

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

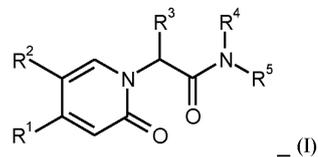
(11) **036208**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |   |   |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента<br/><b>2020.10.14</b></p> <p>(21) Номер заявки<br/><b>201890111</b></p> <p>(22) