-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил]хинолин-2-он

Получали из 7-бром-1Н-хинолин-2-она и 4-(хлорметил)-3,5-диметилизоксазола по методике, аналогичной описанной для получения

промежуточного продукта 101. Методика В ЖХМС (ЭР+) (М+Н)<sup>+</sup> 333/335, ВУ 1,33 мин.

Промежуточный продукт 142

5 5-Бром-3-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил]-1а,7b-дигидро-1H-циклопропа[с]хинолин-2-он

К раствору триметилсульфоксониййодида (0,21 г, 0,95 ммоль) в ДМСО (4 мл) добавляли трет-бутоксид калия (1М раствор в ТГФ, 1 мл, 0,11 г, 0,95 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем добавляли промежуточный продукт 141 (0,3 г, 0,90 ммоль) в ДМСО (4 мл) и раствор нагревали при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в смесь EtOAc/вода. Слои разделяли и органический слой трижды промывали водой, затем сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния при элюировании в градиентном режиме с помощью 0-80% EtOAc в ДХМ и получали искомое соединение (0,23 г, 74%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+) (М+Н)<sup>+</sup> 347/349, ВУ 1,33 мин.

Промежуточный продукт 143

(2R)-6-Бром-2-метил-4-[(1,2,4-триметил-1H-имидазол-5-ил)метил]-2H,3H,4H-пиридо-[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

20 Смесь промежуточного продукта 46 (420 мг, 1,73 ммоль), промежуточного продукта 3 (242 мг, 1,73 ммоль) и трифенилфосфина (504 мг, 1,9 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали при КТ в течение 10 мин, затем охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор ДИАД (0,4 мл, 1,9 ммоль) в ДХМ (5 мл). Через 5 мин раствору в течение 2 ч давали нагреться до КТ. Добавляли воду (30 мл), слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл).

25 Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем сушили над MgSO<sub>4</sub>. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% EtOAc в гептане, затем с использованием градиентного режима 0-10% NH<sub>3</sub> (7 н. раствор в MeOH) в EtOAc и получали искомое соединение (631 мг, 54%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,10 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,07 (d, J 8,2 Гц, 1H), 5,26 (d, J 15,3 Гц, 1H), 5,15 (d, J 15,3 Гц, 1H), 4,68 (q, J 6,8 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,58 (d, J 6,8 Гц, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 365/367, ВУ 1,32 мин.

Промежуточный продукт 144

2-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

Промежуточный продукт 107 (1 г, 2,74 ммоль) и бис(пинаколято)дибор  
5 (1,95 г, 7,67 ммоль) в атмосфере азота растворяли в 1,4-диоксане (40 мл).  
Добавляли ацетат калия (0,80 г, 8,21 ммоль) и реакционную смесь дегазировали  
в течение 5 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,11 г, 0,14 ммоль) и реакционную  
смесь нагревали при 110°C в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали до  
КТ и разбавляли с помощью ДХМ, затем фильтровали через слой целита и  
10 промывали с помощью ДХМ. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное  
неочищенное густое масло растирали с гептаном (~20 мл) и диэтиловым эфиром  
(~10 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин. В растворе  
образовывались белое твердое вещество и черное липкое твердое вещество.  
Белое твердое вещество отделяли черного твердого вещества, затем сушили  
15 фильтрованием и получали искомое соединение (493,4 мг, 41%). δ<sub>H</sub> (250 МГц,  
ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,40 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J 7,8 Гц, 1H), 5,09 (d, J 14,4 Гц, 1H), 5,00  
(d, J 14,4 Гц, 1H), 4,88 (q, J 6,6 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,46  
(d, J 6,8 Гц, 3H), 1,30 (s, 12H).

Промежуточный продукт 145

20 8-Фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-[(1,3,5-триметил-  
1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 137 по методике, аналогичной  
описанной для получения промежуточного продукта 144. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-  
d<sub>6</sub>) 7,15 (s, 1H), 7,08 (d, J 10,0 Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,57 (d, J 4,4 Гц,  
25 3H), 2,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,28 (s, 12H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z  
416, ВУ 2,12 мин.

Промежуточный продукт 146

4-[(2,4-Диметилпиридин-3-ил)метил]-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-  
диоксаборолан-2-ил)-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

30 Получали из промежуточного продукта 102 по методике, аналогичной  
описанной для получения промежуточного продукта 144. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-  
d<sub>6</sub>) 8,08 (d, J 4,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J 7,9 Гц, 1H), 6,93 (d, J 4,9

Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).

Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 314 (бороновая кислота), ВУ 1,02 мин.

Промежуточный продукт 147

5 6-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 112 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 144.  $\delta_H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,41 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J 7,9 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

10 Промежуточный продукт 148

4-[(2-Метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метил]-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 111 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 144.

15 Промежуточный продукт 149

(2R)-4-[(3,5-Диметил-3H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

20 Получали из промежуточного продукта 127 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 144.  $\delta_H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,15 (m, J 7,9 Гц, 2H), 5,41 (d, J 16,5 Гц, 1H), 5,30 (d, J 16,5 Гц, 1H), 5,00 (q, J 6,8 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,53 (d, J 6,7 Гц, 3H), 1,29 (s, 12H).

Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 417, ВУ 2,14 мин.

Промежуточный продукт 150

25 (2R)-8-Фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

30 Получали из промежуточного продукта 135 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 144.  $\delta_H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,15 (s, 1H), 7,08 (d, J 10,0 Гц, 1H), 5,10 (d, J 15,8 Гц, 1H), 4,94 (q, J 6,7 Гц, 1H), 4,87 (d, J 15,7 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,50 (d, J 6,7 Гц, 3H), 1,29 (s, 12H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 430, ВУ 2,22 мин.

Промежуточный продукт 151

(2R)-2-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

5 Получали из промежуточного продукта 132 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 144.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,47 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,15 (d, J 7,8 Гц, 1H), 5,29-5,16 (m, 2H), 4,67 (q, J 6,8 Гц, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,54 (d, J 6,8 Гц, 3H), 1,36 (s, 12H).

Промежуточный продукт 152

10 (2R)-6-Этенил-8-фтор-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

К раствору промежуточного продукта 101 (1,09 г, 3,23 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (15 мл) добавляли комплекс ангидрида винилбороновой кислоты с пиридином (932 мг, 3,87 ммоль), затем 2М водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4,84 мл).

15 Смесь дегазировали с помощью  $\text{N}_2$  в течение 5 мин, затем добавляли (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-онпалладий (3:2) (147 мг, 0,16 ммоль) и дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (153 мг, 0,32 ммоль). Смесь дополнительно дегазировали с помощью  $\text{N}_2$  в течение 5 мин, затем помещали в пробирку высокого давления и нагревали при 110°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, добавляли EtOAc (20 мл) и воду (20 мл), затем органический слой промывали водой и рассолом. Водные слои экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл), затем объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; градиентный режим: от гептанов до 100% EtOAc) и получали искомое соединение (1,06 г, 91%).  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 7,13 (dd, J 11,4, 1,5 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,60 (dd, J 17,6, 10,9 Гц, 1H), 5,76 (d, J 17,6 Гц, 1H), 5,26 (d, J 10,9 Гц, 1H), 5,12 (d, J 15,7 Гц, 1H), 4,95-4,80 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,48 (d, J 6,7 Гц, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 330, ВУ 1,90 мин (97%).

Промежуточный продукт 153

(2R)-6-(1-Бензилпирролидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 152 (600 мг, 1,82  
5 ммоль) и N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламина (0,7 мл, 2,73  
ммоль) в сухом ДХМ (16 мл) в атмосфере азота при 0°C в течение 4 мин по  
каплям добавляли раствор трифторуксусной кислоты (15 мкл) в ДХМ (4 мл).  
Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем ей давали  
нагреться до КТ. Перемешивание продолжали в течение 18 ч. При 0°C добавляли  
10 дополнительные порции N-(метоксиметил)-N-  
(триметилсилилметил)бензиламина (0,45 мл, 1,78 ммоль) и раствора  
трифторуксусной кислоты (15 мкл) в ДХМ (2 мл), затем смесь нагревали до КТ и  
перемешивали в течение 2 ч. При 0°C добавляли дополнительные порции N-  
(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламина (0,45 мл, 1,78 ммоль) и  
15 раствора трифторуксусной кислоты (15 мкл) в ДХМ (2 мл). После  
перемешивания при КТ в течение 18 ч реакционную смесь концентрировали в  
вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>; от  
100% гептана до 100% EtOAc, затем 0-10% MeOH/ДХМ) и получали искомое  
соединение (718 мг, 88%).

20 Промежуточный продукт 154

6-Этенил-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2H,3H,4H-пиридо[3,2-  
b][1,4]оксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 112 и комплекса ангидрида  
винилбороновой кислоты с пиридином по методике, аналогичной описанной для  
25 получения промежуточного продукта 152. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,35 (d, J 8,1  
Гц, 1H), 7,14 (d, J 8,1 Гц, 1H), 6,74 (dd, J 17,4, 10,8 Гц, 1H), 6,09 (dd, J 17,4, 1,5  
Гц, 1H), 5,39 (dd, J 10,8, 1,5 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,19 (s,  
3H), 2,02 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 299,0, ВУ 1,80 мин (99%).

Промежуточный продукт 155

30 6-(1-Бензилпирролидин-3-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-  
2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 154 по методике, аналогичной  
описанной для получения промежуточного продукта 153; получали искомое

соединение (39%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,34-7,26 (m, 5H), 7,23 (dq, J 6,3, 3,3, 2,8 Гц, 1H), 6,96 (d, J 8,1 Гц, 1H), 5,01 (d, J 1,8 Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,67-3,56 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,49-3,38 (m, 1H), 2,90 (t, J 8,4 Гц, 1H), 2,70 (q, J 8,1 Гц, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,53 (1H, obs), 2,17 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,93 (ddt, J 12,7, 8,5, 6,4 Гц, 1H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 432, ВУ 1,26 мин (99%).

Промежуточный продукт 156

Метил-2-(4-метоксифенил)этилкарбамат

При 0°C в атмосфере азота метилхлорформиат (235 мл, 3,04 моля) добавляли к раствору 2-(4-метоксифенил)этиламина (90 г, 595 ммоль) и триэтиламина (99 мл, 714 ммоль) в сухом ТГФ (2,7 л). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем добавляли воду (360 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали 1М водным раствором HCl, водой и рассолом, затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали в вакууме и получали искомое соединение (120,7 г, 90%).

$\delta_{\text{H}}$  (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,10 (d, J 8,6 Гц, 2H), 6,84 (d, J 8,7 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,40 (q, J 6,6 Гц, 2H), 2,74 (t, J 7,0 Гц, 2H).

Промежуточный продукт 157

7-Метокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он

Пентаоксид фосфора (126 г, 890 ммоль) порциями добавляли к метансульфоновой кислоте (445 мл, 6,86 моля) и нагревали при 130°C в течение 1 ч. Добавляли промежуточный продукт 156 (93,15 г, 445 ммоль) и смесь нагревали при 140°C до прекращения выделения газа. Реакционной смеси давали охладиться и реакцию останавливали путем выливания реакционной смеси на лед. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали в вакууме. Остаток выпаривали с толуолом и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния; элюент: 50-100% EtOAc в гептане) и получали искомое соединение (38,16 г, 48%).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,60 (d, J 2,8 Гц, 1H), 7,13 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,01 (dd, J 8,3, 2,8 Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,55 (td, J 6,6, 2,9 Гц, 2H), 2,94 (t, J 6,6 Гц, 2H).

Промежуточный продукт 158

7-Гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он

В атмосфере азота промежуточный продукт 157 (19 г, 107 ммоль) растворяли в ДХМ (250 мл) и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . К полученной суспензии в течение 1,5 ч по каплям добавляли трибромид бора (1М раствор в ДХМ, 430 мл, 430 ммоль). Через 30 мин охлаждающую баню удаляли и реакционной смеси давали нагреться до КТ, затем ее перемешивали в течение ночи. Реакцию останавливали путем проводимого по каплям осторожного добавления MeOH (114 мл, 2,81 моля) и полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток выпаривали с MeOH и кристаллизовали из воды, затем отфильтровывали, промывали водой и сушили и получали искомое соединение (14,6 г, 81%).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,47 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,25 (d, J 2,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J 8,2 Гц, 1H), 6,85 (dd, J 8,1, 2,7 Гц, 1H), 3,31 (td, J 6,6, 2,8 Гц, 2H), 2,76 (t, J 6,6 Гц, 2H).

15 Промежуточный продукт 159

1-Оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-илтрифторметансульфонат

В атмосфере азота промежуточный продукт 158 (38,3 г, 235 ммоль) суспендировали в ДХМ (1 л), затем добавляли N-фенилбис(трифторметансульфонимид) (84 г, 235 ммоль) и триэтиламин (33 мл, 235 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли водой и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (500 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором HCl (1М) и водой, затем сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из диизопропилового эфира, затем сушили в вакууме при  $40^{\circ}\text{C}$  в течение 2 дней и получали искомое соединение (37,9 г, 55%).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,97 (s, 1H), 7,42-7,29 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 3,61 (td, J 6,7, 2,9 Гц, 2H), 3,04 (t, J 6,6 Гц, 2H).

Промежуточный продукт 160

30 7-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он

Суспензию промежуточного продукта 159 (48,38 г, 164 ммоль), бис(пинаколято)дибора (54,1 г, 213 ммоль) и ацетата калия (80 г, 819 ммоль) в 1,4-диоксане (2 л) продували аргоном, затем нагревали при  $80^{\circ}\text{C}$ . Добавляли

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,7 г, 2,08 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния; элюент: 30-100% EtOAc в гептане), затем растирали с диизопропиловым эфиром и получали искомое соединение (33,5 г, 73%). δ<sub>H</sub> (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,53 (s, 1H), 7,86 (d, J 7,5 Гц, 1H), 7,22 (d, J 7,5 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,56 (td, J 6,6, 2,8 Гц, 2H), 3,01 (t, J 6,6 Гц, 2H), 1,33 (s, 12H).

Промежуточные продукты 161 и 162

7-Бром-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он и 7-бром-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-он

10 Раствор 6-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (500 мг, 2,18 ммоль) в смеси ДХМ (13 мл) и метансульфоновой кислоты (6,5 мл) при 0°C медленно обрабатывали азидом натрия (115,32 мкл, 3,27 ммоль). Полученную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1,5 ч. Медленно добавляли раствор нитрата церия-аммония (5,5% в воде, 25 мл) и смесь подвергали распределению между ДХМ (50 мл) и водой (25 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл) и объединенные органические слои промывали водой (25 мл) и рассолом (25 мл), затем сушили (MgSO<sub>4</sub>). Растворитель удаляли в вакууме и получали смесь (1:1) искомых соединений (410 мг), которую использовали без разделения.

20 Промежуточный продукт 163

7-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидрофталазин-1-он

Смесь 7-бром-1,2-дигидрофталазин-1-она (4,1 г, 18,22 ммоль) и бис(пинаколято)дибора (12,95 г, 51,01 ммоль) в атмосфере азота растворяли в 1,4-диоксане (150 мл). Добавляли ацетат калия (5,36 г, 54,66 ммоль) и реакцию смесь дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 5 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,74 г, 0,91 ммоль) и смесь нагревали при 110°C в течение 1,5 ч, затем охлаждали и разбавляли с помощью ДХМ. Твердые вещества удаляли фильтрованием через целит. Остаток промывали с помощью ДХМ и объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество растирали с гептаном (30 мл) и диэтиловым эфиром (15 мл). Твердое вещество дополнительно растирали с гептаном (30 мл) и диэтиловым эфиром (15 мл), затем осадок собирали фильтрованием и получали искомое

соединение (5,1 г, 81%).  $\delta_{\text{H}}$  (250 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 12,68 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (dd, J 7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,88 (d, J 7,8 Гц, 1H), 1,30 (s, 12H). Методика В: ВЭЖХ-МС МН+ m/z 273, ВУ 1,78 мин (97%).

Промежуточный продукт 164

5 6-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксид

Получали из промежуточного продукта 171 и бис(пинаколято)дибора по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 163; получали искомое соединение (74%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,91 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 1,31 (s, 12H).

Промежуточный продукт 165

3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензол-1-сульфонамид

15 Получали из 3-бромбензол-1-сульфонамида и бис(пинаколято)дибора по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 163; искомое соединение (100%) получали в виде темного коричневатого-серого твердого вещества. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 284, ВУ 1,74 мин (94%).

Промежуточный продукт 166

6-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2,4-дион

20 6-Бромхиназолин-2,4(1H,3H)-дион (350 мг, 1,45 ммоль) и бис(пинаколято)дибор (1,03 г, 4,07 ммоль) в атмосфере азота растворяли в 1,4-диоксане (12 мл). Добавляли ацетат калия (855 мг, 8,71 ммоль) и реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин. Добавляли комплекс бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-ДХМ-дихлорпалладий (119 мг, 0,145 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (30 мл), затем фильтровали через целит и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% EtOAc в гептане и получали искомое соединение (200 мг, выход 29%, чистота 60%). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 289, ВУ 1,60 мин (60%).

25

30

Промежуточный продукт 167

2-Бром-5,6,7,8-тетрагидротиазоло[4,5-с]азепин-4-он

Раствор 2-бром-6,7-дигидро-5Н-1,3-бензотиазол-4-она (0,36 г, 1,55 ммоль) в смеси ДХМ:метансульфоновая кислота (2:1) при 0°C медленно обрабатывали азидом натрия. Полученную смесь давали нагреться до КТ и ее перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между ДХМ и водным раствором гидроксида натрия (1,0 н., 10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои последовательно промывали водой и рассолом, затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния) при элюировании с помощью EtOAc/ДХМ, затем с помощью ДХМ/MeOH и получали искомое соединение (230 мг, 60%), представляющее собой один региоизомер, в виде бледно-оранжевого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+) (М+Н)<sup>+</sup> 247/249, ВУ 0,96 мин (методика 2).

15 Промежуточные продукты 168 и 169

6-Бром-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин и 6-бром-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-б]пиридин

Раствор 6-бром-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридина (500 мг, 2,52 ммоль) и карбоната цезия (1234,04 мг, 3,79 ммоль) в ДМФ (7,5 мл) перемешивали при КТ. Добавляли йодметан (189 мкл, 3,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали распределению между водой (25 мл) и EtOAc (25 мл). Водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (25 мл), затем сушили над MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме и получали искомые соединения (584,8 мг) в виде смеси региоизомеров состава 7:3, которую использовали на следующей стадии без дополнительного разделения. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 212/214, ВУ 1,47 мин (26%) и 1,56 мин (72%).

Промежуточный продукт 170

30 5-Бром-2-(бромметил)бензол-1-сульфонамид

В атмосфере азота смесь 5-бром-2-метилбензол-1-сульфонамида (950 мг, 3,8 ммоль) и N-бромсукцинимид (709,84 мг, 3,99 ммоль) в безводном ацетонитриле (9,5 мл) перемешивали при 90°C в течение 5 мин. Добавляли AIBN

(124,74 мг, 0,76 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение еще 80 мин. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали распределению между водой (20 мл) и ДХМ (40 мл). Органическую фазу сушили над MgSO<sub>4</sub> и фильтровали, затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток дважды растирали с ДХМ (3 мл) и полученный осадок отфильтровывали и объединяли и получали искомое соединение (614,8 мг, 40%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,00 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,84 (dd, J 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,63 (d, J 8,3 Гц, 1H), 5,00 (s, 2H).

Промежуточный продукт 171

6-Бром-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксид

В атмосфере азота промежуточный продукт 170 (2,50 г, 4,03 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (1,01 г, 12,1 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) перемешивали при 90°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ. Образовавшийся осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали на диоксиде кремния (Biotage), с использованием в качестве элюента 0-100% EtOAc в гептане и получали искомое соединение (473,7 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,11 (d, J 1,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (dd, J 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J 8,2 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 248/250, ВУ 1,51 мин (100%).

Промежуточный продукт 172

6-Хлор-4-(метансульфонил)-1H-индазол

К раствору 4-бром-6-хлор-1H-индазола (100 мг, 0,43 ммоль) в ДМСО (7 мл) добавляли метансульфинат натрия (165 мг, 1,62 ммоль), CuI (8,2 мг, 0,04 ммоль), N,N'-диметилэтилендиамин (0,01 мл, 0,09 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (119,41 мг, 0,86 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3,75 ч, затем при 140°C в течение 16,25 ч, затем при 160°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали дополнительными порциями метансульфината натрия (165 мг, 1,62 ммоль), CuI (24,68 мг, 0,13 ммоль) и N,N'-диметилэтилендиамина (0,03 мл, 0,26 ммоль) и полученную смесь нагревали при 160°C в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×15 мл), промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл) и сушили над MgSO<sub>4</sub>, затем концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима гептан/EtOAc, затем с

использованием градиентного режима ДХМ/MeOH и получали искомое соединение (24,6 мг, 19%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 13,85 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,38 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 231, ВУ 1,42 мин (81%).

5 Промежуточный продукт 173

2-Бром-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-4-он

К суспензии N-бромсукцинимиды (547 мг, 3,08 ммоль) в гексане (3 мл) добавляли 4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-4-он (468 мг, 3,08 ммоль), затем 70% раствор хлорной кислоты (10 мол.%, 0,026 мл). Реакционную смесь 10 перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (5 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали, затем фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с 15 использованием градиентного режима 20-80% EtOAc в гептане и получали искомое соединение (450 мг, 63%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,34 (s, 1H), 2,97 (t, J 6,1 Гц, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,10 (p, J 6,2 Гц, 2H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 231/233, ВУ 1,87 мин (95%).

Промежуточный продукт 174

20 2-Бром-4Н,5Н,6Н,7Н,8Н-тиено[3,2-с]азепин-4-он

К раствору промежуточного продукта 173 (310 мг, 1,34 ммоль) в ДХМ (8,1 мл) и метансульфоново́й кислоты (3,9 мл) при 0°C порциями добавляли азид натрия (130,8 мг, 2,01 ммоль), затем полученной смеси давали нагреться до КТ и ее перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подвергали распределению 25 между ДХМ и водным раствором гидроксида натрия (1,0 н., 4,0 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои последовательно промывали водой и рассолом, затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 5-100% 30 EtOAc в гептане и получали искомое соединение (82 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 246/248, ВУ 1,61 мин (100%).

Промежуточный продукт 175

2-Метилимидазо[1,2-а]пирозин-6-карбонитрил

К раствору 5-аминопирозин-2-карбонитрила (0,6 г, 4,99 ммоль) в сухом EtOH (9 мл) добавляли порциями бромид натрия (0,257 г, 2,49 ммоль) и хлорацетон (2,01 мл, 24,95 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании нагревали при 80°C в течение 16 ч, затем ей давали охладиться до КТ. Растворитель удаляли в вакууме, затем твердые вещества переносили в ДХМ (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), затем сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Очистка с помощью колоночной хроматографии при элюировании с помощью EtOAc/гептан (20-100%) давала искомое соединение (220 мг, 28%).

Промежуточный продукт 176

3-(Гидроксиметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пирозин-6-карбонитрил

Получали из промежуточного продукта 175 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 21. Методика С, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 188,9, ВУ 0,46 мин (100%).

Промежуточный продукт 177

(6-Фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метанол

Получали из 6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 21. δ<sub>H</sub> (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,46 (dd, J 4,7, 2,4 Гц, 1H), 7,52 (dd, J 9,8, 5,3 Гц, 1H), 7,28 (ddd, J 9,8, 8,4, 2,5 Гц, 1H), 5,09 (t, J 5,4 Гц, 1H), 4,76 (d, J 5,2 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H). Методика Е, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 181, ВУ 0,17 мин (96%).

Промежуточный продукт 178

(6-Метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)метанол

К раствору (6-бром-2-метилимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)метанола (0,3 г, 1,24 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли 10% раствор NaOH в воде (2,07 мл). Смесь при перемешивании нагревали микроволновым излучением при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой с использованием 0-

100% MeCN в воде и получали искомое соединение (167 мг, 70%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,68 (d, J 1,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J 1,3 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). Методика Е, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 194,2, ВУ 0,91 мин (100%).

Промежуточный продукт 179

5 (2R)-6-(2,2-Дифторэтил)-8-фтор-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Водный раствор трифосфата калия (1,27M, 1,43 мл) добавляли к раствору 2,2-дифторэтил-4-метилбензол-1-сульфоната (получали по методике, описанной в публикации *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 3404) (250 мг, 1,07 ммоль) и промежуточного продукта 150 (76%, 603 мг, 1,07 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл). Смесь дегазировали путем пропускания тока азота, обрабатывая ультразвуком в течение 10 мин. В атмосфере азота добавляли

10 трис(дипалладий)ацетондипалладий(0) (24,44 мг, 0,03 ммоль) и трициклогексилфосфонийтетрафторборат (19,65 мг, 0,05 ммоль) и смесь при перемешивании нагревали в герметизированной пробирке при 105°C в течение 4 ч. Смеси давали охладиться до КТ, затем ее подвергали распределению между насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 мл) и EtOAc (30 мл). Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили

20 над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка неочищенного остатка с помощью колоночной хроматографии с использованием 0-100% EtOAc в гептане давала искомое соединение (322 мг, 55%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 6,98 (dd, J 11,4, 1,7 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,72 (dd, J 27,3, 3,9 Гц, 1H), 5,08 (d, J 15,9 Гц, 1H), 4,90 (q, J 6,7 Гц, 1H), 4,84 (d, J 15,8 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,50 (d, J 6,7 Гц, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 366,1, ВУ 2,01 мин (100%).

Промежуточный продукт 180

(2R)-6-(1-Бензил-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

30 Получали из промежуточного продукта 179 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 153; получали искомое соединение (15%). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 499,2, ВУ 1,94 мин (77%).

Промежуточный продукт 181

(2R)-6-Бром-4-[(6-бром-7-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-8-фтор-2-метил-1,4-бензоксазин-3-он

5 Получали из промежуточных продуктов 27 и 57 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143.

Промежуточный продукт 182

(2R)-6-Хлор-2-метил-7-(трифторметил)-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он и (2R)-6-хлор-2-метил-8-(трифторметил)-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он

10 Фосфат калия (двуосновный) (1,3 г, 7,6 ммоль) и  $\text{Ir}(\text{fppy})_3$  (0,096 г, 0,13 ммоль) добавляли в высушенную в сушильном шкафу круглодонную колбу, которую дегазировали и продували азотом. Через мембрану добавляли раствор (2R)-6-хлор-2-метил-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-она (0,5 г, 2,52 ммоль) в ацетонитриле (1 мл). Смесь охлаждали в бане со смесью ацетон/твердый диоксид углерода, дегазировали и продували азотом, затем ей давали нагреться до КТ. Добавляли трифторметансульфонилхлорид (3,4 г, 20 ммоль). Лампу 15 дневного света (колоколообразная, 25 Вт) устанавливали на расстоянии от колбы, равном 2 см, и вокруг неплотно размещали фольгу. Смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество трифторметансульфонилхлорида (3,4 г, 20 ммоль). Реакционную смесь 20 подвергали распределению между EtOAc (20 мл) и водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Органический слой сушили (устройство для разделения фаз) и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 0-10% MeOH:ДХМ) и получали искомые соединения (80 мг, 2%), представляющие собой смесь изомеров 7- $\text{CF}_3$  и 8- $\text{CF}_3$  состава 4:1 25 соответственно, в виде почти белых твердых веществ. ВЭЖХ-МС:  $\text{MH}^+$  m/z 266, ВУ 0,86 мин.

Промежуточный продукт 183

(2R)-2-Метил-6-[3-(метилсульфонил)фенил]-7-(трифторметил)-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он и (2R)-2-метил-6-[3-(метилсульфонил)фенил]-8-(трифторметил)-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он 30

3-(Метилсульфонил)фенилбороновую кислоту (0,38 г, 1,8 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорида с ДХМ (0,098 г,

0,12 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,25 г, 2,4 ммоль) и промежуточный продукт 182 (340 мг, 1,35 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (25 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл), затем объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 1-100% Et<sub>2</sub>O:ДХМ) и получали искомые соединения (260 мг, 54%) в виде смеси изомеров 7-CF<sub>3</sub> и 8-CF<sub>3</sub> состава 3:1 соответственно. Изомер А ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 387, ВУ 0,88 мин. Изомер В: ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 387, ВУ 0,84 мин.

Промежуточный продукт 184

(2R)-8-Фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфанил)фенил]-4Н-1,4-бензоксазин-3-он

К 3-(метилсульфанил)фенилбороновой кислоте (1,3 г, 7,7 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,83 г, 7,8 ммоль) в воде (1 мл), промежуточный продукт 57 (1,0 г, 3,8 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорида с ДХМ (0,14 г, 0,17 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, продували азотом и кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения смесь подвергали распределению между EtOAc (25 мл) и рассолом (25 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 10-30% EtOAc:гексан) и получали искомое соединение (0,81 г, 69%). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 304, ВУ 2,16 мин.

Промежуточный продукт 185

(2R)-8-Фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфонил)фенил]-4Н-1,4-бензоксазин-3-он

3-(Метилсульфонил)фенилбороновую кислоту (0,60 г, 2,9 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорида с ДХМ (0,16 г, 0,19 ммоль) и промежуточный продукт 57 (0,5 г, 1,92 ммоль) растворяли в дегазированном 1,4-диоксане (5 мл) и обрабатывали с помощью Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,41 г,

3,8 ммоль), растворенном в воде (2 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч, затем подвергали распределению между EtOAc (25 мл) и рассолом (25 мл). Органическую фазу сушили (устройство для разделения фаз) и выпаривали в вакууме, затем очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 10-100% EtOAc:ДХМ) и получали искомое соединение (375 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества. ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 336, ВУ 1,50 мин.

Промежуточный продукт 186

10 (2R)-8-Фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфинил)фенил]-4Н-1,4-бензоксазин-3-он

К промежуточному продукту 184 (0,49 г, 1,60 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0°С добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (0,24 г, 1,42 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота в течение ночи, затем разбавляли с помощью ДХМ (25 мл) и дважды промывали водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×25 мл).

15 Остаток сушили (устройство для разделения фаз), затем концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (0,43 г, 76%). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 320, ВУ 1,41 мин.

Промежуточный продукт 187

20 2,2,2-Трифтор-N-[{3-[(2R)-8-фтор-2-метил-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-6-ил]фенил}(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден]ацетамид

25 Промежуточный продукт 186 (0,43 г, 1,22 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл) и добавляли 2,2,2-трифторацетамид (0,28 г, 2,49 ммоль), оксид магния (0,21 г, 5,1 ммоль), димер ацетата родия(II) (0,028 г, 0,064 ммоль) и йодбензол-1,1-диацетат (0,53 г, 1,65 ммоль). Через 18 ч при КТ розовый раствор фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 20-60% EtOAc:ДХМ) и получали искомое соединение (0,39 г, 90%). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 431, ВУ 2,00 мин.

Промежуточный продукт 188

Метил-2-[(6-бром-4-метил-2-нитропиридин-3-ил)окси]ацетат

30 Получали из промежуточного продукта 64 и метилгликолята по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 45. δ<sub>H</sub> (500

МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,60 (d, J 0,7 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,47 (d, J 0,6 Гц, 3H).

Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 306,8, ВУ 1,80 мин (96%).

Промежуточный продукт 189

6-Бром-8-метил-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

- 5 Получали из промежуточного продукта 188 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 46.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 11,38 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,16 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 243, ВУ 1,63 мин (99%).

Промежуточный продукт 190

- 10 6-Хлор-4-метилпиридин-3-ол

- Водный раствор нитрита натрия (0,5М, 50,5 мл) в течение 1 ч добавляли к холодному (0-5°C) раствору 6-хлор-4-метилпиридин-3-амина (3 г, 21,04 ммоль) в 50% водном растворе H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (75 мл), поддерживая температуру равной 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем при 100°C в течение 15 30 мин добавляли к уксусной кислоте (60 мл). Перемешивание продолжали в течение 2 ч, затем реакционную смесь охлаждали и нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем твердым NaHCO<sub>3</sub> до обеспечения pH 7. Остаток экстрагировали с помощью EtOAc (4×200 мл) и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), затем фильтровали и концентрировали. Очистка с 20 использованием Biotage (элюент 0-100% EtOAc:гептаны; R<sub>F</sub> (коэффициент удерживания) 0,33 в смеси EtOAc:гептан состава 1:1) давала искомое соединение (1,47 г, 48,8%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 10,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 2,14 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 143,9/145,9, ВУ 1,48 мин (100%).

Промежуточный продукт 191

- 25 6-Хлор-4-метил-2-нитропиридин-3-ол

Получали из промежуточного продукта 190 по методике описанной для получения промежуточного продукта 48; получали искомое соединение (73%). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 189/191, ВУ 1,59 мин (97%).

Промежуточный продукт 192

- 30 Метил-2-[(6-хлор-4-метил-2-нитропиридин-3-ил)окси]ацетат

Получали из промежуточного продукта 191 и метилгликолята по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 45.  $\delta_{\text{H}}$  (500

МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,45 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 261, ВУ 1,80 мин (96%).

Промежуточный продукт 193

6-Хлор-8-метил-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

5 Получали из промежуточного продукта 192 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 46. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11,36 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,17 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 199, ВУ 1,52 мин (97%).

Промежуточный продукт 194

10 7-Фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-карбонитрил

Промежуточный продукт 33 (0,6 г, 2,6 ммоль) с цианидом меди(I) (0,19 г, 2,2 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (2 мл) нагревали микроволновым излучением при 150°C в течение 1 ч, затем при 175°C в течение еще 2 ч.

15 Реакционную смесь обрабатывали с помощью EtOAc (20 мл), затем промывали разбавленным водным раствором аммиака (2×20 мл) и рассолом (20 мл). Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (150 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ-МС: МН<sup>-</sup> m/z 176, ВУ 1,0 мин.

Промежуточный продукт 195

7-Фтор-3-(гидроксиметил)-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-карбонитрил

20 Промежуточный продукт 194 (0,15 г, 0,86 ммоль) суспендировали в воде (5,0 мл) и нагревали при 40°C, затем добавляли раствор формальдегида в воде (37 мас.%, 0,7 мл, 9 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 80°C в течение 12 ч, затем охлаждали. Полученный белый осадок выделяли фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме и получали искомое соединение (110 мг, 63%) в виде белого порошкообразного вещества. ВЭЖХ-МС: МН<sup>-</sup> m/z 206, ВУ 0,6 мин.

Промежуточный продукт 196

6-Бромспиро[4Н-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3-он

30 Получали из 2-амино-4-бромфенола и 1-бромциклопропанкарбонилхлорида по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 139; получали искомое соединение. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 254/256; ВУ 1,35 мин.

Промежуточный продукт 197

(2R)-6-(1-Ацетил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 151 и 1-(5-бром-1,2,3,4-тетрагидропиридин-1-ил)этан-1-она по методике, описанной для получения соединения примера 154; искомое соединение получали с выходом 51%.  
Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+  $m/z$  410, ВУ 1,77 мин (96%).

Промежуточный продукт 198

Этил-3-[(метоксиметокси)метил]-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбоксилат

К раствору этил-3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбоксилата (*J. Heterocycl. Chem.*, 1979, 16, 1117) (91%, 0,58 г, 2,67 ммоль) и ДИПЭА (0,93 мл, 5,33 ммоль) в безводном ДХМ (13 мл) при 0°C в течение примерно 2 мин по каплям добавляли хлорметилметиловый эфир (0,3 мл, 4 ммоль). Смеси в течение ночи давали нагреться до комнатной температуры, затем добавляли дополнительные количества ДИПЭА (0,93 мл, 5,33 ммоль) и хлорметилметилового эфира (0,3 мл, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем реакцию останавливали путем добавления воды (25 мл). Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (25 мл), и органическую фазу промывали водой (25 мл). Объединенные водные промывочные растворы дополнительно экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $MgSO_4$ , затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество желтое масло (0,736 г) очищали с помощью колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , с использованием градиентного режима 15-100% EtOAc/гептан) и получали искомое соединение (0,55 г, 84,6%) в виде прозрачного масла.  $\delta_H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ) 4,80 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,30 (q, J 7,1 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,35 (t, J 7,1 Гц, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+  $m/z$  243, ВУ 1,69 мин (100%).

Промежуточный продукт 199

{3-[(Метоксиметокси)метил]-1,5-диметил-1Н- пиразол-4-ил} метанол

К раствору промежуточного продукта 198 (0,54 г, 2,22 ммоль) в безводном ТГФ (46 мл) при 0°C добавляли диизобутилалюминийгидрид (1,0М раствор в гептане, 6,67 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 7 ч,

затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором тартрата калия (50 мл). Смеси в течение ночи давали нагреться до комнатной температуры. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл), затем смесью EtOH/CHCl<sub>3</sub> состава 1:2 (50 мл). Объединенные органические экстракты

5 сушили над MgSO<sub>4</sub>, затем фильтровали и концентрировали в вакууме.

Полученную неочищенную светло-желтую жидкость (0,727 г) очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием системы для быстрой очистки Biotage Isolera 4 (SiO<sub>2</sub>, с использованием градиентного режима

MeOH/ДХМ) и получали искомое соединение (0,46 г, 103%) в виде светло-желтого масла.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 4,71 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 201, ВУ 1,15 мин (97%).

Промежуточный продукт 200

1-Хлор-3-фтор-5-(метилсульфанил)бензол

15 3-Хлор-5-фтортиофенол (1,0 г, 6,1 ммоль) растворяли в ацетоне (20 мл) и добавляли карбонат калия (0,93 г, 6,76 ммоль). Смесь охлаждали в бане со льдом, по каплям добавляли затем йодметан (0,96 г, 6,76 ммоль). Реакционную смесь подвергали распределению между этилацетатом и рассолом. Органический слой промывали водой и пропускали через устройство для разделения фаз, затем

20 выпаривали в вакууме и получали искомое соединение (0,90 г, 82%) в виде желтого масла.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,16 (m, 3H), 2,53 (s, 3H).

Промежуточный продукт 201

1-Хлор-3-фтор-5-(метилсульфинил)бензол

25 Промежуточный продукт 200 (0,51 г, 2,83 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл) и охлаждали в бане со льдом. Добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (0,51 г, 2,83 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 90 мин реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (25 мл), затем промывали водным раствором карбоната натрия (2×50 мл) и водой (50 мл). Органический слой пропускали через устройство для

30 разделения фаз, затем выпаривали в вакууме и получали искомое соединение (550 мг, 93%). ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 193, ВУ 1,65 мин.

Промежуточный продукт 202

3-((2R)-8-Фтор-6-[3-фтор-5-(метилсульфинил)фенил]-2-метил-3-оксо-1,4-бензоксазин-4-ил}метил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил

К раствору промежуточного продукта 201 (0,25 г, 1,30 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли бис(пинаколято)дибор (0,98 г, 3,76 ммоль), затем гидрат ацетата калия (386 мг, 3,94 ммоль), дибензилацетат палладия (12 мг, 0,013 ммоль) и X-Phos (25 мг, 0,05 ммоль) Смесь нагревали микроволновым излучением в течение 1 ч, затем добавляли промежуточный продукт 125 (200 мг, 0,47 ммоль), затем карбонат натрия (89 мг, 0,84 ммоль), растворенный в воде (1 мл). Смесь нагревали микроволновым излучением при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь подвергали распределению между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×25 мл) и сушили (устройство для разделения фаз), затем выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (148 мг, 69%) в виде белого порошкообразного вещества. ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 507, ВУ 2,22 мин.

Промежуточный продукт 203

[4-Бром-2-(метилсульфанил)фенил]метанол

4-Бром-2-(метилсульфанил)бензальдегид (0,5 г, 2,16 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и охлаждали в бане со льдом. Добавляли борогидрид лития (0,071 г, 3,25 ммоль) и смеси в течение 1 ч давали нагреться до комнатной температуры. Через 2 ч смесь охлаждали в бане со льдом и добавляли 2М раствор хлористоводородной кислоты (3 мл), затем воду (5 мл). Полученный белый осадок удаляли фильтрованием и получали искомое соединение (440 мг, 88%).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,34 (m, 3H), 5,33 (t, 1H, J 5,5 Гц), 4,42 (d, 2H, J 5,5 Гц), 2,50 (s, 3H).

Промежуточный продукт 204

[4-Бром-2-(метилсульфинил)фенил]метанол

Промежуточный продукт 203 (0,24 г, 1,03 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и охлаждали в бане со льдом. Добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (0,19 г, 1,03 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч добавляли дополнительное количество 3-

хлорпероксибензойной кислоты (100 мг). Еще через 30 мин реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (50 мл), затем промывали раствором карбоната натрия (2×50 мл) и водой (50 мл). Органический слой пропускали через устройство для разделения фаз, затем выпаривали в вакууме и получали искомое соединение (0,25 г, 97%) в виде белого твердого вещества.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,95 (d, 1H, J 2,1 Гц), 7,71 (dd, 1H, J 8,1, 2,1 Гц), 7,43 (d, 1H, J 8,1 Гц), 5,56 (t, 1H, J 5,4 Гц), 4,54 (d, 2H, J 5,3 Гц), 2,76 (s, 3H). ВЭЖХ-МС: МН- m/z 247 249, ВУ 1,70 мин.

Промежуточный продукт 205

10 [2-(Метилсульфинил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанол

Промежуточный продукт 204 (0,2 г, 0,80 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) обрабатывали бис(пинаколято)дибором (0,31 г, 1,20 ммоль), ацетатом калия (0,096 г, 0,96 ммоль) и комплексом [1,1'-

15 бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (0,066 г, 0,080 ммоль). Смесь дегазировали и продували азотом, затем кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Полученное вещество использовали без дополнительной очистки. ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 297, ВУ 1,10 мин.

Промежуточный продукт 206

20 3-((2R)-8-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)-3-(метилсульфинил)фенил]-2-метил-3-оксо-1,4-бензоксазин-4-ил}метил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил

Получали из промежуточных продуктов 125 и 205 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 202.

25 Полученное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , градиентный режим: MeOH:ДХМ, 1-10%) и получали искомое соединение (0,28 г, 83%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,20 (m, 1H), 8,07 (dd, 1H, J 6,3, 2,0 Гц), 7,54 (m, 6H), 5,73 (m, 2H), 5,51 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,33 (m, 3H), 1,56 (d, 3H, J 6,6 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 519, ВУ 1,78 мин.

Пример 1

4-[(2,4-Диметилпиридин-3-ил)метил]-6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 102 (180 мг, 0,52 ммоль) и промежуточного продукта 160 (155 мг, 0,57 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (4 мл) добавляли 2М водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,80 мл, 1,60 ммоль) и реакционную смесь дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 10 мин. Добавляли комплекс бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-ДХМ-дихлорпалладий (21 мг, 0,030 ммоль) и реакционную смесь дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали в пробирке высокого давления при 100°C в течение 2 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Добавляли EtOAc (20 мл) и воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл) и объединенные органические фазы промывали рассолом (15 мл), затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>: ДХМ/MeOH) и получали искомое соединение (135 мг, 63%) в виде кремового твердого вещества. δ<sub>H</sub> (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,32 (d, J 1,9 Гц, 1H), 8,14 (d, J 4,9 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (dd, J 7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,51 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J 5,0 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,94 (t, J 6,8 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 415, ВУ 2,71 мин (100%).

Пример 2

7-{4-[(2-Метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он

Раствор промежуточного продукта 148 (120 мг, 0,32 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (3 мл) обрабатывали 7-бром-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-оном (99,78 мг, 0,44 ммоль) и 2 н. водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,77 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 5 мин, затем добавляли комплекс бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-ДХМ-дихлорпалладий (18 мг, 0,016 ммоль). Смесь дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 10 мин и при перемешивании микроволновым излучением при 130°C в течение 2,5 ч при. Добавляли дополнительные порции 7-бром-3,4-

дигидроизохинолин-1(2H)-она (50 мг, 0,22 ммоль), 1,4-диоксана (3 мл), 2 н.  
водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 мл) и комплекса бис[3-(  
(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-ДХМ-дихлорпалладий (18  
мг, 0,016 ммоль). Смесь дегазировали и при перемешивании нагревали  
5 микроволновым излучением при 130°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали, затем  
добавляли EtOAc (10 мл) и воду (10 мл). Органический слой промывали водой  
(10 мл) и рассолом (10 мл), затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Растворитель удаляли в  
вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика А) и  
получали искомое соединение (10 мг, 5%) в виде белого твердого вещества. δ<sub>H</sub>  
10 (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,62 (d, J 6,9 Гц, 1H), 8,48 (d, J 1,8 Гц, 1H), 8,09 (dd, J 7,9,  
1,9 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,65 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,51 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,41 (t, J 7,9  
Гц, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,74 (t, J 6,5 Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,42 (td,  
J 6,6, 2,6 Гц, 2H), 2,98 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H). Методика D (СЭЖХ  
(сверхэффективная жидкостная хроматография)): МН<sup>+</sup> m/z 440,1, ВУ 1,68 мин  
15 (100%).

#### Пример 3

7-{2-Метил-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2H,3H,4H-пиридо[3,2-  
b][1,4]оксазин-6-ил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он

Получали из промежуточных продуктов 106 и 160 по методике,  
20 аналогичной описанной для получения соединения примера 1. δ<sub>H</sub> (500 МГц,  
ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,17 (d, J 1,9 Гц, 1H), 8,08 (d, J 3,5 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (dd, J 7,9,  
2,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,35 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,16 (dd, J 13,9, 7,6 Гц,  
2H), 6,92 (dd, J 7,7, 4,8 Гц, 1H), 5,16 (d, J 15 Гц, 1H), 5,11 (d, J 15 Гц, 1H), 4,88 (q,  
J 6,7 Гц, 1H), 2,72 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,38 (d, J 6,8 Гц, 3H), 2H  
25 замаскирован пиками ДМСО. Методика А, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 415, ВУ 3,10  
мин (100%).

#### Пример 4

7-{2-Метил-3-оксо-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2H,3H,4H-  
пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он

Получали из промежуточных продуктов 107 и 160 по методике,  
30 аналогичной описанной для получения соединения примера 1. δ<sub>H</sub> (500 МГц,  
ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,37 (d, J 1,9 Гц, 1H), 8,01 (dd, J 7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (d, J

8,2 Гц, 1H), 7,41 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J 8,0 Гц, 1H), 5,07 (d, J 15 Гц, 1H), 5,04 (d, J 15 Гц, 1H), 4,79 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,30 (2H, замаскирован пиком ДМСО), 2,87 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,40 (d, J 6,8 Гц, 3H).

Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 432, ВУ 3,94 мин (100%).

5           Пример 5

6-(2-Метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3(4H)-он

Получали из 7-бром-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1-она и промежуточного продукта 147 по методике, аналогичной описанной для

10           получения соединения примера 2.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,48 (d, J 1,8 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H, формиат), 8,08 (dd, J 1,9, 8,2 Гц, 1H), 7,60 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J 7,9 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,58 (t, J 6,7 Гц, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,03 (t, J 6,6 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 432,10, ВУ 3,67 мин (100%).

15           Пример 6

(2R)-8-Фтор-2-метил-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 103 и 160 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,32 (d, J 3,8 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,61 (dd, J 7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 3H), 7,15 (dd, J 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,30 (d, J 17,2 Гц, 1H), 5,23 (d, J 17,1 Гц, 1H), 5,09 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,90 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,58 (d, J 6,7 Гц, 3H). Колонка: Chiralcel OD-H, 25 см; подвижная фаза: 18% EtOH:82% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; длительность: 20 мин; УФ при 215 нм; ВУ 12,4 мин. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 432,1, ВУ 2,00 мин (97%).

25           Пример 7

7-{(2R)-2-Метил-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он

30           Получали из промежуточных продуктов 105 и 160 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,17 (d, J 1,9 Гц, 1H), 8,08 (d, J 3,5 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (dd, J 7,9,

2,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,35 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,16 (dd, J 13,9, 7,6 Гц, 2H), 6,92 (dd, J 7,7, 4,8 Гц, 1H), 5,16 (d, J 15 Гц, 1H), 5,11 (d, J 15 Гц, 1H), 4,88 (q, J 6,7 Гц, 1H), 2,72 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,38 (d, J 6,8 Гц, 3H), 2H замаскирован пиками ДМСО. Колонка: Chiralpak OD-H; подвижная фаза: 15% EtOH:85% гептан; длительность: 40 мин; ВУ 25,0 мин. Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 415, ВУ 3,10 мин (100%).

Пример 8

7-{3-Оксо-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он

10 Получали из 7-бром-3,4-дигидроизохинолин-1-она и промежуточного продукта 147 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 2.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,45 (d, J 1,8 Гц, 1H), 8,10 (dd, J 7,9, 1,9 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,61 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J 8,0 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,40 (td, J 6,5, 2,5 Гц, 2H), 2,95 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 418,15, ВУ 3,42 мин (100%).

Пример 9

4-[(4,6-Диметилпиримидин-5-ил)метил]-8-фтор-6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

20 Получали из промежуточных продуктов 113 и 160 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,71 (s, 1H), 8,07 (d, J 2,1 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (dd, J 7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,41 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,37 (dd, J 11,4, 1,8 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,40 (td, J 6,6, 2,8 Гц, 2H), 2,94 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,48 (s, 6H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 433, ВУ 3,50 мин (97%).

Пример 10

7-{2-Метил-4-[(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2H,3H,4H-пиридо-[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он

30 Получали из промежуточных продуктов 110 и 160 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,62 (d, J 6,9 Гц, 1H), 8,48 (d, J 1,6 Гц, 1H), 8,07 (dd, J 7,9, 1,8 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,65 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,39 (t, J 7,4 Гц, 2H), 7,14

(t, J 7,6 Гц, 1H), 6,74 (t, J 6,8 Гц, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,94 (q, J 6,7 Гц, 1H), 2,96 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,49 (d, J 6,7 Гц, 3H); 2H замаскирован пиком ДМСО.

Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 454,20, ВУ 2,95 мин (99%).

Пример 11

5 7-{8-Метил-3-оксо-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он

Получали из промежуточных продуктов 131 и 160 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_H$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,47 (d, J 1,9 Гц, 1H), 8,12 (dd, J 7,9, 2,0 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,59 (s, 10 1H), 7,42 (d, J 8,0 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,42 (td, J 6,6, 2,7 Гц, 2H), 2,96 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 432,05, ВУ 3,68 мин (98%).

Пример 12

15 7-{4-[(2-Метилпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он

Получали из промежуточных продуктов 109 и 160 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_H$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,35 (d, J 1,8 Гц, 1H), 8,28 (d, J 3,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (dd, J 7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,51 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J 7,5 Гц, 1H), 7,33 20 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,09 (dd, J 7,7, 4,8 Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,37 (td, J 6,6, 2,7 Гц, 2H), 2,90 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,63 (s, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 401,05, ВУ 2,75 мин (96%).

Пример 13

25 8-Фтор-6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 137 и 160 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_H$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,70 (dd, J 7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,41 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,30 (dd, J 11,5, 1,7 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 30 3,62 (s, 3H), 3,41 (td, J 6,6, 2,6 Гц, 2H), 2,94 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 435,2, ВУ 2,60 мин (99%).

Пример 14

7-{2,2-Дифтор-3-оксо-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-  
2Н,3Н,4Н-пиридо-[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он

Получали из промежуточных продуктов 133 и 160 по методике,  
5 аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  
ДМСО- $d_6$ ) 8,48 (d, J 1,9 Гц, 1Н), 8,15 (dd, J 7,9, 2,0 Гц, 1Н), 8,04 (s, 1Н), 7,97-7,83  
(m, 2Н), 7,47 (d, J 8,0 Гц, 1Н), 5,24 (s, 2Н), 3,58 (s, 3Н), 3,41 (td, J 6,7, 2,8 Гц, 2Н),  
2,98 (t, J 6,6 Гц, 2Н), 2,19 (s, 3Н), 1,99 (s, 3Н). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+  $m/z$   
453,95, ВУ 3,92 мин (99%).

10 Пример 15

7-{(2R)-4-[(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)метил]-2-метил-3-оксо-2Н,3Н,4Н-  
пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он

Получали из промежуточных продуктов 108 и 160 по методике,  
аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  
15 ДМСО- $d_6$ ) 8,87 (s, 1Н), 8,27 (d, J 1,9 Гц, 1Н), 8,00 (s, 1Н), 7,82 (dd, J 7,9, 2,0 Гц,  
1Н), 7,61 (d, J 8,2 Гц, 1Н), 7,55 (d, J 8,2 Гц, 1Н), 7,37 (d, J 8,0 Гц, 1Н), 5,38 (s,  
2Н), 4,97 (q, J 6,8 Гц, 1Н), 3,40 (dt, J 6,5, 2,8 Гц, 2Н), 2,94 (t, J 6,5 Гц, 2Н), 2,59 (s,  
3Н), 2,30 (s, 3Н), 1,50 (d, J 6,8 Гц, 3Н). Хиральный анализ: ЭИ 91%, (R)-изомер  
при 8,86 мин; колонка: Chiralcel OD-H, 25 см; подвижная фаза: 25% MeOH:75%  
20 CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; длительность: 15 мин; УФ при 215 нм.  
Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+  $m/z$  430, ВУ 2,20 мин (98%).

Пример 16

8-Фтор-4-[(2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)метил]-6-(1-оксо-1,2,3,4-  
тетрагидроизохинолин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 123 и 160 по методике,  
аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  
25 ДМСО- $d_6$ ) 8,32 (d, J 6,9 Гц, 1Н), 8,07 (d, J 1,9 Гц, 1Н), 8,01 (s, 1Н), 7,59 (dd, J 7,9,  
2,1 Гц, 1Н), 7,42 (d, J 9,0 Гц, 1Н), 7,37 (d, J 7,9 Гц, 1Н), 7,35-7,27 (m, 2Н), 7,24-  
7,17 (m, 1Н), 6,95 (t, J 6,8 Гц, 1Н), 5,71 (s, 2Н), 4,91 (s, 2Н), 3,40 (td, J 6,5, 2,6 Гц,  
30 2Н), 2,94 (t, J 6,5 Гц, 2Н), 2,39 (s, 3Н). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+  $m/z$  456,95,  
ВУ 2,94 мин (98%).

Пример 17

(2R)-4-[(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)метил]-8-фтор-2-метил-6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 116 и 160 по методике,  
5 аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,88 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,68 (dd, J 7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,39 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,36 (dd, J 11,4, 1,8 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,40 (d, J 16,1 Гц, 1H), 5,27 (d, J 16,1 Гц, 1H), 4,93 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,39 (td, J 6,6, 2,7 Гц, 2H), 2,93 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,49 (d, J 6,7 Гц, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 447, ВУ 3,45 мин (99%).

Пример 18

(2R)-8-Фтор-2-метил-6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 135 и 160 по методике,  
15 аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,70 (dd, J 7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,29 (dd, J 11,4, 1,8 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,17 (d, J 15,8 Гц, 1H), 5,03-4,87 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,40 (d, J 1,9 Гц, 2H под пиком воды), 2,94 (t, J 6,6 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,53 (d, J 6,7 Гц, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС:  
20 МН<sup>+</sup> m/z 449, ВУ 3,80 мин (100%).

Пример 19

4-[(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)метил]-8-фтор-6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 122 и 160 по методике,  
25 аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,89 (s, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,97 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,69 (dd, J 7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,37 (dd, J 11,4, 1,7 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 2,94 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 433, ВУ 3,29 мин (99%).

Пример 20

7-{4-[(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)метил]-8-метил-3-оксо-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он

Получали из промежуточных продуктов 115 и 160 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,87 (s, 1H), 8,28 (d, J 1,9 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (dd, J 7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (d, J 7,9 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,40 (dt, J 6,4, 3,2 Гц, 2H), 2,95 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+  $m/z$  430,05, ВУ 3,36 мин (96%).

10 Пример 21

8-Фтор-4-({5-[(метоксиметокси)метил]-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил}метил)-6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 120 и 160 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,68 (dd, J 7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,39 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,28 (dd, J 11,4, 1,4 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,94 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,02 (s, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+  $m/z$  495, ВУ 3,96 мин (100%).

20 Пример 22

7-{(2R)-4-[(3,5-Диметил-3Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-2-метил-3-оксо-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он

Получали из промежуточных продуктов 130 и 160 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,44 (d, J 1,9 Гц, 1H), 8,06 (dd, J 7,9, 2,0 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,68 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J 8,0 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,99 (q, J 6,7 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,41 (td, J 6,5, 2,6 Гц, 2H), 2,96 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,52 (d, J 6,8 Гц, 3H). Колонка: Chiralpak AS-H, 25 см; подвижная фаза: 20% MeOH:80% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; УФ при 215 нм; длительность: 10 мин; ЭИ 97%. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+  $m/z$  419,1, ВУ 2,46 мин (96%).

Пример 23

7-{(2R)-2-Метил-3-оксо-4-[(1,2,4-триметил-1H-имидазол-5-ил)метил]-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он

Получали из промежуточных продуктов 143 и 160 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,43 (d, J 1,9 Гц, 1H), 8,08 (dd, J 7,9, 2,0 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,63 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J 8,0 Гц, 1H), 5,30 (d, J 3,2 Гц, 2H), 4,91 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,40 (dt, J 6,6, 3,3 Гц, 2H), 2,95 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,49 (d, J 6,8 Гц, 3H). Колонка: Chiralcel OD-H, 25 см; подвижная фаза: 30% MeOH + 0,1% ДЭА:70% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; длительность: 10 мин; УФ при 215 нм. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 432, ВУ 1,80 мин (99%).

Пример 24

(2R)-4-[(3,5-Диметил-3H-1,2,3-триазол-5-ил)метил]-8-фтор-2-метил-6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 127 и 160 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,05 (d, J 1,8 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 (dd, J 7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,41 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,38 (d, J 10,0 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,49 (d, J 16,7 Гц, 1H), 5,40 (d, J 16,6 Гц, 1H), 5,00 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,40 (dt, J 6,4, 3,1 Гц, 2H), 2,94 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,55 (d, J 6,7 Гц, 3H). Колонка: Chiralcel OD-H, 25 см; подвижная фаза: 22% MeOH + 0,1% ДЭА:78% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; длительность: 10 мин; УФ при 215 нм. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 436,1, ВУ 2,61 мин (100%).

Пример 25

8-Фтор-4-({6-[4-(метансульфонил)фенил]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил}метил)-6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 138 и 160 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,83 (s, 1H), 8,05 (d, J 1,9 Гц, 1H), 8,03-7,97 (m, 3H), 7,90 (d, J 8,4 Гц, 2H), 7,64 (dd, J 9,4, 1,6 Гц, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (dd, J 11,3, 1,6

Гц, 1H), 7,24 (d, J 7,9 Гц, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,90 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,39 (s, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 611, ВУ 2,08 мин (100%).

Пример 26

5 (2R)-8-Фтор-6-(5-фтор-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 150 и 161 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 2.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,15 (s, 1H), 7,80 (d, J 1,6 Гц, 1H), 7,71 (dd, J 10,5, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (dd, J 11,4, 1,8 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,19 (d, J 15,8 Гц, 1H), 5,03-4,93 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,43 (td, J 6,6, 2,8 Гц, 2H), 2,93 (t, J 6,6 Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,54 (d, J 6,7 Гц, 3H). Колонка: Chiralcel OD-H, 25 см; подвижная фаза: 25% EtOH:75% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; УФ при 254 нм; длительность: 10 мин; ЭИ 98%. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 467,5, ВУ 3,00 мин (99%).

15 Пример 27

(2R)-2-Метил-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-6-(1-оксо-3,4-дигидро-2H-изохинолин-7-ил)-8-(трифторметил)пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 124 и 160 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,41 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,37 (d, 1H, J 8,1 Гц), 7,11 (m, 1H), 5,33 (m, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,61 (d, 3H, J 6,7 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 483, ВУ 2,13 мин.

Пример 28

25 (2R)-2-Метил-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-6-(1-оксо-3,4-дигидро-2H-изохинолин-7-ил)-7-(трифторметил)пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 124 и 160 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,29 (m, 1H), 7,99 (d, 1H, J 0,4 Гц), 7,91 (m, 2H), 7,41 (d, 1H, J 8,0 Гц), 7,36 (s, 2H), 7,13 (m, 1H), 5,22 (m, 3H), 3,41 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 30 1,61 (d, 3H, J 6,8 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 483, ВУ 2,07 мин.

Пример 29

(2R)-8-Фтор-2-метил-4-[(2-метилимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)метил]-6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 126 и 160 по методике,  
5 аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,95 (d, J 1,4 Гц, 1H), 8,53 (dd, J 4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,14 (d, J 2,1 Гц, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,02 (d, J 4,7 Гц, 1H), 7,68 (dd, J 7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 5,84 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,06 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,46 (td, J 6,6, 2,7 Гц, 2H), 3,00 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,62 (s, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 472, ВУ  
10 2,56 мин (96%).

Пример 30

(2R)-4-[(3,5-Диметил-3H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-8-фтор-6-(5-фтор-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 149 и 161 по методике,  
15 аналогичной описанной для получения соединения примера 2.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, J 1,7 Гц, 1H), 7,74 (dd, J 10,5, 1,8 Гц, 1H), 7,47 (dd, J 11,4, 1,8 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,50 (d, J 16,6 Гц, 1H), 5,41 (d, J 16,6 Гц, 1H), 5,00 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (td, J 6,6, 2,8 Гц, 2H), 2,93 (t, J 6,6 Гц, 2H),  
20 2,12 (s, 3H), 1,55 (d, J 6,7 Гц, 3H). Колонка: Chiralcel OJ-H, 25 см; подвижная фаза: смесь EtOH:MeOH состава 50:50; скорость потока: 1 мл/мин; УФ при 254 нм; длительность: 12 мин; ЭИ 97%. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 454,1, ВУ 2,77 мин (100%).

Пример 31

25 (2R)-4-[(3,5-Диметил-3H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-8-фтор-6-(5-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 149 и 162 по методике,  
аналогичной описанной для получения соединения примера 2.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  
30 ДМСО- $d_6$ ) 10,37 (s, 1H), 7,25 (dd, J 11,2, 1,7 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,44 (d, J 16,7 Гц, 1H), 5,34 (d, J 16,6 Гц, 1H), 4,99 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,91 (t, J 7,6 Гц, 2H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,54 (d, J

6,7 Гц, 3H). Колонка: Chiralpak AD-H, 25 см; подвижная фаза: 40% EtOH:60% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; УФ при 215 нм; длительность: 10 мин; ЭИ 95%. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 454,1, ВУ 2,85 мин (96%).

Пример 32

5 7-{2-Метил-3-оксо-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он (энантиомер А)

10 Получали из соединения примера 4 с использованием хиральной хроматографии для разделения двух энантиомеров. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,37 (d, J 1,9 Гц, 1H), 8,01 (dd, J 7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,41 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J 8,0 Гц, 1H), 5,07 (d, J 15 Гц, 1H), 5,04 (d, J 15 Гц, 1H), 4,79 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,30 (2H, замаскирован пиками ДМСО), 2,87 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,40 (d, J 6,8 Гц, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 432, ВУ 3,94 мин (100%).

15 Пример 33

7-{2-Метил-3-оксо-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он (энантиомер В)

20 Получали из соединения примера 4 с использованием хиральной хроматографии для разделения двух энантиомеров. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,37 (d, J 1,9 Гц, 1H), 8,01 (dd, J 7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,41 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J 8,0 Гц, 1H), 5,14-4,98 (m, 2H), 4,79 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,30 (2H, замаскирован пиками ДМСО), 2,87 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,40 (d, J 6,7 Гц, 3H).

25 Пример 34

8-Фтор-4-{[5-(гидроксиметил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил]метил}-6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

30 Раствор соединения примера 21 (233 мг, 0,47 ммоль) в смеси ТГФ:6М раствор HCl состава 1:1 (10 мл) нагревали при 55°C в течение 12 ч, затем охлаждали и реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл) и объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), затем растворитель удаляли

в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика D) и твердое вещество промывали с помощью MeOH и получали искомое соединение (35 мг, 17%) в виде почти белого твердого вещества.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,05 (s, 1H), 7,90 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,71 (dd, J 7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,29 (dd, J 11,4, 1,6 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,15 (s, 3H), 4,84 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (td, J 6,5, 2,7 Гц, 2H), 2,94 (t, J 6,5 Гц, 2H), 1,99 (s, 3H).  
Методика E, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 451, ВУ 3,67 мин (100%).

Пример 35

8-Фтор-4-{[5-(фторметил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил]метил}-6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

При перемешивании к суспензии соединения примера 34 (25 мг, 0,051 ммоль) в безводном ДХМ (1 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли (диэтиламино)трифторид серы (13,35 мкл, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем охлаждали до 0°C и реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (2 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, затем водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (3×2 мл), объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика D) и получали искомое соединение (3,7 мг, 16%) в виде белого твердого вещества.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,71 (dd, J 7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,30 (dd, J 11,4, 1,7 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,63 (d, J 48,8 Гц, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,40 (td, J 6,5, 2,9 Гц, 2H), 2,94 (t, J 6,6 Гц, 2H), 2,04 (s, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 453, ВУ 2,69 мин (100%).

Пример 36

(2R)-6-[3-(Метансульфонил)фенил]-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

К раствору промежуточного продукта 132 (150 мг, 0,41 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 3-(метансульфонил)фенилбороновую кислоту (90,36 мг, 0,45 ммоль) и 2M водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,62 мл). Смесь дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 5 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16,77 мг, 0,02 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали,

затем добавляли EtOAc (20 мл) и воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл) и сушили (MgSO<sub>4</sub>), затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>; градиентный режим: 0-100% EtOAc в гептанах, затем 0-10% MeOH в ДХМ), затем с помощью препаративной ВЭЖХ (методика С) и получали искомое соединение (135 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,52 (s, 1H), 8,36 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,96 (d, J 8,4 Гц, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,57 (d, J 8,2 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,92 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,50 (d, J 6,8 Гц, 3H). Колонка: Chiralpak AD-H, 25 см; подвижная фаза: 23% MeOH:77% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин, длительность: 6 мин, УФ при 215 нм, ЭИ 95%. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 441,1, ВУ 1,76 мин (100%).

#### Пример 37

(2R)-6-[3-(Метансульфонил)фенил]-2-метил-4-[(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 110А и 3-(метансульфонил)фенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 36. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,61 (d, J 6,9 Гц, 1H), 8,54 (t, J 1,6 Гц, 1H), 8,30 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,98 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,75 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J 9,0 Гц, 1H), 7,18-7,09 (m, 1H), 6,74 (td, J 6,8, 1,0 Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,98 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,52 (d, J 6,7 Гц, 3H). Хиральный анализ: (R)-изомер при 3,89 мин; колонка: Chiralpak AD-H, 25 см; подвижная фаза: 35% MeOH + 0,1% ТЭА:65% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; длительность: 10 мин; УФ: 254 нм. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 463, ВУ 1,87 мин (100%).

#### Пример 38

(2R)-8-Фтор-6-[3-(метансульфонил)фенил]-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 135 и 3-(метансульфонил)фенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 36. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,05 (s, 1H), 7,97 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,92 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,75 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,46 (dd,

J 11,4, 1,7 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,21 (d, J 15,8 Гц, 1H), 5,03-4,94 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,54 (d, J 6,7 Гц, 3H). Колонка:

Chiralpak AD-H, 25 см; подвижная фаза: 20% MeOH + 80% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; длительность: 7 мин; УФ при 215 нм. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 458, ВУ 2,95 мин (100%).

Пример 39

8-Фтор-6-[3-(метансульфонил)фенил]-4-({5-[(метоксиметокси)метил]-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил} метил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 120 и 3-

10 (метансульфонил)фенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 36.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,91 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,62 (t, J 7,7 Гц, 1H), 7,04 (dd, J 10,6, 1,4 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 503,95, ВУ 3,67 мин (100%).

Пример 40

(2R)-6-[3-(Метансульфонил)фенил]-2,8-диметил-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 114 и 3-

20 (метансульфонил)фенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 36.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,52 (s, 1H), 8,36 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,95 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,88 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,49 (d, J 6,8 Гц, 3H). Колонка: Chiralpak AD-H, 25 см; подвижная фаза: 20% MeOH:80% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; УФ при 215 нм; длительность: 7 мин. Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 455,05, ВУ 4,06 мин (100%).

Пример 41

8-Фтор-6-[3-(метансульфонил)фенил]-4-[(1,3,5-триметил-1H-имидазол-5-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

30 Получали из промежуточного продукта 134 и 3-

(метансульфонил)фенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 36.

Пример 42

(2R)-8-Фтор-6-[3-(метансульфонил)фенил]-2-метил-4-[(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 117 и 3-

5 (метансульфонил)фенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 36. Колонка: Chiralcel OD-H, 25 см; подвижная фаза: 25% ИПС:75% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; УФ при 254 нм; длительность: 20 мин; ВУ 15,1 мин.

Пример 43

10 8-Фтор-6-[3-(метансульфонил)фенил]-4-({6-[4-(метансульфонил)фенил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 138 и 3-

(метансульфонил)фенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 36.  $\delta_H$  (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, J 8,4 Гц, 2H), 7,94-7,86 (m, 4H), 7,67-7,59 (m, 2H), 15 7,59-7,49 (m, 3H), 5,82 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,30-3,25 (m, 6H), 2,37 (s, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 620, ВУ 2,10 мин (98%).

Пример 44

20 (2R)-4-({1,3-Диметил-5-[(оксетан-3-илокси)метил]-1H-пирозол-4-ил}метил)-8-фтор-6-[3-(метансульфонил)фенил]-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 118 и 3-

(метансульфонил)фенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 36.  $\delta_H$  (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,91 (dt, 25 J 7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (t, J 1,7 Гц, 1H), 7,69 (dt, J 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (t, J 7,7 Гц, 1H), 7,05 (dd, J 10,5, 1,9 Гц, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 5,21-5,08 (m, 2H), 4,79 (q, J 6,8 Гц, 1H), 4,69-4,63 (m, 2H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 2H), 4,45-4,40 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,67 (d, J 6,8 Гц, 3H). Колонка: Chiralpak AD-H, 25 см; подвижная фаза: 12% EtOH:88% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 30 мл/мин; УФ при 215 нм; длительность: 20 мин. Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 530,0, ВУ 3,61 мин (100%).

Пример 45

(2R)-8-Фтор-6-[3-(метансульфонил)фенил]-4-({3-[(метоксиметокси)метил]-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил}метил)-2-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

5 Получали из промежуточного продукта 119 и 3-(метансульфонил)фенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 36. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 518, ВУ 1,95 мин (99%).

Пример 46

10 (2R)-4-{{1,3-Диметил-5-({2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил}окси)метил}-1Н-пиразол-4-ил}метил}-8-фтор-6-[3-(метансульфонил)фенил]-2-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

15 Получали из промежуточного продукта 121 и 3-(метансульфонил)фенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 36.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,05 (s, 2H), 8,04 (t, J 1,7 Гц, 1H), 7,94 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,62 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,41 (dd, J 11,3, 1,7 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,29 (d, J 15,9 Гц, 1H), 5,15-5,05 (m, 3H), 4,86 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,70-3,63 (m, 7H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,44 (d, J 6,7 Гц, 3H). Колонка: Chiralcel OD-H, 25 см; подвижная фаза: 15% EtOH + 0,1% ДЭА:85% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; УФ при 254 нм; длительность: 40 мин; разделение до базовой линии не происходило. Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 637, ВУ 4,19 мин (100%).

Пример 47

25 (2R)-8-Фтор-6-[3-(метансульфонил)фенил]-4-({5-[(2-метоксиэтокси)метил]-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил}метил)-2-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

30 Получали из промежуточного продукта 136 и 3-(метансульфонил)фенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 36.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,93-7,89 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,62 (t, J 7,7 Гц, 1H), 7,04 (dd, J 10,6, 1,9 Гц, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,22-5,09 (m, 2H), 4,79 (q, J 6,8 Гц, 1H), 4,64-4,55 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,67 (d, J 6,8 Гц, 3H). Колонка: Chiralpak IC, 25 см;

подвижная фаза: 30% EtOH: 70% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; УФ при 215 нм; длительность: 20 мин. Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 531,95, ВУ 4,00 мин (100%).

Пример 48

5 (2R)-2-Метил-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-6-[3-(метилсульфонил)фенил]-8-(трифторметил)пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 183 и (2-метилпиридин-3-ил)метанола по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,41 (s, 1H), 8,29 (dd, 1H, J 4,9, 1,6 Гц), 8,23 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H, J 7,8, 7,8 Гц), 7,44 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H, J 7,8, 4,8 Гц), 5,35 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,62 (d, 3H, J 6,8 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 492, ВУ 2,18 мин.

Пример 49

15 (2R)-2-Метил-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-6-[3-(метилсульфонил)фенил]-7-(трифторметил)пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 183 и (2-метилпиридин-3-ил)метанола по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,29 (dd, 1H, J 4,7, 1,5 Гц), 8,01 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (t, 1H, J 7,8 Гц), 7,64 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H, J 7,8, 1,4 Гц), 7,12 (dd, 1H, J 7,7, 4,8 Гц), 5,23 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,61 (d, 3H, J 6,8 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 492, ВУ 2,22 мин.

Пример 50

25 (2R)-4-{[1,5-Диметил-3-(метилсульфанил)пиразол-4-ил]метил}-8-фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфонил)фенил]-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 7 и 185 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143. ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 490, ВУ 2,23 мин.

Пример 51

30 7-Фтор-3-((2R)-8-фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфонимидазол)фенил]-3-оксо-1,4-бензоксазин-4-ил)метил)-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбонитрил

Получали из промежуточных продуктов 187 и 195 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143.  $\delta_{\text{H}}$  (300

МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 9,31 (d, 1H, J 6,4 Гц), 8,10 (m, 1H), 7,93 (d, 1H, J 7,8 Гц), 7,87 (d, 1H, J 8,0 Гц), 7,69 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, J 10,5 Гц), 7,49 (m, 2H), 5,71 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, J 6,3 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 522, ВУ 2,00 мин.

5           Пример 52

(2R)-4-[(6-Бром-7-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-8-фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-1,4-бензоксазин-3-он

10           Получали из промежуточных продуктов 27 и 187 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143. δ<sub>H</sub> (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,82 (d, 1H, J 6,7 Гц), 8,15 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,84 (d, 1H, J 8,2 Гц), 7,68 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, J 9,5 Гц), 7,48 (m, 2H), 5,72 (m, 2H), 5,03 (q, 1H, J 6,6 Гц), 4,27 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,50 (s, 3H) 2,29 (d, 3H, J 6,3 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 575/577, ВУ 2,15 мин.

          Пример 53

15           (2R)-4-[(6-Бром-7-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-8-фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфонил)фенил]-1,4-бензоксазин-3-он

20           Получали из промежуточных продуктов 27 и 185 по методике, аналогичной описанной для получения промежуточного продукта 143. δ<sub>H</sub> (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,81 (d, 1H, J 6,7 Гц), 8,17 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,53 (m, 3H), 5,72 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,56 (d, 3H, J 6,7 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 576/578, ВУ 2,42 мин.

          Пример 54

(2R)-4-[(5-Хлор-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-8-фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфонил)фенил]-1,4-бензоксазин-3-он

25           Промежуточный продукт 185 (0,3 г, 0,89 ммоль) растворяли в ДМФ (25 мл) и охлаждали в бане со льдом, затем добавляли гидрид натрия (0,054 г, 1,34 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 5-хлор-4-(хлорметил)-1,3-диметил-1H-пиразол (0,19 г, 0,98 ммоль). Через 18 ч реакционную смесь выливали в охлажденную льдом воду (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Полученное коричневое твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 1-100% EtOAc:ДХМ) и получали искомое соединение (0,24 г, 57%) в виде белого

30

порошкообразного вещества.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,10 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,74 (dd, 1H, J 7,8, 7,8 Гц), 7,49 (dd, 1H, J 11,5, 1,9 Гц), 7,22 (s, 1H), 5,15 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,07 (m, 3H), 1,54 (d, 3H, J 6,7 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 479, ВУ 2,21 мин.

5           Пример 55

(2R)-4-{[1,5-Диметил-3-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил]метил}-8-фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфонил)фенил]-1,4-бензоксазин-3-он

Соединение примера 50 (0,06 г, 0,12 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и охлаждали в бане со льдом. Добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (0,032 г, 0,18 ммоль), затем реакционной смеси давали нагреться до КТ и ее  
10 перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (20 мл) и промывали водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3×20 мл). Органический слой сушили и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 20-100% EtOAc:ДХМ) и получали искомое соединение в  
15 виде белого порошкообразного вещества.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,07 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J 8,0 Гц), 7,90 (d, 1H, J 8,1 Гц), 7,71 (dd, 1H, J 7,8, 7,8 Гц), 7,49 (dd, 1H, J 11,4, 1,7 Гц), 7,43 (s, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,30 (d, 1H, J 16,2 Гц), 4,98 (q, 1H, J 6,7 Гц), 3,76 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,56 (d, 3H, J 6,7 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 522, ВУ 2,00 мин.

20           Пример 56

(2R)-8-Фтор-4-{[5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил]метил}-2-метил-6-[3-(метилсульфонил)фенил]-1,4-бензоксазин-3-он

Соединение примера 54 (0,09 г, 0,19 ммоль), 2-метоксипиридин-5-илбороновую кислоту (0,06 г, 0,38 ммоль), 1,1'-бис(ди-трет-  
25 бутилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (0,013 г, 0,019 ммоль) и фторид калия (0,022 г, 0,38 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл, 38,7 ммоль) и нагревали микроволновым излучением при 110°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc (25 мл) и водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (25 мл). Органический слой промывали водой (10 мл) и сушили (устройство для  
30 разделения фаз), затем выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (0,075 г, 65%) в виде почти белого порошкообразного вещества.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,00 (m,

1H), 7,92 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,68 (dd, 1H, J 8,5, 0,6 Гц), 5,28 (d, 1H, J 15,9 Гц), 4,92 (d, 1H, J 15,9 Гц), 4,68 (1H, q, J 6,5 Гц), 3,83 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,38 (d, 3H, J 6,7 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 552, ВУ 2,22 мин.

5           Пример 57

(2R)-4-{[1,3-Диметил-5-(6-оксо-1H-пиридин-3-ил)пиразол-4-ил]метил}-8-фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфонил)фенил]-1,4-бензоксазин-3-он

Соединение примера 56 (0,055 г, 0,089 ммоль) нагревали с пиридингидрохлоридом (1,0 г, 8,5 ммоль) в виде расплава при 145°C в течение 10 30 мин. После охлаждения остаток подвергали распределению между EtOAc и водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органические слои промывали водным раствором хлорида аммония и сушили (устройство для разделения фаз). Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-20% MeOH:EtOAc) и получали 15 искомое соединение (25 мг, 52%) в виде белого порошкообразного вещества. δ<sub>H</sub> (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 11,83 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,73 (t, 1H, J 7,8 Гц), 7,41 (dd, 1H, J 11,3, 1,7 Гц), 7,27 (d, 1H, J 0,5 Гц), 7,08 (dd, 1H, J 9,4, 2,5 Гц), 6,93 (s, 1H), 6,16 (d, 1H, J 9,4 Гц), 5,29 (d, 1H, J 16,0 Гц), 4,93 (d, 1H, J 15,9 Гц), 4,76 (q, 1H, J 6,7 Гц), 3,47 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,44 (d, 3H, J 6,7 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 537, ВУ 1,67 мин.

20           Пример 58

(2R)-8-Фтор-4-[(7-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метил]-2-метил-6-[3-(метилсульфонил)фенил]-1,4-бензоксазин-3-он

К дегазированному раствору соединения примера 53 (0,03 г, 0,05 ммоль) и формиата аммония (0,5 г, 7,93 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли палладий на 25 древесном угле (10 мас.%, 0,005 г, 0,047 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем фильтровали через целит и выпаривали в вакууме. Остаток переносили в EtOAc и промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×50 мл). Органическую фракцию сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали в вакууме и получали 30 искомое соединение (19 мг, 73%) в виде почти белого твердого вещества. δ<sub>H</sub> (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,37 (dd, 1H, J 7,4, 5,9 Гц), 8,17 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H, J 7,8, 7,8 Гц), 7,49 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H, J 9,9, 2,5 Гц), 7,04 (td, 1H, J 7,6, 2,7

Гц), 5,78 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,02 (q, 1H, J 6,6 Гц), 3,30 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,57 (d, 3H, J 6,7 Гц). ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 498, ВУ 2,08 мин.

Пример 59

7-Фтор-3-((2R)-8-фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфонил)фенил]-3-оксо-1,4-бензоксазин-4-ил}метил)-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбонитрил

Соединение примера 53 (0,1 г, 0,17 ммоль) с цианидом меди(I) (0,3470 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (2,5 мл) нагревали микроволновым излучением при 200°C в течение 1 ч, затем при 210°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой и рассолом, затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (10 мг, 11%) в виде лиофилизированного белого порошкообразного вещества. δ<sub>H</sub> (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 9,32 (d, 1H, J 6,4 Гц), 8,11 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H, J 7,8, 7,8 Гц), 7,64 (d, 1H, J 10,4 Гц), 7,53 (m, 2H), 5,72 (m, 2H), 5,03 (q, 1H, J 6,7 Гц), 3,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, J 6,7 Гц). ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 523, ВУ 2,25 мин.

Пример 60

3-((2R)-8-Фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфанил)фенил]-3-оксо-1,4-бензоксазин-4-ил}метил)-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбонитрил

К раствору промежуточного продукта 125 (2,0 г, 4,2 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 3-(метилтио)фенилбороновую кислоту (1,2 г, 6,8 ммоль), затем Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (856 мг, 8,4 ммоль), растворенный в воде (1 мл). Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорида с ДХМ (0,048 г, 0,059 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 5 ч. После охлаждения реакцию смесь подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и водой (25 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×25 мл) и сушили (устройство для разделения фаз), затем выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиентный режим: 10-100% EtOAc:ДХМ) и получали искомое соединение (1,05 г). ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 473, ВУ 2,44 мин.

Пример 61

3-((2R)-8-Фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфинил)фенил]-3-оксо-1,4-бензоксазин-4-ил}метил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил

Соединение примера 60 (1,05 г, 2,22 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и охлаждали в бане со льдом. К смеси добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (498 мг, 2,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли дополнительную аликвоту 3-хлорпероксибензойной кислоты (150 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (20 мл), затем промывали водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( $2 \times 50$  мл) и водой (50 мл). Органический слой сушили путем пропускания через устройство для разделения фаз, затем выпаривали в вакууме и получали искомое соединение (1,1 г, 91%). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 489, ВУ 2,11 мин.

Примеры 62 и 63

3-((2R)-8-Фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-3-оксо-1,4-бензоксазин-4-ил}метил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил (изомеры А и В)

К соединению примера 61 (1,1 г, 2,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2,2,2-трифторацетамид (510 мг, 4,5 ммоль) и оксид магния (370 мг, 9,0 ммоль), затем димер ацетата родия(II) (100 мг, 0,23 ммоль). К полученной розовой суспензии добавляли йодбензол-1,1-диацетат (1,1 г, 3,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 7 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме. Оранжевый остаток обрабатывали с помощью MeOH (5 мл) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 мг) и перемешивали в течение 45 мин. Растворитель удаляли в вакууме и остаток переносили в ДХМ (20 мл), затем фильтровали через целит, промывали водой и сушили с использованием устройства для разделения фаз. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали смесь диастереоизомеров (39 мг, 4%) в виде белого порошкообразного вещества. ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 505, ВУ 1,68 мин. Диастереоизомеры разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: 100% MeOH + 0,1% диэтиламин; неподвижная фаза: Chiralcel OD-H) и получали отдельные искомые соединения.

Изомер А (пример 62):  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 9,24 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H, J 7,8, 1,5 Гц), 7,81 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H, J 9,3, 0,8 Гц), 7,49 (m,

3H), 5,75 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,15 (d, 3H, J 0,8 Гц), 2,30 (s, 3H), 1,56 (d, 3H, J 6,7 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 505, ВУ 1,68 мин.

Изомер В (пример 63):  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,24 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H, J 9,3, 0,7 Гц), 7,48 (m, 3H), 5,75 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,14 (d, 3H, J 0,8 Гц), 2,30 (s, 3H), 1,56 (d, 3H, J 6,7 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 505, ВУ 1,68 мин.

Пример 64

3-[(8-Фтор-6-{3-[(имино)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанил]фенил}-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-4-ил)метил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил

Раствор ДИАД (82,09 мкл, 0,42 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота при КТ в течение 2 мин медленно добавляли к раствору промежуточного продукта 99 (131,2 мг, 0,28 ммоль), промежуточного продукта 24 (92%, 84,64 мг, 0,42 ммоль) и трифенилфосфина (109,1 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (5,6 мл).

Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 18,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% EtOAc в гептане, затем с использованием градиентного режима 0-10% MeOH в ДХМ. Выделенное вещество растворяли в MeOH (10 мл), затем добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (176,35 мг, 1,66 ммоль) и полученную суспензию перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% EtOAc в гептане, затем с использованием градиентного режима 0-10% MeOH в ДХМ и получали искомое соединение (46 мг, 33%) в виде белого твердого вещества.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,67 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J 9,1 Гц, 1H), 7,52-7,42 (m, 3H), 5,75 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 490, ВУ 2,19 мин (98%).

Пример 65

3-{[(2R)-6-{3-[(Имино)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанил]фенил}-2-метил-3-оксо-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-4-ил]метил}-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-карбонитрил

5 Получали из промежуточных продуктов 24 и 100 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 64. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9,47 (s, 1H), 8,52 (dt, J 3,8, 1,8 Гц, 1H), 8,21-8,19 (m, 1H), 7,98 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,77 (dd, J 8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,68 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,43 (dd, J 9,3, 1,6 Гц, 1H), 5,80-5,73 (m, 2H), 4,99 (q, J 6,7 Гц, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 10 2,34 (d, J 2,2 Гц, 3H), 1,51 (d, J 6,8 Гц, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 487, ВУ 1,96 мин (99%).

Пример 66

(2R)-8-Фтор-4-{[3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил]метил}-6-[3-(метансульфонил)фенил]-2-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

15 Раствор соединения примера 45 (180 мг, 0,348 ммоль) в смеси ТГФ и 6 н. водного раствора HCl состава 1:1 (10 мл) при перемешивании нагревали при 55°C в течение 5 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с 20 помощью препаративной ВЭЖХ при высоком значении pH (методика D) и получали искомое соединение (145 мг, 88%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,05 (t, J 1,7 Гц, 1H), 7,90 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,62 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,09 (dd, J 10,7, 1,9 Гц, 1H), 5,21 (q, J 15,8 Гц, 2H), 4,81 (q, J 6,8 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,68 (d, J 6,8 Гц, 3H). Методика B, 25 ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 474, ВУ 1,68 мин (97%).

Пример 67

(2R)-8-Фтор-4-{[3-(фторметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил]метил}-6-[3-(метансульфонил)фенил]-2-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

30 При перемешивании к суспензии соединения примера 66 (100 мг, 0,211 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) добавляли (диэтиламино)трифторид серы (0,056 мл, 0,422 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Реакционную

смесь нагревали до КТ. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика D) и получали искомое соединение (55 мг, 55%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,06 (t, J 1,6 Гц, 1H), 7,99 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,91 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,74 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,46 (dd, J 11,4, 1,8 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,20 (m, 4H), 4,93 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,66 (d, J 1,8 Гц, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,53 (d, J 6,7 Гц, 3H). Колонка: Chiralcel OD-H, 25 см; подвижная фаза: 35% ИПС:65% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; УФ при 215 нм; длительность: 10 мин, ЭИ 99%.  
10 Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 476, ВУ 3,78 мин (100%).

#### Пример 68

(2R)-8-Фтор-6-[4-(метансульфонил)-1H-индазол-6-ил]-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

К раствору промежуточного продукта 150 (34,34 мг, 0,08 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (3 мл) добавляли промежуточный продукт 172 (24,6 мг, 0,08 ммоль) и 2М водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,12 мл). Смесь дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 5 мин, затем добавляли X-Phos (7,63 мг, 0,02 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,66 мг, 4 мкмоль). Смесь дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 5 мин, затем нагревали в герметизированной пробирке при перемешивании при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, затем добавляли EtOAc (20 мл) и воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл) и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>; градиентный режим: 0-10% MeOH/ДХМ) и с помощью препаративной ВЭЖХ (методика А) и получали искомое соединение (5 мг, 11%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 13,90 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,51 (d, J 10,6 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,22 (d, J 15,7 Гц, 1H), 5,05-4,95 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,55 (d, J 6,7 Гц, 3H). Колонка: Chiralpak AD-H, 25 см; подвижная фаза: 40% EtOH:60% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; УФ при 254 нм; длительность: 5 мин; ЭИ 99%. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 498,1, ВУ 2,68 мин (98%).  
25  
30

Пример 69

7-{(2R)-4-[(2,4-Диметилпиридин-3-ил)метил]-2-метил-3-оксо-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил}-1,2-дигидрофталазин-1-он

К дегазированной азотом смеси промежуточного продукта 163 (139 мг, 0,38 ммоль), промежуточного продукта 104 (127 мг, 0,37 ммоль) и 2M водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,57 мл) в 1,4-диоксане (5,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (14 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь дополнительно дегазировали с помощью N<sub>2</sub> и нагревали при 100°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл). Добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и смесь обрабатывали ультразвуком. Твердые вещества удаляли фильтрованием через кизельгур и остаток промывали 1,4-диоксаном (2×10 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Добавляли EtOAc (30 мл) и воду (10 мл) и смесь обрабатывали ультразвуком. Твердые вещества удаляли фильтрованием и остаток промывали с помощью EtOAc (2×5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×5 мл) и объединенные органические слои промывали рассолом (2×5 мл), затем сушили (MgSO<sub>4</sub>). Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>; градиентный режим: 1-10% MeOH в ДХМ) и получали искомое соединение (25 мг, 15%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 12,71 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (dd, J 8,3, 1,8 Гц, 1H), 8,15 (d, J 4,9 Гц, 1H), 7,99 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,80 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,59 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,05 (d, J 5,0 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,97 (q, J 6,7 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,50 (d, J 6,8 Гц, 3H). Колонка: Chiralpak AD-H, 25 см; подвижная фаза: 50:50 EtOH:MeOH; скорость потока: 1 мл/мин; УФ при 254 нм; длительность 24,38 мин; ЭИ 88%. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 428, ВУ 1,71 мин (98%).

Пример 70

7-{4-[(2,4-Диметилпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил}-1,2-дигидрофталазин-1-он

Получали из промежуточных продуктов 102 и 163 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 12,71 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (dd, J 8,3, 1,6 Гц, 1H), 8,15 (d, J 4,9 Гц, 1H), 7,99 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,79 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J 8,2 Гц, 1H),

7,05 (d, J 4,9 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 414, ВУ 1,53 мин (98%).

Пример 71

(2R)-8-Фтор-2-метил-6-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил)-4-[(1,3,5-  
5 триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 135 и 163 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 12,74 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (dd, J 8,2, 2,0 Гц, 1H), 8,03 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,50 (dd, J 11,4, 1,8 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,22 (d, J 15,9 Гц, 1H),  
10 5,05-4,95 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,55 (d, J 6,7 Гц, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 448, ВУ 3,60 мин (98%).

Пример 72

(2R)-4-[(3,5-Диметилпиридазин-4-ил)метил]-8-фтор-2-метил-6-(4-оксо-3,4-  
дигидрофталазин-6-ил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 116 и 163 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 12,72 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,36 (d, J 1,8 Гц, 1H), 8,18 (dd, J  
8,3, 1,9 Гц, 1H), 8,01 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,57 (dd, J 11,3, 1,7 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H),  
5,40 (d, J 16,0 Гц, 1H), 5,30 (d, J 16,0 Гц, 1H), 4,95 (q, J 6,7 Гц, 1H), 2,59 (s, 3H),  
20 2,32 (s, 3H), 1,49 (d, J 6,7 Гц, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 446, ВУ 2,32 мин (98%).

Пример 73

7-{(2R)-2-Метил-4-[(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метил]-3-оксо-  
2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил}-1,2-дигидрофталазин-1-он

Получали из промежуточных продуктов 110А и 163 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (250 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 12,74 (s, 1H), 8,82 (d, J 1,6 Гц, 1H), 8,62 (d, J 7,0 Гц, 1H), 8,53 (dd, J  
8,3, 1,9 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,01 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,86 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,58 (d, J  
8,3 Гц, 1H), 7,38 (d, J 9,0 Гц, 1H), 7,20-7,02 (m, 1H), 6,72 (td, J 6,8, 1,2 Гц, 1H),  
30 5,74 (s, 2H), 4,98 (q, J 6,8 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,50 (d, J 6,7 Гц, 3H). Хиральный анализ, НЖХ-МС: МН+ m/z 453, ВУ 2,93 мин. Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 453, ВУ 2,86 мин (100%).

Пример 74

3-{2-Метил-4-[(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2Н,3Н,4Н-пиридо-[3,2-б][1,4]оксазин-6-ил}бензамид

Получали из промежуточного продукта 110 и (3-карбамоилфенил)бороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,64 (d, J 6,91 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (d, J 7,82 Гц, 1H), 7,92 (d, J 7,76 Гц, 1H), 7,71 (d, J 8,24 Гц, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (d, J 8,97 Гц, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,69 (t, J 6,79 Гц, 1H), 5,75 (d, J 2,50 Гц, 2H), 4,96 (q, J 6,71 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,50 (d, J 6,74 Гц, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 428, ВУ 2,80 мин (100%).

Пример 75

3-{4-[(2,4-Диметилпиридин-3-ил)метил]-3-оксоспиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил}бензамид

Получали из промежуточного продукта 140 и (3-карбамоилфенил)бороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,29 (d, 1H, J 5,0 Гц), 7,98 (d, 1H, J 7,3 Гц), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (d, 1H, J 8,3 Гц), 6,98 (d, 1H, J 4,9 Гц), 6,94 (d, 1H, J 8,3 Гц), 6,78 (d, 1H, J 1,4 Гц), 5,79 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,29 (m, 2H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 414, ВУ 1,85 мин (методика 2).

Пример 76

3-{4-[(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)метил]-2-фтор-2-метил-3-оксопиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-ил}бензамид

Получали из промежуточного продукта 129 и (3-карбамоилфенил)бороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,51 (t, 1H, J 1,7 Гц), 8,16 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 5,36 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,98 (d, 3H, J 18,7 Гц). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 411, ВУ 2,09 мин (методика 2).

Пример 77

3-[(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)метил]-5-(3-метоксифенил)-1а,7b-дигидро-1Н-циклопропа[с]хинолин-2-он

Получали из промежуточного продукта 142 и 3-метоксифенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,45 (d, 1H, J 7,8 Гц), 7,35 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H, J 7,8, 1,6 Гц), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 3H), 5,22 (d, 1H, J 16,2 Гц), 4,86 (d, 1H, J 16,1 Гц), 3,88 (s, 3H), 2,63 (td, 1H, J 8,0, 5,1 Гц), 2,44 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,69 (m, 1H), 0,66 (q, 1H, J 4,8 Гц). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 375, ВУ 2,41 мин (методика 2).

Пример 78

3-{(2R)-2-Метил-4-[(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-ил}бензол-1-сульфонамид

Получали из промежуточных продуктов 110А и 165 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8,60 (d, J 6,9 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,87 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,69 (t, J 8,2 Гц, 1H), 7,66 (d, J 15,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,51 (br s, 2H), 7,40 (d, J 9,0 Гц, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,78-6,69 (m, 1H), 5,83-5,66 (m, 2H), 4,98 (q, J 6,7 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,51 (d, J 6,7 Гц, 3H). Хиральный анализ, НЖХ-МС: МН+ m/z 464, ВУ 4,93 мин. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 464, ВУ 2,86 мин (95%).

Пример 79

3-{6-Оксо-5-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-ил}бензамид

Получали из промежуточного продукта 75 и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8,42 (d, J 1,8 Гц, 1H), 8,12-8,00 (m, 2H), 7,92-7,82 (m, 1H), 7,77 (dt, J 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,45 (d, J 18,1 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,01 (dd, J 8,7, 6,2 Гц, 2H), 2,77 (dd, J 8,7, 6,2 Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 390, ВУ 1,62 мин (97%).

Пример 80

7-[3-(Метилсульфонил)фенил]-1-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-2(1Н)-он

5 Получали из промежуточного продукта 75 и 2-[3-(метилсульфонил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,49 (d, J 1,8 Гц, 1H), 8,08 (d, J 1,8 Гц, 1H), 8,03 (dt, J 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,97 (dt, J 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,79 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J 2,1 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,06 (dd, J 8,6, 6,3 Гц, 2H), 2,81 (dd, J 8,7, 6,3 Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).  
10 ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 425, ВУ 1,66 мин (99%).

Пример 81

7-(1-Оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-2(1Н)-он

15 Получали из промежуточного продукта 75 и 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-она по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,37 (d, J 2,4 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,56 (d, J 7,4 Гц, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (d, J 6,7 Гц, 2H), 3,17 (t, J 7,7 Гц, 2H), 3,06 (t, J 6,7 Гц, 2H), 2,87 (t, J 7,9 Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 416, ВУ 1,69 мин (100%).  
20

Пример 82

7-(3-Метоксифенил)-1-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-2(1Н)-он

25 Получали из промежуточного продукта 75 и 2-(3-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,40 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,54 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,41 (t, J 7,9 Гц, 1H), 7,30-7,07 (m, 2H), 6,99 (dd, J 8,2, 2,5 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,02 (dd, J 8,6, 6,3 Гц, 2H), 2,79 (dd, J 8,6, 6,2 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 377, ВУ 1,89 мин (100%).  
30

Пример 83

3-{7-Метил-6-оксо-5-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-7,8-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил}бензамид

Получали из промежуточного продукта 76 и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,57-8,32 (m, 2H), 8,19-8,00 (m, 1H), 7,91 (dt, J 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,80 (dt, J 8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,70-7,31 (m, 2H), 5,25 (d, J 15,8 Гц, 1H), 4,91 (d, J 15,8 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,12 (q, J 11,6 Гц, 2H), 2,96-2,73 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,23 (d, J 5,8 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 404, ВУ 1,61 мин (99%).

Пример 84

3-Метил-7-[3-(метилсульфонил)фенил]-1-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

Получали из промежуточного продукта 76 и 2-[3-(метилсульфонил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,36 (d, J 1,9 Гц, 1H), 8,06-7,84 (m, 2H), 7,83-7,53 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 5,23 (d, J 15,9 Гц, 1H), 4,90 (d, J 15,8 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,26 (dd, J 15,5, 5,2 Гц, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,03-2,76 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,37 (d, J 6,6 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 439, ВУ 1,89 мин (96%).

Пример 85

3-Метил-7-(1-оксо-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-7-ил)-1-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

Получали из промежуточного продукта 76 и 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,39 (d, J 1,8 Гц, 1H), 8,05 (t, J 2,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,76 (dd, J 7,8, 2,1 Гц, 1H), 7,45 (d, J 7,7 Гц, 2H), 5,24 (d, J 15,8 Гц, 1H), 4,90 (d, J 15,8 Гц, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,41 (td, J 6,3, 2,5 Гц, 2H), 3,11 (t, J 10,8 Гц, 1H), 2,96 (t, J 6,6 Гц, 2H), 2,84 (qtd, J 10,2, 9,1, 5,1 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,23 (d, J 5,6 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 430, ВУ 1,73 мин (97%).

Пример 86

7-(3-Метоксифенил)-3-метил-1-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

Получали из промежуточного продукта 76 и 2-(3-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,51-8,25 (m, 1H), 7,54 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,41 (t, J 7,9 Гц, 1H), 7,26-7,11 (m, 2H), 6,99 (dd, J 8,3, 2,5 Гц, 1H), 5,24 (d, J 15,8 Гц, 1H), 4,92 (d, J 15,8 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,24-2,96 (m, 2H), 2,97-2,66 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,22 (d, J 5,8 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 391, ВУ 2,15 мин (98%).

Пример 87

3-Метил-7-(пиридин-3-ил)-1-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

Получали из промежуточного продукта 76 и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,88 (d, J 2,3 Гц, 1H), 8,62 (dd, J 4,9, 1,5 Гц, 1H), 8,47 (d, J 1,8 Гц, 1H), 8,08 (dt, J 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,54 (dd, J 7,9, 4,8 Гц, 1H), 5,25 (d, J 15,8 Гц, 1H), 4,91 (d, J 15,8 Гц, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,22-2,97 (m, 1H), 2,94-2,73 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,22 (d, J 5,9 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 362, ВУ 1,69 мин (100%).

Пример 88

7-(Пиридин-3-ил)-1-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

Получали из промежуточного продукта 75 и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,92 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,02 (dd, J 8,6, 6,3 Гц, 2H), 2,79 (dd, J 8,6, 6,2 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 348, ВУ 1,54 мин (98%).

Пример 89

7-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-метил-1-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

Получали из промежуточного продукта 76 и (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,48 (d, J 2,5 Гц, 1H), 8,41 (d, J 1,8 Гц, 1H), 8,01 (dd, J 8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J 1,9 Гц, 1H), 6,97 (d, J 8,7 Гц, 1H), 5,24 (d, J 15,8 Гц, 1H), 4,90 (d, J 15,8 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,08 (t, J 10,8 Гц, 1H), 2,93-2,65 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,21 (d, J 6,1 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 392, ВУ 1,98 мин (97%).

Пример 90

3-{7-Оксо-8-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил}бензамид

Получали из промежуточного продукта 74 и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69. ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 390,2, ВУ 1,88 мин (96%).

Пример 91

7-[3-(Метилсульфонил)фенил]-1-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-он

Получали из промежуточного продукта 74 и 2-[3-(метилсульфонил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,51 (t, J 1,8 Гц, 1H), 8,27 (dt, J 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,98 (ddd, J 7,9, 1,9, 1,1 Гц, 1H), 7,68 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,43 (d, J 7,6 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,89 (dd, J 8,7, 6,1 Гц, 2H), 2,73 (dd, J 8,7, 6,0 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 425,2, ВУ 2,01 мин (96%).

Пример 92

7-(1-Оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-он

Получали из промежуточного продукта 74 и 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она по методике,

аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,49 (d, J 2,0 Гц, 1H), 8,13 (dd, J 7,9, 2,0 Гц, 1H), 8,02 (t, J 2,7 Гц, 1H), 7,72 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,0 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,41 (td, J 6,6, 2,8 Гц, 2H), 2,96 (t, J 6,5 Гц, 2H), 2,85 (dd, J 8,6, 6,1 Гц, 2H), 2,69-2,63 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,93 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 416,3, ВУ 1,81 мин (99%).

Пример 93

7-(3-Метоксифенил)-1-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-он

10 Получали из промежуточного продукта 74 и 2-(3-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,70 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,64-7,50 (m, 3H), 7,39 (t, J 8,0 Гц, 1H), 7,05-6,94 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,84 (t, J 7,0 Гц, 2H), 2,65 (t, J 7,2 Гц, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 377,2, ВУ 2,23 мин (97%).

Пример 94

7-(Пиридин-3-ил)-1-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-он

20 Получали из промежуточного продукта 74 и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9,16 (d, J 2,3 Гц, 1H), 8,64 (dd, J 4,9, 1,7 Гц, 1H), 8,24 (dt, J 8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,87 (dd, J 8,8, 5,9 Гц, 2H), 2,72 (dd, J 8,7, 5,9 Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 348,2, ВУ 1,80 мин (98%).

Пример 95

7-(6-Метоксипиридин-3-ил)-1-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-он

30 Получали из промежуточного продукта 74 и (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,75 (dd, J 2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,16 (dd, J 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,49 (dt, J 7,7, 0,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J 7,7 Гц, 1H), 6,83 (dd, J 8,6,

0,7 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,84 (dd, J 8,9, 5,8 Гц, 2H), 2,70 (dd, J 8,5, 5,7 Гц, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 378,2, ВУ 2,10 мин (99%).

Пример 96

5 3-{6-Метил-7-оксо-8-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил}бензамид

Получали из промежуточного продукта 77 и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,18 (t, J 1,8 Гц, 1H), 8,12-8,02 (m, 1H), 7,90 (ddd, J 7,8, 1,9, 1,1 Гц, 1H), 7,60-7,48 (m, 2H), 7,37 (d, J 7,6 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,25 (d, J 8,2 Гц, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,01-2,88 (m, 1H), 2,80-2,56 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,30 (d, J 6,4 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 404,3, ВУ 1,86 мин (100%).

Пример 97

15 3-Метил-7-[3-(метилсульфонил)фенил]-1-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-он

Получали из промежуточного продукта 77 и 2-[3-(метилсульфонил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,52 (t, J 1,8 Гц, 1H), 8,27 (ddd, J 8,0, 1,8, 1,1 Гц, 1H), 7,98 (ddd, J 7,9, 1,9, 1,1 Гц, 1H), 7,67 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J 7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (d, J 7,6 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,75-2,58 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,30 (d, J 6,4 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 439,2, ВУ 2,03 мин (99%).

Пример 98

25 3-Метил-7-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-он

Получали из промежуточного продукта 77 и 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,60 (d, J 2,0 Гц, 1H), 8,18 (dd, J 7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,51 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J 8,0 Гц, 1H), 5,32 (d, J 2,8 Гц, 2H), 3,70-3,54 (m, 5H), 3,08 (q, J 7,6, 6,6 Гц, 2H), 2,91 (dd, J 14,1, 4,3 Гц, 1H), 2,80-2,46 (m, 2H), 2,21

(s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,28 (d, J 6,4 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 430,3, ВУ 1,95 мин (98%).

Пример 99

7-(3-Метоксифенил)-3-метил-1-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-  
5 3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1Н)-он

Получали из промежуточного продукта 77 и 2-(3-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,70 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,65-7,52 (m, 2H), 7,40 (t, J 7,9 Гц, 1H), 7,00 (dd, J 8,3, 2,6 Гц, 1H), 5,17 (d, J 9,1  
10 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,95 (dd, J 14,9, 4,9 Гц, 2H), 2,80-2,55 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,17 (d, J 6,5 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 391,2, ВУ 2,49 мин (99%).

Пример 100

3-Метил-7-(пиридин-3-ил)-1-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-  
15 дигидро-1,8-нафтиридин-2(1Н)-он

Получали из промежуточного продукта 77 и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9,16 (d, J 3,0 Гц, 1H), 8,73-8,53 (m, 1H), 8,25 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,54 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,46-7,31 (m, 2H),  
20 5,29 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 1H), 2,77-2,54 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,29 (d, J 6,3 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 362,3, ВУ 1,88 мин (98%).

Пример 101

7-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-метил-1-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1Н)-он  
25

Получали из промежуточного продукта 77 и (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 8,79 (m, 1H), 8,32 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,13 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,81-2,60 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,20 (d, 3H). ЖХМС  
30 (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 392,2, ВУ 1,20 мин (98%).

Пример 102

7-Фтор-5-(2-фтор-4-метоксифенил)-3-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3Н)-он

Получали из промежуточного продукта 78 и (2-фтор-4-метоксифенил)бороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 7,26 (ddd, J 8,3, 6,6, 1,3 Гц, 1Н), 7,04 (dd, J 11,4, 1,8 Гц, 1Н), 6,89 (dt, J 11,4, 1,8 Гц, 1Н), 6,76 (ddd, J 8,6, 6,7, 1,9 Гц, 2Н), 4,86 (s, 2Н), 3,80 (s, 3Н), 3,70 (s, 3Н), 2,30 (s, 3Н), 2,20 (s, 3Н). ЖХМС (ЭР+) (М+Н)<sup>+</sup> 400,2, ВУ 2,48 мин (100%).

10 Пример 103

7-Фтор-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3Н)-он

Получали из промежуточного продукта 78 и (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 8,31 (d, J 2,6 Гц, 1Н), 7,87 (dd, J 8,8, 2,5 Гц, 1Н), 7,22 (d, J 11,3 Гц, 1Н), 7,05 (s, 1Н), 6,89 (d, J 8,7 Гц, 1Н), 4,93 (s, 2Н), 3,95 (s, 3Н), 3,69 (s, 3Н), 2,34 (s, 3Н), 2,22 (s, 3Н). ЖХМС (ЭР+) (М+Н)<sup>+</sup> 383,2, ВУ 2,27 мин (97%).

Пример 104

20 7-Фтор-5-(1Н-индол-4-ил)-3-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3Н)-он

Получали из промежуточного продукта 78 и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 11,35 (s, 1Н), 7,50-7,40 (m, 2Н), 7,18 (t, J 7,7 Гц, 1Н), 7,17-7,07 (m, 3Н), 6,34 (s, 1Н), 4,90 (s, 2Н), 3,63 (s, 3Н), 2,24 (s, 3Н), 2,08 (s, 3Н). ЖХМС (ЭР+) (М+Н)<sup>+</sup> 391,2, ВУ 2,32 мин (99%).

Пример 105

30 7-Фтор-5-(пиридин-3-ил)-3-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3Н)-он

Получали из промежуточного продукта 78 и пиридин-3-бороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$

(400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 8,76 (s, 1H), 8,56 (d, J 4,8 Гц, 1H), 8,05 (dd, J 8,0, 2,2 Гц, 1H), 7,67-7,42 (m, 1H), 7,33 (d, J 11,1 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,95 (d, J 1,5 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 353,1, ВУ 1,96 мин (99%).

Пример 106

5 5-[3-(Дифторметокси)фенил]-7-фтор-3-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3H)-он

Получали из промежуточного продукта 78 и 3-

10 (дифторметокси)фенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69. δ<sub>H</sub> (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 7,49 (t, J 7,9 Гц, 1H), 7,41 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,34-6,67 (m, 5H), 4,93 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 418,2, ВУ 2,71 мин (97%).

Пример 107

трет-Бутил-4-{7-фтор-2-оксо-3-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил}-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

15 Получали из промежуточного продукта 78 и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69. δ<sub>H</sub> (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 7,05 (d, J 11,8 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 2,46 (t, J 5,5 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 457,3, ВУ 2,77 мин (98%).

Пример 108

7-Фтор-5-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-3-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3H)-он

25 Получали из промежуточного продукта 78 и 2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-илбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69. δ<sub>H</sub> (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 8,56 (s, 2H), 7,21 (d, J 11,4 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,83 (q, J 4,4, 4,0 Гц, 4H), 3,76 (q, J 4,3 Гц, 4H), 3,69 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 439,2, ВУ 2,30 мин (97%).

Пример 109

7-Фтор-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-3-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3Н)-он

Получали из промежуточного продукта 78 и 6-метоксипиридин-2-бороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 7,76-7,64 (m, 2H), 7,59 (d, J 1,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J 7,7 Гц, 1H), 6,74 (d, J 8,2 Гц, 1H), 4,94 (d, J 1,6 Гц, 2H), 4,00 (d, J 1,6 Гц, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 383,2, ВУ 2,49 мин (98%).

10      Пример 110

7-Фтор-5-(2-метоксипиридин-4-ил)-3-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3Н)-он

Получали из промежуточного продукта 78 и 2-метоксипиридин-4-бороновой кислоты по методике аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 8,22-8,15 (m, 1H), 7,35 (dt, J 11,4, 1,7 Гц, 1H), 7,15 (dd, J 8,1, 2,4 Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,94 (d, J 1,4 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 383,2, ВУ 2,20 мин (98%).

Пример 111

20      5-(3-Ацетилфенил)-7-фтор-3-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3Н)-он

Получали из промежуточного продукта 78 и 3-ацетилфенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 8,12 (d, J 2,1 Гц, 1H), 8,01 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,81 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,60 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J 11,3 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 394,2, ВУ 2,45 мин (98%).

Пример 112

30      7-Фтор-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3Н)-он

Получали из промежуточного продукта 78 и 1-метил-1Н-пиразол-5-илбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения

соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,50 (t, J 1,9 Гц, 1H), 7,14 (d, J 10,7 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 356,2, ВУ 2,16 мин (100%).

Пример 113

5 7-Фтор-5-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]-3-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3H)-он

Получали из промежуточного продукта 78 и [3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]бороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,38 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,63-7,41 (m, 2H), 7,35 (d, J 11,4 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 418,2, ВУ 2,46 мин (99%).

Пример 114

15 7-Фтор-5-[3-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-3-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3H)-он

Получали из промежуточного продукта 78 и [3-(1H-пиразол-5-ил)фенил]бороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,97 (s, 1H), 7,78 (t, J 4,6 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, J 4,4 Гц, 2H), 7,31 (d, J 11,4 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,75 (d, J 2,3 Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 418,2, ВУ 2,29 мин (99%).

Пример 115

25 7-Фтор-5-(2-фторпиридин-3-ил)-3-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3H)-он

Получали из промежуточного продукта 78 и (2-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,21 (dq, J 4,5, 2,5, 2,0 Гц, 1H), 8,04 (ddd, J 9,8, 7,5, 2,1 Гц, 1H), 7,42 (ddt, J 7,6, 4,6, 2,2 Гц, 1H), 7,25 (dd, J 11,4, 2,6 Гц, 1H), 7,09 (q, J 1,9 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 371,1, ВУ 2,22 мин (99%).

Пример 116

7-Фтор-5-(6-фторпиридин-3-ил)-3-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3Н)-он

5 Получали из промежуточного продукта 78 и (6-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 8,40 (d, J 2,6 Гц, 1Н), 8,18-8,07 (m, 1Н), 7,29 (d, J 11,1 Гц, 1Н), 7,21-7,10 (m, 2Н), 4,93 (s, 2Н), 3,69 (s, 3Н), 2,34 (s, 3Н), 2,21 (s, 3Н). ЖХМС (ЭР+) (М+Н)<sup>+</sup> 371,2, ВУ 2,36 мин (99%).

Пример 117

10 7-Фтор-5-(хиолин-8-ил)-3-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3Н)-он

15 Получали из промежуточного продукта 78 и хиолин-8-илбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 8,84 (dd, J 4,2, 2,0 Гц, 1Н), 8,44 (m, 1Н), 7,98 (d, J 8,0 Гц, 1Н), 7,80-7,48 (m, 3Н), 7,23 (d, J 11,2 Гц, 1Н), 7,19 (s, 1Н), 4,91 (s, 2Н), 3,65 (s, 3Н), 2,23 (s, 3Н), 2,19 (s, 3Н). ЖХМС (ЭР+) (М+Н)<sup>+</sup> 403,2, ВУ 2,41 мин (100%).

Пример 118

20 7-Фтор-5-(3-метоксифенил)-3-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3Н)-он

25 Получали из промежуточного продукта 78 и 3-метоксифенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 69.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 7,35 (t, J 8,0 Гц, 1Н), 7,21 (dd, J 11,4, 1,9 Гц, 1Н), 7,09 (d, J 7,6 Гц, 1Н), 7,04 (d, J 3,6 Гц, 2Н), 6,94 (dd, J 8,4, 2,3 Гц, 1Н), 4,92 (s, 2Н), 3,85 (s, 3Н), 3,68 (s, 3Н), 2,33 (s, 3Н), 2,23 (s, 3Н). ЖХМС (ЭР+) (М+Н)<sup>+</sup> 382,2, ВУ 2,62 мин (99%).

Пример 119

3-{(2R)-2-Метил-4-[(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-ил}бензамид

30 Получали из рацемического соединения примера 74 (300 мг) путем разделения энантиомеров с использованием хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка: Chiralcel OD-H, 25 см; подвижная фаза: смесь гептан:EtOH состава

90:10; скорость потока: 18 мл/мин; УФ при 215 нм); получали искомое соединение (147 мг) и соответствующий (S)-изомер (50 мг).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,64 (d, J 6,9 Гц, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,71 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, J 9,0 Гц, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,69 (td, J 6,8, 1,0 Гц, 1H), 5,75 (m, 2H), 4,96 (q, J 6,7 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,51 (d, J 6,7 Гц, 3H). НЖХ-МС: МН+ m/z 428, ВУ 56,65 мин (ЭИ 99%). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 428, ВУ 2,75 мин (100%).

Пример 120

7-(Пиперидин-3-ил)-1-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2-он

К раствору соединения примера 94 (1,6 г, 0,045 моля) в EtOH (25 мл) и 1 н. растворе HCl (16 мл) добавляли PtO<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при давлении, равном 60 фунт-сила/дюйм<sup>2</sup>, при температуре окружающей среды в течение 8 ч, затем фильтровали через целит. Органический слой концентрировали и неочищенный остаток растворяли в ДХМ (25 мл), затем значение pH устанавливали равным 7 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния: 100-200 меш; 2% MeOH в ДХМ) и получали искомое соединение (1,2 г, 75%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,42 (dd, J 7,5, 1,1 Гц, 1H), 6,82 (d, J 7,5 Гц, 1H), 5,13 (d, J 1,3 Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,56-3,42 (m, 1H), 3,39-3,27 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,83 (t, J 7,6 Гц, 2H), 2,67 (td, J 7,6, 7,0, 2,4 Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (t, J 12,8 Гц, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 354,4, ВУ 1,39 мин (91%).

Пример 121

3-{7-Оксо-8-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил}пиперидин-1-карбоксамид

К раствору соединения примера 120 (0,2 г, 0,00054 моля) в AcOH (3 мл), выдерживаемому при 0°C, добавляли KOCN (0,883 г, 0,01 моля). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем растворяли в EtOAc (15 мл). Значение pH устанавливали равным 7 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали. Неочищенный остаток

очищали с помощью препаративной ТСХ (тонкослойная хроматография) (100% EtOAc) и получали искомое соединение (5,9 мг, 32%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,55 (d, J 7,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J 7,5 Гц, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,00 (dd, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,68 (t, J 11,7 Гц, 2H), 2,60 (dd, J 8,7, 6,0 Гц, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,91 (q, J 7,1, 4,6 Гц, 2H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,53-1,38 (m, 2H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 397, ВУ 1,80 мин (98%).

Пример 122

3-Метил-7-(пиперидин-3-ил)-1-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

10 Получали из соединения примера 87 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 120; получали искомое соединение (52 мг).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,00 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,10 (br s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,19 (s, 1H), 3,00 (m, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,72-2,48 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,95 (d, J 5,9 Гц, 3H).

15 Пример 123

3-{7-Метил-6-оксо-5-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-ил} пиперидин-1-карбоксамид

Получали из соединения примера 122 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 121; получали искомое соединение (18 мг, 8%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 8,05 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,21 (d, J 15,8 Гц, 1H), 4,94 (d, J 15,9 Гц, 1H), 4,02 (t, J 11,0 Гц, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,11 (t, J 10,7 Гц, 1H), 3,00-2,53 (m, 5H), 2,23 (d, J 3,2 Гц, 3H), 2,09 (d, J 2,5 Гц, 3H), 1,95 (d, J 10,8 Гц, 2H), 1,79 (dd, J 10,7, 5,2 Гц, 2H), 1,64 (q, J 12,4 Гц, 2H), 1,27 (d, J 5,8 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 411, ВУ 1,35 мин (97%).

25 Пример 124

7-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-1-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-он

К раствору соединения примера 120 (0,2 г, 0,00056 моля) в ДХМ (3 мл), выдерживаемому при 0°C, добавляли пиридин (0,134 мл, 0,0016 моля), затем ацетилхлорид (0,048 мл, 0,00067 моля). Реакционную смесь перемешивали при 30 КТ в течение 3 ч, затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (34 мг, 15%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )

7,57 (t, J 7,4 Гц, 1H), 6,94 (dd, J 17,0, 7,5 Гц, 1H), 5,06 (d, J 15,0 Гц, 2H), 4,43 (dd, 1H), 3,85 (t, J 15,2 Гц, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,20 (t, J 12,3 Гц, 1H), 3,04 (t, J 13,0 Гц, 1H), 2,78 (t, J 7,4 Гц, 2H), 2,72-2,55 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,071,89 (m, 6H), 1,73 (t, J 11,9 Гц, 1H), 1,52 (d, J 13,0 Гц, 1H), 1,39 (d, J 12,7 Гц, 1H), 1,23 (s, 2H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 396,3, ВУ 1,73 мин (100%).

Пример 125

7-[1-(Метилсульфонил)пиперидин-3-ил]-1-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-он

К раствору соединения примера 120 (0,2 г, 0,00056 моля) в ДХМ (3 мл), выдерживаемому при 0°C, добавляли пиридин (0,134 мл, 0,0016 моля), затем мезилхлорид (0,078 мл, 0,00078 моля). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (36 мг, 15%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,39 (d, J 7,6 Гц, 1H), 6,82 (d, J 7,4 Гц, 1H), 5,18 (q, J 14,6 Гц, 2H), 4,01-3,74 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,97 (d, J 10,7 Гц, 1H), 2,81 (d, J 13,2 Гц, 5H), 2,67 (q, J 8,2, 7,4 Гц, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,91 (d, 1H), 1,72 (dt, 4H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 432,3, ВУ 1,90 мин (98%).

Пример 126

3-{6-Метил-7-оксо-8-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5,6-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил}пиперидин-1-карбоксамид

Получали из соединения примера 100 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 120, затем описанной для получения соединения примера 121; получали искомое соединение (30 мг, 18%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 7,53 (d, J 7,5 Гц, 1H), 6,94 (d, J 7,6 Гц, 1H), 5,35-5,05 (m, 2H), 4,08 (dd, J 63,1, 11,9 Гц, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,14-2,73 (m, 3H), 2,73-2,48 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,13-1,94 (m, 5H), 1,78 (t, J 12,4 Гц, 2H), 1,63 (t, J 13,3 Гц, 1H), 1,21 (dd, J 6,3, 2,0 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 411,3, ВУ 1,68 мин (99%).

Пример 127

7-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-3-метил-1-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-он

Получали из соединения примера 100 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 120, затем описанной для получения

соединения примера 124; получали искомое соединение (8 мг). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 410,3, ВУ 2,05 мин (96%).

Пример 128

3-Метил-7-[1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил]-1-[(1,3,5-триметил-1Н-  
5 пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1Н)-он

Получали из соединения примера 100 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 120, затем описанной для получения соединения примера 125; получали искомое соединение (25%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,38 (d, J 7,4 Гц, 1H), 6,94-6,68 (m, 1H), 5,36-4,97 (m, 2H), 4,08-3,75 (m, 2H), 3,65 (d, J 2,0 Гц, 3H), 3,07-2,92 (m, 1H), 2,91-2,74 (m, 4H), 2,74-2,45 (m, 4H), 2,25 (d, J 5,9 Гц, 4H), 2,06 (d, J 6,7 Гц, 4H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,25 (dd, J 6,5, 3,5 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 446,3, ВУ 2,00 мин (97%).

Пример 129

6-{2-Метил-3-оксо-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-  
15 пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил}-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксид

К раствору промежуточного продукта 144 (250 мг, 0,57 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 6-бром-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксид (162 мг, 0,63 ммоль) и 2М водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,85 мл) и смесь дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 5 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (23,27 мг, 0,03 ммоль) и смесь дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 5 мин, затем нагревали в герметизированной пробирке при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения добавляли EtOAc (20 мл) и воду (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл) и объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика D) и получали искомое соединение (145 мг, 55%) в виде светло-коричневого твердого вещества.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,35 (s, 1H), 8,34 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,67 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,54 (d, J 8,2 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,93 (q, J 6,7 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,51 (d, J 6,7 Гц, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: M+H<sup>+</sup> m/z 454,3, ВУ 2,56 мин (98%).

Пример 130

6-{4-[(2,4-Диметилпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-  
b][1,4]оксазин-6-ил}-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксид

5 Получали из промежуточного продукта 146 и 6-бром-2,3-дигидро-1,2-  
бензотиазол-1,1-диоксида по методике, аналогичной описанной для получения  
соединения примера 129.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,15 (d, J 4,9 Гц, 1H), 8,09 (dd,  
J 6,2, 1,8 Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,61 (d, J 8,6 Гц, 1H), 7,54 (d,  
J 8,2 Гц, 1H), 7,06 (d, J 5,0 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 2,44 (s,  
3H), 2,35 (s, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 437,1, ВУ 2,98 мин (99%).

10 Пример 131

6-{2-Метил-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-  
b][1,4]оксазин-6-ил}-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксид

15 Получали из промежуточных продуктов 146 и 164 по методике,  
аналогичной описанной для получения соединения примера 129.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  
ДМСО- $d_6$ ) 8,16-8,10 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,57 (dd, J 8,2, 4,1  
Гц, 2H), 7,39 (d, J 7,0 Гц, 1H), 7,10 (dd, J 7,8, 4,8 Гц, 1H), 5,36 (d, J 15,8 Гц, 1H),  
5,30 (d, J 15,8 Гц, 1H), 5,12 (q, J 6,7 Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,58 (d, J  
6,8 Гц, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 437,1, ВУ 1,69 мин (98%).

Пример 132

20 6-{8-Фтор-3-оксо-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-  
2Н-1,4-бензоксазин-6-ил}-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксид

25 Получали из промежуточного продукта 145 и 6-бром-2,3-дигидро-1,2-  
бензотиазол-1,1-диоксида по методике, аналогичной описанной для получения  
соединения примера 129.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,03 (d, J 1,2 Гц, 1H), 7,94 (dd,  
J 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,47 (dd, J 11,5, 1,8 Гц, 1H),  
7,26 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,99  
(s, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 457, ВУ 2,52 мин (98%).

Пример 133

30 8-Фтор-6-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидротиазоло[4,5-с]азепин-2-ил)-4-[(1,3,5-  
триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 145 и 167 по методике,  
аналогичной описанной для получения соединения примера 129.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,

$\text{CDCl}_3$ ) 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, J 10,4, 1,8 Гц), 6,52-6,46 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,18 (t, 2H, J 7,1 Гц), 2,37 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 5H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 456, ВУ 1,66 мин (методика 2).

Пример 134

5 8-Фтор-6-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-2-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 145 и 2-бром-6,7-дигидро-5H-бензотиофен-4-она по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 129. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 440, ВУ 3,97 мин (98%).

10

Пример 135

8-Фтор-6-(4-оксо-3H-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 145 и 6-бром-3H-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-она по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 129. ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 423, ВУ 1,21 мин (методика 3).

15

Пример 136

(2R)-8-Фтор-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

20

Получали из промежуточных продуктов 150 и 168 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 129.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,83 (d, J 1,9 Гц, 1H), 8,41-8,36 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,55 (dd, J 11,4, 1,7 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,25 (d, J 15,8 Гц, 1H), 5,02 (d, J 15,7 Гц, 1H), 4,97 (q, J 6,7 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,55 (d, J 6,7 Гц, 3H). Колонка: Chiralpak AS-H, 25 см; подвижная фаза: 15% EtOH:85% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; УФ при 215 нм; длительность: 6 мин. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 435,2, ВУ 2,72 мин (100%).

25

Пример 137

(2R)-8-Фтор-2-метил-6-(2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

30

Получали из промежуточных продуктов 150 и 169 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 129.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,

ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,79 (d, J 2,0 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,31-8,23 (m, 1H), 7,50 (dd, J 11,4, 1,7 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,24 (d, J 15,8 Гц, 1H), 5,02 (d, J 15,8 Гц, 1H), 4,96 (q, J 6,7 Гц, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,54 (d, J 6,7 Гц, 3H). Колонка: Chiralcel OD-H, 25 см; подвижная фаза: 32% EtOH:68% CO<sub>2</sub>;

5 скорость потока: 2 мл/мин; УФ при 215 нм; длительность: 10 мин. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 435,2, ВУ 2,54 мин (97%).

#### Пример 138

(2R)-8-Фтор-2-метил-6-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

10 Получали из промежуточного продукта 150 и 6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 129. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 13,52 (s, 1H), 8,77 (d, J 2,0 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,50 (dd, J 11,3, 1,8 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,22 (d, J 15,8 Гц, 1H), 5,00 (d, J 15,8 Гц, 1H), 4,95 (q, J 6,7 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,99 (s, 3H),  
15 1,53 (d, J 6,7 Гц, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 421,05, ВУ = 3,48 мин (99%).

#### Пример 139

8-Фтор-6-(4-метокси-1H-индазол-6-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

20 Получали из промежуточного продукта 145 и 6-бром-4-метокси-1H-индазола по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 129. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 13,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,40 (d, J 11,4 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z  
25 436,1, ВУ 2,83 мин (100%).

#### Пример 140

4-[(2,4-Диметилпиридин-3-ил)метил]-6-(4-оксо-4H,5H,6H,7H,8H-тиено[3,2-c]азепин-2-ил)-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

30 Получали из промежуточных продуктов 146 и 174 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 129. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,20 (d, J 4,9 Гц, 1H), 7,98 (t, J 5,2 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,53 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,07 (d, J 5,0 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,83 (s, 2H),

3,25-3,18 (m, 2H), 3,13 (t, J 6,9 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,05 (dt, J 12,6, 6,9 Гц, 2H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 435, ВУ 2,97 мин (97%).

Пример 141

8-Фтор-6-(4-оксо-4Н,5Н,6Н,7Н,8Н-тиено[3,2-с]азепин-2-ил)-4-[(1,3,5-  
5 триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 145 и 174 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 129.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,94 (t, J 5,4 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,26 (dd, J 11,2, 1,8 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,17 (q, J 5,5 Гц, 2H), 3,08 (t, J 6,9 Гц, 10 2H), 2,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 2H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 455, ВУ 3,53 мин (99%).

Пример 142

6-(7,7-Диметил-4-оксо-6,8-дигидро-5Н-тиазоло[5,4-с]азепин-2-ил)-4-[(1,3,5-  
триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

15 Получали из промежуточного продукта 146 и 2-бром-7,7-диметил-6,8-дигидро-5Н-тиазоло[5,4-с]азепин-4-она по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 129.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,33 (d, 1H, J 8,2 Гц), 6,50 (t, 1H, J 4,8 Гц), 5,25 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (d, 2H, J 5,3 Гц), 3,05 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,16 (s, 6H). ЖХМС (ЭР+) (М+Н)<sup>+</sup> 467, 20 ВУ 1,92 мин (методика 2).

Пример 143

(2R)-8-Фтор-2-метил-6-(6-метилпиридин-3-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1Н-  
пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

25 Раствор промежуточного продукта 101 (340 мг, 1,01 ммоль), (6-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты (165 мг, 1,21 ммоль), 2М водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,51 мл) и X-Phos (24 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 10 мин. Добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (23 мг, 0,025 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч, затем охлаждали. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и твердые вещества удаляли  
30 фильтрованием через кизельгур. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Полученное желтое твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>; градиентный режим: 0-6% MeOH/ДХМ) и

получали искомое соединение (168 мг, 38%). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 395, ВУ 1,49 мин (85%).

Пример 144

6-(3-Метоксифенил)-4-[1-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)этил]пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он

К раствору промежуточного продукта 79 (0,15 г, 0,59 ммоль) в ДМФ при 0°C порциями добавляли гидрид натрия и смесь перемешивали в течение 10 мин. По каплям добавляли 3-(1-хлорэтил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин (0,13 г, 0,67 ммоль) в ДМФ (2 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение еще 30 мин. Реакционную смесь выливали в смесь EtOAc/вода. Слои разделяли и органический слой трижды промывали водой, затем сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния при элюировании в градиентном режиме с помощью 0-80% EtOAc в ДХМ, затем с помощью препаративной хроматографии и получали искомое соединение (10 мг, 4%) в виде белого твердого вещества. δ<sub>H</sub> (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,20 (d, 1H, J 7,0 Гц), 7,54-7,43 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 3H), 7,34 (d, 1H, J 8,2 Гц), 7,10 (dt, 1H, J 1,1, 6,8 Гц), 7,07-6,93 (m, 2H), 6,64 (dt, 1H, J 1,2, 6,8 Гц), 4,59 (dd, 2H, J 15,1 Гц), 3,90 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,17 (d, 3H, J 7,3 Гц). ЖХМС (ЭР<sup>+</sup>) (М+Н)<sup>+</sup> 415, ВУ 2,05 мин (методика 2).

Пример 145

4-[(6-Бром-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-6-(3-метоксифенил)-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он

Раствор промежуточного продукта 40 в ДМФ (2 мл) по каплям добавляли к суспензии промежуточного продукта 79 (250,85 мг, 0,98 ммоль) в ДМФ (10 мл). Смесь обрабатывали гидридом натрия (60% дисперсия в масле, 117,46 мг, 2,94 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем нагревали до 50°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь охлаждали, реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали с помощью препаративной хроматографии (методика С) и получали искомое соединение (31 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. δ<sub>H</sub> (250 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,95 (d, J 1,1 Гц, 1H), 7,65 (d, J 8,3 Гц, 1H),

7,55-7,46 (m, 3H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,25 (dd, J 9,5, 1,9 Гц, 1H), 6,97 (dd, J 7,2, 2,4 Гц, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 478, ВУ 1,70 мин (100%).

Пример 146

5 6-(3-Метоксифенил)-4-{[6-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он

Смесь соединения примера 145 (31 мг, 0,07 ммоль), (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (10,19 мг, 0,07 ммоль) и 2М водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,1 мл) в 1,4-диоксане (1 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,003 ммоль, 0,002 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч, затем охлаждали и разбавляли с помощью EtOAc. Твердые вещества удаляли фильтрованием через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали неочищенное искомое соединение, которое использовали без дополнительной очистки. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 508, ВУ 1,73 мин (82%).

Пример 147

5-(3-{[6-(3-Метоксифенил)-3-оксо-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-4-ил]метил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-1,2-дигидропиридин-2-он

Раствор соединения примера 146 (33 мг, 65 мкмоль) в 1,4-диоксане (1 мл) обрабатывали 6М водным раствором HCl (0,108 мл) и смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной хроматографии в нейтральной среде (методика С) и получали искомое соединение (5,5 мг, 62%). δ<sub>H</sub> (250 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 9,03 (s, 1H), 7,64-7,33 (m, 9H), 7,29 (t, J 7,9 Гц, 1H), 6,87 (d, J 8,3 Гц, 1H), 6,29 (d, J 9,4 Гц, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 494, ВУ 1,42 мин (99%).

Пример 148

(2R)-6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

К раствору промежуточного продукта 153 (580 мг, 1,25 ммоль) в сухом ДХМ (15 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,118 мл, 1,25 ммоль) и уксусную кислоту (0,035 мл, 1,88 ммоль). Добавляли палладий на угле (10%, 134 мг, 0,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> при КТ в течение 18

ч. Смесь обрабатывали дополнительным количеством катализатора (10% Pd/C, 100 мг) и перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> в течение еще 6 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ. Твердые вещества удаляли фильтрованием через целит. Остаток промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>; 0-10% MeOH в ДХМ) давала 5  
искомое соединение (405 мг, 75%) в виде смеси диастереоизомеров. Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 415, ВУ 2,40 мин (99%).

Пример 149

(2R)-6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1Н-10  
пирозол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он (изомер А)

Получали из соединения примера 148 путем разделения смеси диастереоизомеров с помощью НЖХ (10% ИПС + 0,1% ДЭА:90% СО<sub>2</sub> с использованием Chiralpak AD-Н). δ<sub>H</sub> (ДМСО-d<sub>6</sub>) 6,94 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,89-4,78 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 0,5H), 3,56 (s, 3H + 0,5H), 15  
3,47 (m, 0,5H), 3,36 (s, 0,5H), 3,31-3,19 (m, 1,5H), 3,07-2,98 (m, 0,5H), 2,19 (m, 0,5H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (m, 0,5H), 2,00-1,90 (m, 6H), 1,90 (m, 0,5H), 1,86-1,76 (m, 0,5H), 1,48 (d, J 6,7 Гц, 3H). Хиральный анализ: ДИ 100%; колонка: Chiralpak AS-Н, 25 см; подвижная фаза: 15% ИПС + 0,1% ДЭА:85% СО<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; УФ при 215 нм; длительность: 40 мин. Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ 20  
m/z 415, ВУ 3,45 мин (100%).

Пример 150

(2R)-6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пирозол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он (изомер В)

Получали из соединения примера 148 путем разделения смеси 25  
диастереоизомеров с помощью НЖХ (10% ИПС + 0,1% ДЭА:90% СО<sub>2</sub> с использованием Chiralpak AD-Н). δ<sub>H</sub> (ДМСО-d<sub>6</sub>) 6,95 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,10 (dd, J 15,7, 5,7 Гц, 1H), 4,85 (m, 2H), 3,86-3,74 (m, 1H), 3,62 (t, J 8,1 Гц, 0,5H), 3,54 (s, 3H + 0,5H), 3,50-3,44 (m, 0,5H), 3,37 (s, 0,5H), 3,30-3,20 (m, 1,5H), 3,08-2,98 (m, 0,5H), 2,24 (m, 0,5H), 2,19 (s, 3H), 2,17-2,11 (m, 0,5H), 1,99-1,94 (m, 6H), 30  
1,92 (m, 0,5H), 1,88-1,76 (m, 1,5H), 1,48 (dd, J 6,7, 1,6 Гц, 3H). Хиральный анализ: ДИ 92%; колонка: Chiralpak AS-Н, 25 см; подвижная фаза: 15% ИПС + 0,1%

ДЭА:85% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; УФ при 215 нм; длительность: 40 мин. Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 415, ВУ 3,47 мин (100%).

Пример 151

(2R)-6-(1-Бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-2-метил-4-[(1,3,5-  
5 триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

Раствор промежуточного продукта 132 (300 мг, 0,82 ммоль), 1-бензил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (245,78 мг, 0,82 ммоль) и 2М водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,23 мл) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 10 мин, затем добавляли  
10 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (67,08 мг, 0,08 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч, затем охлаждали до КТ и подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл), затем объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>; 0-10%  
15 MeOH/EtOAc) и получали искомое соединение (300 мг, 80%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,39 (s, 2H), 7,31 (t, J 7,4 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H, содержит пик хлороформа), 7,16 (d, J 8,2 Гц, 1H), 6,97 (d, J 8,2 Гц, 1H), 6,58 (d, J 3,9 Гц, 1H), 5,11 (q, J 14,5 Гц, 2H), 4,59 (q, J 6,8 Гц, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,36 (d, J 37,3 Гц, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,57 (d, J 12,3 Гц, 2H), 1,52 (d, J  
20 6,8 Гц, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 458, ВУ 1,38 мин (99%).

Пример 152

(2R)-2-Метил-6-(пиперидин-3-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-  
ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

Раствор соединения примера 151 (299,8 мг, 0,66 ммоль) в EtOH (20 мл)  
25 обрабатывали катализатором Перлмана (10% на угле, 180 мг, 0,14 ммоль) и перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 1 дня. Катализатор удаляли фильтрованием через кизельгур, смесь промывали с помощью EtOH и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>; 0-10% MeOH/ДХМ) и получали искомое  
30 соединение (63 мг, 24%). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 398, ВУ 1,52 мин (91%).

Пример 153

(2R)-6-[1-(Метансульфонил)пиперидин-3-ил]-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

К раствору соединения примера 152 (133,8 мг, 0,23 ммоль) и триэтиламина (64,61 мкл, 0,46 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C добавляли раствор метансульфонилхлорида (36 мкл, 0,46 ммоль) в ДХМ (0,5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×5 мл).

Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>; 0-10% MeOH/ДХМ) и получали искомое соединение (56 мг, 52%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,26 (s, 2H), 7,17 (d, J 8,0 Гц, 1H), 6,82 (d, J 8,0 Гц, 1H), 5,22-5,04 (m, 2H), 4,68-4,54 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,67 (2×s, 3H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,82-2,62 (m, 5H), 2,27 (2×s, 3H), 2,14 (2×s, 3H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,91 (dd, J 10,2, 3,1 Гц, 1H), 1,83-1,48 (m, 5H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 448,1, ВУ 2,76 мин (96%).

Пример 154

6-(1-Ацетил-1,4,5,6-тетрагидропиперидин-3-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

Раствор промежуточного продукта 147 (0,81 г, 1,8 ммоль), 1-(5-бром-1,2,3,4-тетрагидропиперидин-1-ил)этан-1-она (0,43 г, 1,8 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и 2М водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,76 мл, 5,5 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали азотом, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,074 г, 0,09 ммоль). Смесь дегазировали азотом и нагревали при 60°C в течение 2 ч, затем охлаждали и фильтровали через целит. Остаток промывали с помощью EtOAc (20 мл) и объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>; 0-10% MeOH/ДХМ) и получали искомое соединение (216 мг, 28%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7,69 (s, 1H), 7,35 (dd, J 11,0, 8,3 Гц, 1H), 7,15 (d, J 8,2 Гц, 1H), 5,08 (d, J 7,0 Гц, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,63 (dt, J 16,5, 5,6 Гц, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,99 (d, J 7,6 Гц, 3H),

1,90 (dt, J 33,8, 5,7 Гц, 2H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 396, ВУ 1,69 мин (89%).

Пример 155

5 6-(1-Бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-8-фтор-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Суспензию промежуточного продукта 137 (1,5 г, 4,07 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) обрабатывали 1-бензил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридином (1,34 г, 4,48 ммоль) и 2М водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,1 мл, 12,2 ммоль). Смесь дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 5 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ (333 мг, 0,41 ммоль). Смесь нагревали при 10 60°C в течение 3 ч, затем охлаждали и подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл) и объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), затем сушили (MgSO<sub>4</sub>). Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью 15 колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>; 0-10% MeOH/EtOAc) и получали искомое соединение (983 мг, 51%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,46-7,27 (m, 5H), 6,74 (dd, J 11,3, 1,6 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,32 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 461, ВУ 1,52 мин (98%).

20 Пример 156

6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-4-[(6-бром-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метил]-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Промежуточный продукт 25 (86 мг, 0,36 ммоль) в ДХМ (2 мл) обрабатывали тионилхлоридом (0,2 мл, 2,76 ммоль) и кипятили с обратным 25 холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждали, затем летучие вещества удаляли в вакууме. Полученное вещество растворяли в ДМФ (1 мл), затем добавляли к смеси промежуточного продукта 82 (40 мг, 0,14 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (186 мг, 0,57 ммоль) в сухом ДМФ (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч, затем добавляли воду (10 мл). Осадок собирали фильтрованием, промывали водой (2×2 30 мл), растворяли в MeOH и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (45 мг, 64%). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 517, ВУ 1,50 мин (94%).

Пример 157

6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-8-фтор-4-({6-[4-(метансульфонил)фенил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} метил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

5 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 мг, 4,9 мкмоля) добавляли к смеси соединения примера 156 (45 мг, 0,09 ммоль), 4-(метилсульфонил)фенилбороновой кислоты (22 мг, 0,11 ммоль) и 2М водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,15 мл) в 1,4-диоксане (2 мл).

Реакционную смесь дегазировали азотом и нагревали при 100°C в течение 3 ч, затем охлаждали. Летучие вещества удаляли в вакууме. Добавляли ДМСО (1,25 мл) и воду (0,25 мл) и твердое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат  
10 очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика С) и получали искомое соединение (20 мг, 39%). δ<sub>Н</sub> (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,63-8,57 (m, 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 6,76-6,69 (m, 1H), 5,75-5,32 (m, 2H), 4,78-4,59 (m, 3H), 3,88-3,70 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,10-2,92 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,15-2,06  
15 (m, 3H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,65-1,50 (m, 2H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 591, ВУ 1,95 мин (100%).

Пример 158

(2R)-6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он

20 Катализатор Перлмана (15 мг) добавляли к раствору промежуточного продукта 197 (58,9 мг, 0,14 ммоль) в EtOH (2 мл) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 22 ч. Добавляли дополнительное количество катализатора Перлмана (15 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение еще 18 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через  
25 кизельгур и реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>; градиентный режим: 0-5% MeOH/ДХМ) и получали искомое соединение (19,3 мг, 34%). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН<sup>+</sup> m/z 412, ВУ 2,5 мин (99%).

Пример 159

30 (2R)-6-[1-(Метансульфонил)пиперидин-3-ил]-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он (изомер А)

Получали из соединения примера 153 (40 мг) путем разделения смеси диастереоизомеров с помощью хиральной НЖХ (Chiralpak AD-H, 25 см, при

элюирования с помощью 8% EtOH в надкритическом CO<sub>2</sub>); получали искомое соединение (14,1 мг, 35,4%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,19 (d, J 8,0 Гц, 1H), 6,84 (d, J 8,0 Гц, 1H), 5,14 (dd, J 18,3 Гц, 2H), 4,64 (q, J 6,8 Гц, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,84 (d, J 11,8 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,99 (tt, J 11,0, 3,8 Гц, 1H), 2,83-2,76 (m, 4H), 2,71 (td, J 11,6, 2,8 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,93 (dt, J 13,0, 3,2 Гц, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,57 (d, J 6,8 Гц, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 448, ВУ 2,76 мин (100%).

Пример 160

6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-  
2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он

В сосуде высокого в атмосфере водорода давления раствор соединения примера 154 (216 мг, 0,52 ммоль) в смеси EtOH/дихлорэтан (1:1, 30 мл) обрабатывали палладием (5% на угле, 52 мг, 0,02 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Твердое вещество удаляли фильтрованием через целит, затем остаток промывали с помощью EtOAc (3×20 мл) и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>; градиентный режим: 0-10% MeOH/ДХМ, затем 20-100% EtOAc/ДХМ/0,5% ТЭА, затем 0-5% MeOH/EtOAc/0,5% ТЭА) и получали искомое соединение (67 мг, 34%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,17 (dd, J 16,0, 8,0 Гц, 1H), 6,80 (d, J 8,0 Гц, 1H), 5,30-5,05 (m, 2H), 4,77-4,62 (m, 1H), 4,60 (d, J 6,9 Гц, 2H), 4,01-3,79 (m, 1H), 3,67 (d, J 3,8 Гц, 3H), 3,30-3,01 (m, 1H), 2,87-2,53 (m, 2H), 2,28 (d, J 4,3 Гц, 3H), 2,15 (d, J 3,8 Гц, 3H), 2,11 (d, J 17,3 Гц, 3H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 1H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 398, ВУ 2,27 мин (96%).

Примеры 161 и 162

6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-  
2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-он (изомеры А и В)

Получали из рацемического соединения примера 160 (60 мг) путем разделения энантиомеров с использованием НЖХ и хиральной ВЭЖХ (85% CO<sub>2</sub>/15% ИПС/0,1% ДЭА на колонке AD-H, 25 см; длительность 25 мин; ВУ 15,6 и 19,2 мин); получали энантиомер А (20 мг) и энантиомер В (20 мг). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 398, ВУ 2,27 мин (98%).

Пример 163

6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-8-фтор-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

5 Раствор соединения примера 155 (400 мг, 0,85 ммоль), уксусного ангидрида (100 мкл, 1,06 ммоль) и уксусной кислоты (73 мкл, 1,28 ммоль) в ДХМ (8 мл) обрабатывали палладием (10% на угле, 91 мг, 0,09 ммоль) и перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 18 ч. Смесь обрабатывали палладием (10% на угле, 45 мг, 0,04 ммоль) и перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение еще 24 ч. Твердые вещества удаляли фильтрованием через целит и  
10 остаток промывали с помощью ДХМ (10 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×15 мл) и рассолом (15 мл), затем сушили ( $\text{MgSO}_4$ ). Остаток концентрировали в вакууме. Полученное желтое смолообразное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика А) и получали искомое соединение (193 мг, 55%). Методика D, ВЭЖХ-МС:  $\text{MH}^+$   
15  $m/z$  415, ВУ 2,43 мин (100%).

Пример 164

3-{[(2R)-6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-4-ил]метил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил (изомер А)

20 Раствор ДИАД (0,14 мл, 0,68 ммоль) в ДХМ (2 мл) при  $-20^\circ\text{C}$  медленно добавляли к смеси промежуточного продукта 84А (191 мг, 0,62 ммоль), промежуточного продукта 24 (126,85 мг, 0,68 ммоль) и трифенилфосфина (179,53 мг, 0,68 ммоль) в безводном ДХМ (4 мл). Смесь нагревали до КТ и перемешивание продолжали в течение 90 ч. Растворитель удаляли в вакууме.  
25 Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; градиентный режим: 0-100%  $\text{EtOAc}$ /гептан, затем 0-10%  $\text{MeOH}$ /ДХМ), затем с помощью препаративной ВЭЖХ (методика А) и получали искомое соединение (12 мг, 4%).  
 $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 9,45-9,23 (m, 1H), 7,68-7,56 (m, 1H), 7,56-7,40 (m, 1H), 7,10-6,88 (m, 2H), 5,80-5,63 (m, 1H), 5,60-5,43 (m, 1H), 4,96-4,84 (m, 1H), 4,53-  
30 4,22 (m, 1H), 3,93-3,59 (m, 1H), 3,08-2,89 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 3H), 2,04-1,94 (m, 3H), 1,68 (s, 2H), 1,55-1,27 (m, 5H). Колонка: Chiralpak AS-H, 25 см; подвижная фаза: 20%  $\text{EtOH}$ :80%  $\text{CO}_2$ ; скорость потока: 4

мл/мин; УФ при 215 нм; длительность: 10 мин; ДИ 90%. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 476,2, ВУ 2,46 мин (98%).

Пример 165

(2R)-6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-4-[(3,5-диметил-3Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

Раствор промежуточного продукта 44 (1,7 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли к суспензии промежуточного продукта 84 (400 мг, 1,3 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,28 г, 3,92 ммоль) в ДМФ (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем разбавляли водой (30 мл) и рассолом (10 мл). Твердый остаток собирали  
фильтрованием и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>; 0-5%  
МеОН/ДХМ) и получали искомое соединение (400 мг, 74%). δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,01 (dd, J 32,6, 11,3 Гц, 1H), 6,93 (d, J 27,9 Гц, 1H), 5,44-5,32 (m, 1H), 5,30-5,21 (m, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,38 (dd, J 61,1, 12,0 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87-3,66 (m, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,71-2,53 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 3H), 2,05-1,97 (m, 3H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 3H), 1,42-1,30 (m, 1H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 416,1, ВУ 2,46 мин (96%).

Пример 166

3-{[(2R)-6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-4-ил]метил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил (изомер В)

Получали из промежуточных продуктов 24 и 84В по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 164. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 9,42-9,31 (m, 1H), 7,68-7,57 (m, 1H), 7,57-7,46 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 7,01-6,91 (m, 1H), 5,75-5,66 (m, 1H), 5,59-5,49 (m, 1H), 4,94-4,86 (m, 1H), 4,48-4,21 (m, 1H), 3,86-3,58 (m, 1H), 3,05-2,80 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 3H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,61-1,27 (m, 5H). Колонка: Chiralpak AS-H, 25 см; подвижная фаза: 20% EtOH:80% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; УФ при 215 нм; длительность: 10 мин; ЭИ 97%. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 476,2, ВУ 2,48 мин (100%).

Пример 167

(2R)-6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 84 и (2-метилпиридин-3-ил)метанола по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 164. Колонка: Chiralcel OD-H, 25 см; подвижная фаза: 15% EtOH + 0,1% ТЭА:85% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 0,3 мл/мин; УФ при 254 нм; длительность: 80 мин; ВУ 44,4 и 59,3 мин (смесь диастереоизомеров). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 412, ВУ 1,87 мин (95%).

10           Пример 168

(2R)-6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-4-[(2-метилимидазо[1,2-a]пирозин-3-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 26 и 84 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 164. δ<sub>H</sub> (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 8,89 (d, J 4,0 Гц, 1H), 8,48 (d, J 4,3 Гц, 1H), 7,96 (t, J 4,3 Гц, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,84-5,44 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,63-4,40 (m, 1H), 4,00-3,71 (m, 1H), 3,23-2,91 (m, 1H), 2,72-2,54 (m, 2H), 2,52 (m, 3H), 2,14 (s, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,97-1,72 (m, 2H), 1,68-1,44 (m, 5H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 452, ВУ 3,47 мин (95%).

20           Пример 169

(2R)-6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-4-[(6-бром-7-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метил]-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 27 и 88 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 164. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,99-8,86 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 7,01-6,93 (m, 1H), 5,72-5,63 (m, 1H), 5,53-5,44 (m, 1H), 4,94-4,86 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,50-2,85 (m, 3H), 2,29-2,21 (m, 3H), 2,20-2,03 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 3H), 1,88-1,70 (m, 1H), 1,50 (d, J 6,7 Гц, 3H). Колонка: Chiralcel OD-H, 25 см; подвижная фаза: 10% MeOH:90% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 2 мл/мин; УФ при 215 нм; длительность: 60 мин; смесь диастереоизомеров состава 1:1. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 533, ВУ 2,27 мин (97%).

Пример 170

(2R)-6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-4-[(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 88 и (2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метанола по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 164.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,41-8,31 (m, 1H), 7,44 (dd, J 9,0, 4,8 Гц, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,04-6,91 (m, 3H), 5,69 (dd, J 16,5, 8,7 Гц, 1H), 5,52 (dd, J 16,3, 7,2 Гц, 1H), 4,94-4,86 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,62-3,43 (m, 2H), 3,31-2,98 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 3H), 2,19-2,02 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 3H), 1,89-1,68 (m, 1H), 1,52 (d, J 6,7 Гц, 3H). Колонка: Chiralpak AS-H, 25 см; подвижная фаза: 85:15 гептан:EtOH + 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 1 мл/мин; УФ при 254 нм; длительность: 80 мин; смесь диастереоизомеров состава 1:1. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 436,9, ВУ 2,84 мин (100%).

15            Пример 171

6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-4-[(6-бром-7-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 27 и 92 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 164.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,01-8,94 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,49-3,28 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 3,16-2,91 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,19-2,04 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 3H), 1,90-1,72 (m, 1H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 519,1, ВУ 2,03 мин (100%).

Пример 172

25            6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-4-[(6-бром-7-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 27 и 96 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 164.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,05-8,93 (m, 1H), 7,60-7,49 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 6,99-6,86 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,49-3,16 (m, 2H), 3,13-2,90 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,18-2,02 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 3H), 1,88-1,70 (m, 1H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 501, 503, ВУ 3,04 мин (100%).

Пример 173

3-{[(2R)-6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-4-ил]метил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил

5 Получали из промежуточных продуктов 24 и 88А по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 164. Колонка: Chiralcel OD-H, 25 см, подвижная фаза: 12% MeOH:88% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; УФ при 215 нм; длительность: 10 мин; ВУ 4,2 мин; ДИ >95%. Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 462,2, ВУ 2,26 мин (100%).

Пример 174

10 (2R)-6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-4-[(2,4-диметилпиридин-3-ил)метил]-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

15 Получали из промежуточных продуктов 1 и 88А по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 164. Колонка: Chiralcel OD-H, 25 см; подвижная фаза: 15% MeOH:85% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; УФ при 215 нм; длительность: 10 мин; ВУ 6,44 мин. Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 412, ВУ 1,63 мин (100%).

Пример 175

6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-4-[(2,4-диметилпиридин-3-ил)метил]-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

20 Получали из промежуточных продуктов 1 и 82 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 164.  $\delta_H$  (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,20-8,12 (m, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,98-6,84 (m, 1H), 6,69-6,58 (m, 1H), 5,31-5,13 (m, 2H), 4,83-4,65 (m, 2H), 4,47-4,37 (m, 0,5H), 4,30-4,20 (m, 0,5H), 3,87-3,73 (m, 0,5H), 3,63-3,48 (m, 0,5H), 3,03-2,91 (m, 0,5H), 2,91-2,76 (m, 0,5H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,47-2,43 (m, 3H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,31-2,25 (m, 3H), 2,04-1,94 (m, 3H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,58-1,21 (m, 2H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 412, ВУ 1,64 мин (100%).

Примеры 176 и 177

30 6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-8-фтор-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он (изомеры А и В)

Получали из рацемического соединения примера 163 (170 мг) путем разделения энантиомеров с использованием НЖХ и хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak AD-H, 25 см; подвижная фаза: 12% EtOH:88% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 15

мл/мин); получали искомые соединения. Хиральный анализ проводили с использованием НЖХ и хиральной ВЭЖХ.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 6,97 (d, J 11,4 Гц, 0,5H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,79 (s, 0,5H), 5,13-4,85 (m, 2H), 4,75 (d, J 2,3 Гц, 2H), 4,44 (d, J 11,8 Гц, 0,5H), 4,30 (d, J 8,6 Гц, 0,5H), 3,82 (d, J 13,2 Гц, 0,5H), 3,70 (d, J 11,3 Гц, 0,5H), 3,56 (d, J 6,5 Гц, 3H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,68-2,56 (m, 0,5H), 2,48-2,44 (m, 1,5H), 2,22 (d, J 11,2 Гц, 3H), 2,06-1,91 (m, 6H), 1,82 (d, J 13,0 Гц, 1H), 1,72 (t, J 13,2 Гц, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 0,5H), 1,41-1,25 (m, 0,5H).

Пример 178

10 (2R)-6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-4-[(3,5-диметил-3H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он (изомер А)

Получали из соединения примера 165 путем разделения смеси диастереоизомеров с помощью хиральной НЖХ (колонка: Chiralpak OD-H, 25 см, при элюировании смесью 85% гептан:15% EtOH); получали искомое  
15 соединение.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,08-6,95 (m, 1H), 6,93 (d, J 28,3 Гц, 1H), 5,39 (dd, J 16,6, 6,7 Гц, 1H), 5,33-5,18 (m, 1H), 4,89 (qd, J 6,6, 3,4 Гц, 1H), 4,50-4,38 (m, 0,5H), 4,36-4,24 (m, 0,5H), 3,95 (s, 3H), 3,88-3,76 (m, 0,5H), 3,72-3,64 (m, 0,5H), 3,14-2,85 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 0,5H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,48-2,43 (m, 0,5H), 2,09 (d, J 2,9 Гц, 3H), 2,01 (d, J 8,6 Гц, 3H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,78-1,68 (m,  
20 1H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,50 (d, J 6,7 Гц, 3H), 1,48-1,30 (m, 1H). Хиральная НЖХ: колонка: Chiralpak OD-H, 25 см, при элюировании с помощью смесью 85% гептан:15% EtOH, ДИ 96%. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 416,1, ВУ 2,46 мин (100%).

Пример 179

25 (2R)-6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-4-[(3,5-диметил-3H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он (изомер В)

Получали из соединения примера 165 путем разделения смеси диастереоизомеров с помощью хиральной НЖХ (колонка: Chiralpak OD-H, 25 см, при элюировании смесью 85% гептан:15% EtOH); получали искомое  
30 соединение.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,07-6,97 (m, 1H), 6,93 (d, J 27,6 Гц, 1H), 5,37 (d, J 16,6 Гц, 1H), 5,26 (dd, J 16,5, 4,9 Гц, 1H), 4,89 (qd, J 6,6, 3,4 Гц, 1H), 4,48-4,40 (m, 0,5H), 4,36-4,28 (m, 0,5H), 3,95 (d, J 1,8 Гц, 3H), 3,86-3,77 (m, 0,5H), 3,75-3,66 (m, 0,5H), 3,02 (t, J 12,5 Гц, 1H), 2,71-2,55 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H),

2,09 (d, J 8,8 Гц, 3H), 2,01 (d, J 6,7 Гц, 3H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,50 (d, J 6,7 Гц, 3H), 1,48-1,31 (m, 1H). Хиральная НЖХ: колонка: Chiralpak OD-H, 25 см, при элюировании смесью 85% гептан:15% EtOH, ДИ 99%. Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 416,1, ВУ 2,46 мин (96%).

5           Пример 180

(2R)-6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он (изомер А)

10           Получали из соединения примера 167 путем разделения смеси диастереоизомеров с помощью хиральной НЖХ (колонка: Chiralpak AD-H, 25 см; элюент: 10% ИПС + 0,1% ТЭА: 90% СО<sub>2</sub>; скорость потока: 4 мл/мин; длительность: 40 мин; ВУ 24,8 мин); получали искомое соединение. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,32 (d, J 4,3 Гц, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,02-6,92 (m, 1H), 6,72-6,62 (m, 1H), 5,21-5,06 (m, 2H), 5,03-4,95 (m, 1H), 4,41-4,19 (m, 1H), 3,80-3,57 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,65-2,40 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,99-1,90 (m, 3H), 1,73 (d, J 11,7 Гц, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 4H), 1,47-1,20 (m, 1H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 412,2, ВУ 1,86 мин (99%).

15           Пример 181

(2R)-6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-4-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он (изомер В)

20           Получали из соединения примера 167 путем разделения смеси диастереоизомеров с помощью хиральной НЖХ (колонка: Chiralpak AD-H, 25 см; элюент: 15% EtOH:85% гептан + 0,1% ТЭА; скорость потока: 0,3 мл/мин; длительность: 80 мин; ВУ 45,9 мин); получали искомое соединение. δ<sub>H</sub> (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,35-8,30 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,03-6,91 (m, 1H), 6,72-6,61 (m, 1H), 5,23-5,15 (m, 1H), 5,10-5,03 (m, 1H), 5,03-4,96 (m, 1H), 4,41-4,15 (m, 1H), 3,79-3,54 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,53-2,40 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 3H), 1,75 (d, J 12,3 Гц, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,53 (d, J 6,7 Гц, 3H), 1,47-1,21 (m, 1H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 412,2, ВУ 1,88 мин (100%).

Пример 182

Этил-(3S)-3-метил-1-{3-оксо-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил}пиперидин-3-карбоксилат

5 Раствор 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила (0,024 г, 0,052 ммоль) и ацетата палладия(II) (0,0058 г, 0,026 ммоль) в 1,4-диоксане дегазировали и нагревали в атмосфере азота при 60°C в течение 5 мин. Смесь охлаждали до КТ, затем добавляли промежуточный продукт 112 (0,13 г, 0,52 ммоль), (S)-этил-3-метилпиперидин-3-карбоксилат (0,094 г, 0,55 ммоль) и карбонат цезия (0,51 г, 1,56 ммоль). Смесь повторно дегазировали, затем  
10 кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в смесь EtOAc/вода. Слои разделяли и органический слой трижды промывали водой, затем сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния при элюировании в градиентном режиме с  
15 помощью 0-80% EtOAc в ДХМ и получали искомое соединение (0,060 г, 30%) в виде бледно-желтого масла. ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 442, ВУ 1,53 мин.

Пример 183

(3S)-3-Метил-1-{3-оксо-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил}пиперидин-3-карбоксамид

20 К раствору соединения примера 182 (0,06 г, 0,14 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH добавляли 2M водный раствор NaOH (1 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 30 мин, затем охлаждали до КТ и нейтрализовывали 2M водным раствором HCl. Органический слой концентрировали в вакууме, затем оставшуюся воду удаляли сушкой вымораживанием. Неочищенный остаток при  
25 КТ переносили в ДМФ, затем добавляли хлорид аммония (0,073 г, 1,36 ммоль), ГАТУ (0,067 г, 0,18 ммоль) и триэтиламин (0,14 г, 1,36 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Реакционную смесь выливали в смесь EtOAc/вода. Слои разделяли и органический слой трижды промывали водой, затем сушили  
30 над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния при элюировании в градиентном режиме с помощью 0-80% EtOAc в ДХМ и получали искомое

соединение (0,017 г, 30%) в виде белого твердого вещества.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,19 (d, 1H, J 8,5 Гц), 6,76 (s, 1H), 6,32 (d, 1H, J 8,6 Гц), 5,26 (s, 1H), 5,18-5,05 (m, 2H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,33 (d, 1H, J 13,3 Гц), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,71 (d, 1H, J 13,4 Гц), 2,26 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,78-1,62 (m, 3H), 1,31 (m, 1H), 1,22 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 413, ВУ 1,66 мин.

Пример 184

6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-8-фтор-4-({7-фтор-6-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

10 Водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2М, 0,3 мл) добавляли к смеси соединения примера 171 (114 мг, 0,2 ммоль) и 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил]пропан-2-ола (58 мг, 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Смесь дегазировали путем пропускания азота в течение 10 мин, обрабатывая ультразвуком. Одной порцией добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (8,1 мг, 0,01 ммоль) и  
15 смесь дегазировали путем пропускания азота в течение 5 мин, обрабатывая ультразвуком. Реакционную смесь нагревали в герметизированной пробирке в атмосфере азота при перемешивании при 100°C в течение 90 мин, затем выдерживали при КТ в течение ночи. Смесь подвергали распределению между  $\text{EtOAc}$  (30 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (30 мл), затем  
20 органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл) и сушили над  $\text{MgSO}_4$ , затем фильтровали и концентрировали в вакууме.

Неочищенный остаток разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (методика А) и получали искомое соединение (41,8 мг, 37%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ) 9,06-8,98 (m, 2H), 8,89-8,83 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 7,02-6,93 (m, 1H), 5,68-5,58 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,54-3,40 (obs m, 2H), 3,23-2,91 (obs m, 2H), 2,35-2,31 (m, 3H), 2,17-2,00 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 3H), 1,87-1,67 (m, 1H), 1,56 (s, 6H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 577,3, ВУ 1,82 мин (100%).

Пример 185

6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-4-({7-фтор-6-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

5 Получали из соединения примера 172 и 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил]пропан-2-ола по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 184; получали искомое соединение.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,04-8,98 (m, 2H), 8,91-8,84 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 6,98-6,88 (m, 2H), 5,63 (s, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,53-3,38 (m, 2H), 3,23-2,90 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 3H), 2,16-1,98 (m, 1H), 1,93-1,87 (m, 3H), 1,87-1,66 (m, 1H), 1,56 (s, 6H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 559,2, ВУ 1,75 мин (100%).

Пример 186

15 6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-8-фтор-4-{{7-фтор-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из соединения примера 171 и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 184; получали искомое соединение (51%).  
20 Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 521,1, ВУ 2,83 мин (100%).

Пример 187

6-(Пирролидин-3-ил)-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он

25 Промежуточный продукт 155 (187 мг, 0,42 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл) дважды продували азотом. Добавляли палладий (150 мг, 1,18 ммоль) и раствор продували азотом, затем водородом, затем перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 60 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ, фильтровали через слой целита и промывали с помощью MeOH.

Концентрирование в вакууме давало искомое соединение (136 мг, 83%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 9,95 (s, 1H), 7,13 (d, J 8,0 Гц, 1H), 6,80 (d, J 8,0 Гц, 1H), 5,14-4,97 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,01 (s, 3H). Методика В, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 342, ВУ 1,09 мин (88%).

Пример 188

6-[1-(Метансульфонил)пирролидин-3-ил]-4-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

Триэтиламин (0,1 мл, 0,701 ммоль) добавляли к раствору соединения  
5 примера 187 (136 мг, 0,351 ммоль) в ДХМ (3 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,054 мл, 0,701 ммоль) в ДХМ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1,5 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ и дважды промывали водой и один раз  
10 рассолом. Органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика С) и получали искомое соединение (75 мг, 51%). δ<sub>Н</sub> (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 7,36 (d, J 8,0 Гц, 1Н), 7,01 (d, J 8,1 Гц, 1Н), 5,08-4,97 (m, 2Н), 4,73 (s, 2Н), 3,65 (dd, J 9,5, 7,9 Гц, 1Н), 3,56 (s, 3Н), 3,56-3,49 (m, 1Н), 3,49-3,41 (m, 1Н), 3,35 (m, 1Н), 3,27 (t, J 9,3 Гц, 1Н), 2,92 (s, 3Н), 2,23 (m, 1Н), 2,19 (s, 3Н), 2,14-2,02 (m, 1Н), 1,99 (s, 3Н). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+  
15 m/z 420, ВУ 3,24 мин (100%).

Пример 189

трет-Бутил-4-{7-фтор-2-оксо-3-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-5-ил}пиперидин-1-карбоксилат

К раствору соединения примера 107 (500 мг, 1,096 ммоль) в ЕтОН (10 мл)  
20 добавляли 10% Pd/C (300 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 6 ч, затем фильтровали через целит. Органический слой концентрировали и получали искомое соединение (450 мг, 80%). ЖХМС: m/z 459,4 (97%).

25 Пример 190

7-Фтор-5-(пиперидин-4-ил)-3-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2-он

К раствору соединения примера 189 (450 мг, 0,982 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), выдерживаемому при 0°C, добавляли 4 н. раствор HCl в 1,4-диоксане (3 мл).  
30 Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч, затем концентрировали. Твердый остаток растворяли в ДХМ (10 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли, затем концентрировали и получали искомое соединение (0,25 г, 71%).

$\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,02-6,91 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,15-3,06 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,01 (m, 3H), 1,75 (m, 2H). ЖХМС: m/z 359 (98%).

Пример 191

5 7-Фтор-5-(пиперидин-3-ил)-3-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3H)-он

К раствору соединения примера 105 (0,5 г, 1,42 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли 1 н. раствор HCl (5 мл) и PtO<sub>2</sub> (0,2 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при давлении, равном 60 фунт-сила/дюйм<sup>2</sup>, при КТ в течение 6 ч, затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ и органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали и получали искомое соединение (450 мг, 88%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,18-7,00 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,68 (m, 1H). ЖХМС: m/z 359,3 (98%).

Пример 192

5-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-7-фтор-3-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2-он

20 К раствору соединения примера 191 (0,2 г, 0,558 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли ацетилхлорид (0,052 г, 0,67 ммоль) и триэтиламин (0,2 мл, 1,676 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч, затем реакцию останавливали с помощью H<sub>2</sub>O (5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ, затем органический слой концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ и получали искомое

25 соединение (19 мг).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 7,15 (d, J 30,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J 15,6, 11,5 Гц, 1H), 5,00 (d, J 3,8 Гц, 2H), 4,57 (t, J 13,8 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,27-3,09 (m, 2H), 2,96-2,60 (m, 3H), 2,49 (d, J 7,8 Гц, 4H), 2,16 (d, J 4,4 Гц, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,74-1,54 (m, 2H). ЖХМС: m/z 401,2, ВУ 2,15 мин (100%).

Пример 193

7-Фтор-5-[1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил]-3-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3Н)-он

К раствору соединения примера 191 (0,2 г, 0,558 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли мезилхлорид (0,1 мл, 0,67 ммоль) и триэтиламин (0,2 мл, 1,676 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч, затем реакцию останавливали с помощью H<sub>2</sub>O (~7 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ, затем органический слой концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ и получали искомое соединение (9 мг).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,10-7,07 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,79-2,62 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,60 (m, 2H). ЖХМС: m/z 437,2, ВУ 2,13 мин (99%).

Пример 194

3-{7-Фтор-2-оксо-3-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-5-ил}-пиперидин-1-карбоксамид

К раствору соединения примера 191 (0,2 г, 0,558 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли АсОН (0,1 мл, 1,674 ммоль) и цианат калия (0,678 г, 8,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч, затем концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (33 мг).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 7,06-6,86 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,18-3,91 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,80 (ddd, J 42,6, 21,5, 11,2 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,91-1,45 (m, 3H). ЖХМС: m/z 402,3, ВУ 1,73 мин (100%).

Пример 195

7-Фтор-5-[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]-3-[(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3-бензоксазол-2(3Н)-он

Получали из соединения примера 190 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 193; получали искомое соединение.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,05-7,00 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,67 (dt, J 11,5, 2,4 Гц, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,83 (d, J 2,4 Гц, 2H), 2,80 (d, J 2,5 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,67 (qd, J 12,5, 4,1 Гц, 2H). ЖХМС: m/z 437,2, ВУ 2,11 мин (99%).

Пример 196

(2R)-6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-4-[(2,4-диметилпиперидин-3-ил)метил]-8-фтор-2-метил-1,4-бензоксазин-3-он (изомер А)

5 Получали из промежуточных продуктов 1 и 84А по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 164.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,17-8,12 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,98-6,86 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,42-5,30 (m, 1H), 5,18-5,07 (m, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,45-4,19 (m, 1H), 3,82-3,58 (m, 1H), 3,00-2,78 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 5H), 2,31-2,26 (m, 3H), 2,02-1,96 (m, 3H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,47 (m, 5H). Методика D, СЭЖХ-МС: МН+ m/z 426,3, ВУ 1,82 мин (98%).

Пример 197

(2R)-6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-4-[(6-бром-7-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиперидин-3-ил)метил]-8-фтор-2-метил-1,4-бензоксазин-3-он

15 Получали из промежуточных продуктов 27 и 84А по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 164.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,03-8,91 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,02-6,91 (m, 2H), 5,74-5,67 (m, 1H), 5,53-5,46 (m, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,48-4,25 (m, 1H), 3,87-3,60 (m, 1H), 3,04-2,82 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 3H), 2,03-1,95 (m, 3H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,55-1,27 (m, 5H). Методика D, СЭЖХ-МС: МН+ m/z 549,1, ВУ 2,48 мин (97%).

Пример 198

(2R)-6-(1-Ацетил-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-он

25 Суспензию промежуточного продукта 180 (74,5 мг, 0,12 ммоль), 10% палладия на угле (содержание воды 50%) (12,25 мг, 0,01 ммоль), уксусного ангидрида (15,3 мкл, 0,16 ммоль) и уксусной кислоты (15,3 мкл, 0,27 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 17,5 ч. Смесь фильтровали через слой целита, промывая смесью ДХМ/MeOH состава 1:1 (100 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме, затем остаток подвергали  
30 распределению между насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (30 мл) и EtOAc (30 мл). Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка

неочищенного остатка (46 мг) с помощью колоночной хроматографии (0-100% EtOAc в гептане, затем 0-10% MeOH в ДХМ), затем с помощью ВЭЖХ (методика С) давала искомое соединение (4,6 мг, 9%).  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,09-6,97 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 5,18-5,03 (m, 1H), 4,96-4,78 (m, 2H), 4,10-3,76 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,53-3,36 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 3H), 2,04-1,99 (m, 3H), 1,96-1,92 (m, 3H), 1,53-1,47 (m, 3H). Методика Е, СЭЖХ-МС: МН+ m/z 451,2, ВУ 2,51 мин (99%).

Пример 199

(2R)-6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-4-[(2,4-диметилпиридин-3-ил)метил]-8-фтор-2-метил-1,4-бензоксазин-3-он (изомер В)

Получали из промежуточных продуктов 1 и 84В по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 164.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,19-8,11 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 6,98-6,82 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,46-5,27 (m, 1H), 5,19-5,04 (m, 1H), 4,83 (q, J 6,6 Гц, 1H), 4,48-4,20 (m, 1H), 3,87-3,48 (m, 1H), 3,04-2,80 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 3H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,32-2,26 (m, 3H), 2,03-1,96 (m, 3H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,57-1,24 (m, 5H). Методика D, СЭЖХ-МС: МН+ m/z 426,3, ВУ 1,80 мин (100%).

Пример 200

(2R)-6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-8-фтор-2-метил-4-[(2-метилимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)метил]-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 26 и 84А по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 164.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 8,89 (d, J 4,0 Гц, 1H), 8,48 (d, J 4,3 Гц, 1H), 7,96 (t, J 4,3 Гц, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,84-5,44 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,63-4,40 (m, 1H), 4,00-3,71 (m, 1H), 3,23-2,91 (m, 1H), 2,72-2,54 (m, 2H), 2,52 (m, 3H), 2,14 (s, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,97-1,72 (m, 2H), 1,68-1,44 (m, 5H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 452, ВУ 3,47 мин (95%).

Пример 201

3-{[6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-8-фтор-3-оксо-1,4-бензоксазин-4-ил]метил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил

Получали из промежуточных продуктов 24 и 82 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 164.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,37 (s, 1H), 7,62 (dd, J 9,3, 5,4 Гц, 1H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,04-6,90 (m, 2H), 5,62 (d, J

4,0 Гц, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,50-4,25 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,00 (t, J 12,2 Гц, 1H), 2,91 (t, J 12,4 Гц, 0H), 2,31 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,69 (d, J 8,5 Гц, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,25 (s, 2H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 462,0, ВУ 3,43 мин (96%).

Пример 202

5 (2R)-8-Фтор-4-[(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-2-метил-6-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточных продуктов 177 и 187 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 64.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,57 (dd, J 5,0, 2,2 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J 7,1 Гц, 1H), 7,79 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,66 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,50 (dd, J 9,8, 5,4 Гц, 1H), 7,46 (dd, J 11,3, 1,6 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (ddd, J 10,3, 8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,81-5,72 (m, 1H), 5,68-5,61 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,33-2,27 (m, 3H), 1,57 (d, J 6,7 Гц, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 497,2, ВУ 1,90 мин (100%).

Пример 203

15 3-((2R)-8-Фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-3-оксо-1,4-бензоксазин-4-ил}метил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-6-карбонитрил

Получали из промежуточных продуктов 176 и 187 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 64.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 9,04-8,94 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,39-8,28 (m, 1H), 8,03 (d, J 6,7 Гц, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 5,72-5,54 (m, 2H), 4,88-4,77 (m, 1H), 3,36-3,26 (m, 3H), 2,61-2,55 (m, 3H), 1,74-1,67 (m, 3H). Методика А, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 505,0, ВУ 3,60 мин (95%).

Пример 204

25 (2R)-8-Фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-4-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 187 и (1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метанола по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 64.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,05-8,02 (m, 1H), 7,93 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,89 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,70 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J 11,4 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,24-5,18 (m, 1H), 5,02-4,94 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,57-3,56 (m, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,23 (m, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,54 (m, 3H). Методика D, ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 457,2, ВУ 2,48 мин (96%).

Пример 205

(2R)-4-[(2,4-Диметилпиридин-3-ил)метил]-8-фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-1,4-бензоксазин-3-он

5 Получали из промежуточных продуктов 1 и 187 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 64.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,15-8,16 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,67 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,43 (d, J 11,1 Гц, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 5,46-5,42 (m, 1H), 5,27-5,24 (m, 1H), 4,95 (q, J 6,7 Гц, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,52 (d, J 6,7 Гц, 3H). Методика D, СЭЖХ-МС: МН+ m/z 454,2, ВУ 1,70 мин (100%).

10 Пример 206

(2R)-8-Фтор-4-[(6-метокси-2-метилимидазо[1,2-a]пирозин-3-ил)метил]-2-метил-6-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-1,4-бензоксазин-3-он

15 Получали из промежуточных продуктов 178 и 187 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 64.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,66 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,65 (t, J 7,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J 11,3 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,80 (d, J 16,6 Гц, 1H), 5,69 (d, J 16,5 Гц, 1H), 5,04 (q, J 6,6 Гц, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,56 (d, J 6,7 Гц, 3H). Методика D, СЭЖХ-МС: МН+ m/z 510,1, ВУ 3,58 мин (98%).

20 Пример 207

3-((2R)-6-[3-(Циклопропилсульфанил)фенил]-8-фтор-2-метил-3-оксо-1,4-бензоксазин-4-ил)метил)-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбонитрил

25 Получали из промежуточного продукта 125 и 3-(циклопропилсульфанил)фенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 60; получали искомое соединение.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,26 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H, J 9,3, 0,8 Гц), 7,52 (d, 1H, J 1,6 Гц), 7,34 (m, 6H), 5,72 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,56 (d, 3H, J 6,7 Гц), 1,08 (m, 2H), 0,59 (m, 2H). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 499, ВУ 2,88 мин.

Пример 208

(2R)-4-[(6-Бром-7-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-8-фтор-2-метил-6-[3-(метилсульфинил)фенил]-1,4-бензоксазин-3-он

Получали из промежуточного продукта 181 и 3-

5 (метилсульфанил)фенилбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 60, с последующим окислением, как это описано для получения соединения примера 61; получали искомое соединение.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,85 (d, 1H, J 4,3 Гц), 7,87 (d, 1H, J 8,3 Гц), 7,71 (m, 3H), 7,55 (d, 1H, J 9,6 Гц), 7,45 (m, 2H), 5,69 (m, 2H), 5,02 (q, 1H, J 6,7 Гц), 2,81 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,56 (d, 3H, J 6,7 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 560 6, ВУ 2,30 мин.

Пример 209

3-{[(2R)-8-Фтор-6-(4-фтор-3-сульфамойлфенил)-2-метил-3-оксо-1,4-бензоксазин-4-ил]метил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил

15 Бис(пинаколято)дибор добавляли к 5-бром-2-фторбензолсульфонамиду в присутствии Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, как это описано для получения промежуточного продукта 144. Полученное вещество вводили в реакцию с промежуточным продуктом 125 по методике, аналогичной описанной в примере 36, и получали искомое соединение.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,22 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,61 (dd, 1H, J 9,3, 0,7 Гц), 7,50 (m, 4H), 7,36 (dd, 1H, J 11,2, 1,7 Гц), 5,72 (m, 2H), 5,01 (m, 20 1H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, J 6,7 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 524, ВУ 1,98 мин.

Пример 210

3-({(2R)-6-[3-(Циклопропилсульфонил)фенил]-8-фтор-2-метил-3-оксо-1,4-бензоксазин-4-ил}метил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил

25 Получали из соединения примера 207 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 61; получали искомое соединение.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,21 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H, J 9,3, 0,8 Гц), 7,50 (m, 3H), 5,75 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, J 6,7 Гц), 1,10 (m, 4H). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 531, ВУ 2,30 мин.

Пример 211

3-((2R)-6-[3-(Циклопропилсульфинил)фенил]-8-фтор-2-метил-3-оксо-1,4-бензоксазин-4-ил}метил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил

Получали из соединения примера 207 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 61; получали искомое соединение.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,25 (d, 1H, J 1,2 Гц), 7,84 (d, 1H, J 7,0 Гц), 7,55 (m, 7H), 5,73 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, J 6,7 Гц), 0,90 (m, 4H). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 515, ВУ 2,11 мин.

Пример 212

3-((2R)-8-Фтор-6-[3-фтор-5-(метилсульфонимидоил)фенил]-2-метил-3-оксо-1,4-бензоксазин-4-ил}метил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил

Получали из промежуточного продукта 202 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 62; получали искомое соединение.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,22 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,54 (m, 4H), 5,75 (m, 2H), 5,03 (q, 1H, J 6,5 Гц), 4,43 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, J 6,7 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 522, ВУ 1,99 мин.

Пример 213

3-[[2R)-8-Фтор-6-{4-(гидроксиметил)-3-[(R)-метилсульфинил]фенил}-2-метил-3-оксо-1,4-бензоксазин-4-ил]метил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил

Получали из промежуточного продукта 206 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 62; получали искомое соединение.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,20 (m, 1H), 8,07 (dd, 1H, J 6,3, 2,0 Гц), 7,54 (m, 6H), 5,73 (m, 2H), 5,51 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,33 (m, 3H), 1,56 (d, 3H, J 6,6 Гц). ВЭЖХ-МС: МН+ m/z 519, ВУ 1,78 мин.

Пример 214

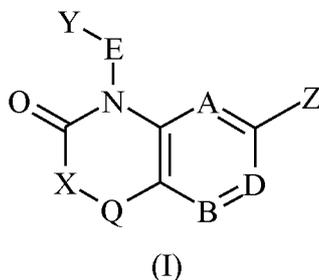
7-{7-Фтор-2-оксо-3-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он

Получали из промежуточных продуктов 78 и 160 по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.  $\delta_{\text{H}}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,08 (d, J 1,9 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (dd, J 7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,31 (d, J 1,2 Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,42 (td, J 6,5, 2,6 Гц, 2H), 2,96 (t, J 6,5

Гц, 2Н), 2,32 (s, 3Н), 2,12 (s, 3Н). Методика D, СЭЖХ-МС: МН+ m/z 421,1, ВУ 2,76 мин (98%).

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль:



5

в которой

A обозначает C-R<sup>0</sup> или N;

B обозначает C-R<sup>1</sup> или N;

D обозначает C-R<sup>2</sup> или N;

10 E обозначает ковалентную связь; или E обозначает -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>3</sup>)- или -N(R<sup>3</sup>)-; или E обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленовую цепь;

Q обозначает -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)-, -C(O)- или -C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)-;

15 X обозначает ковалентную связь; или X обозначает группу формулы -C(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)-, -CH<sub>2</sub>C(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)- или -C(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)CH<sub>2</sub>-; или X обозначает -O-, если Q обозначает -C(O)- или -C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)-;

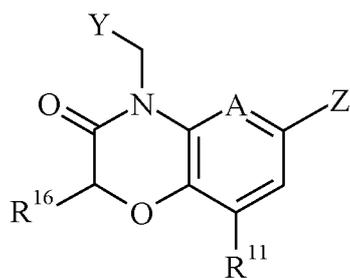
Y обозначает гетероарил, эта группа необязательно может содержать один или большее количество заместителей;

20 Z обозначает C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкенил, арил, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкенил или гетероарил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;

R<sup>0</sup> обозначает водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

25 R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксигруппу, гидрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу,

- пентафтортиогруппу, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилтиогруппу, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилсульфинил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилсульфонил, аминогруппу, амино(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкиламиногруппу, ди(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкиламиногруппу, формил, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкилкарбонил, карбоксигруппу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкоксикарбонил, аминокарбонил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкиламинокарбонил, ди(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкиламиносульфонил, ди(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкиламиносульфонил, (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкилсульфоксиминил или [(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил][N-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил]сульфоксиминил;
- 5     R<sup>3</sup> обозначает водород или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил;
- R<sup>4</sup> обозначает водород или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил;
- 10    R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> независимо обозначают водород или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил; и
- R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> независимо обозначают водород, галоген, трифторметил или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил; или
- R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, обозначают С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкил или С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-гетероциклоалкил, любая из этих групп
- 15    необязательно может содержать один или большее количество заместителей; или
- R<sup>5a</sup> и R<sup>6a</sup> вместе с двумя находящимися между ними атомами углерода обозначают С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкил или С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-гетероциклоалкил, любая из этих групп
- необязательно может содержать один или большее количество заместителей.
- 20           2. Соединение по п. 1, в котором E обозначает -СН<sub>2</sub>- или -СН(СН<sub>3</sub>)-.
3. Соединение по п. 1 или п. 2, в котором Q обозначает -O- или -C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)-, где R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> являются такими, как определено в п. 1.
- 25           4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X обозначает ковалентную связь или группу формулы -C(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)-, в которой R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> являются такими, как определено в п. 1.
5. Соединение по п. 1, описываемое формулой (IIА), или его N-оксид,
- 30    или его фармацевтически приемлемая соль:



(IIA)

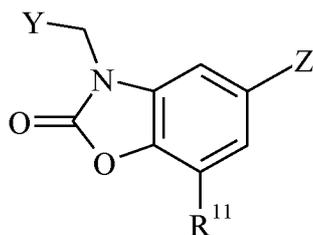
в которой

R<sup>11</sup> обозначает водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>16</sup> обозначает водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; и

5 A, Y и Z являются такими, как определено в п. 1.

6. Соединение по п. 1, описываемое формулой (IIB), или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль:



(IIB)

10 в которой

Y и Z являются такими, как определено в п. 1; и

R<sup>11</sup> является таким, как определено в п. 2.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором Y обозначает  
15 пиазолил, изоксазолил, имидазолил, имидазо[1,2-а]пиридинил, имидазо[1,2-  
а]пиазинил, триазолил, пиридинил, пиридазинил или пиримидинил, любая из  
этих групп необязательно может содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо  
выбранных из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
20 алкилтиогруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонилфенил,  
гидрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, цианогруппу, оксетанилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>)алкилгетероарил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигетероарил, гидроксигетероарил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилгетероарил, оксогетероарил и морфолинилгетероарилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором Z обозначает арил или гетероарил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

9. Соединение по любому из п.п. 1-7, в котором Z обозначает фенил, пирролидинил, дигидробензоизотиазолил, пиперидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохиолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохиолинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 4,5,6,7-тетрагидробензотиенил, 4,5,6,7,8-пентагидротиено[3,2-с]азепинил, индолил, пирроло[2,1-f][1,2,4]триазинил, пиразолил, индазолил, пиразоло[4,3-b]пиридинил, 4,5,6,7,8-пентагидротиазоло[4,5-с]азепинил, 4,5,6,7,8-пентагидротиазоло[5,4-с]азепинил, пиридинил, хиолинил, фталазинил или пиримидинил, любая из этих групп необязательно может содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтиогруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонил, циклопропилтиогруппу, циклопропилсульфинил, циклопропилсульфонил, гидроксигетероарил, оксогруппу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонил, аминокарбонил, аминосульфони́л, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилсульфоксиминил, бензил, морфолинил и гетероарил.

10. Соединение по п. 1, специально раскрытое в настоящем изобретении в любом из примеров.

11. Соединение формулы (I) по п. 1 или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в терапии.

12. Соединение формулы (I) по п. 1 или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения и/или

предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF $\alpha$ .

5 13. Соединение формулы (I) по п. 1 или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, нарушения глаз или онкологического нарушения.

10

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по п. 1 или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемую соль совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

15 15. Фармацевтическая композиция по п. 14, дополнительно содержащая дополнительный фармацевтически активный ингредиент.

16. Применение соединения формулы (I) по п. 1 или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF $\alpha$ .

20

17. Применение соединения формулы (I) по п. 1 или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, нарушения глаз или онкологического нарушения.

25

30 18. Способ лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF $\alpha$ , который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I) по п. 1 или

его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

19. Способ лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, нарушения глаз или онкологического нарушения, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I) по п. 1 или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.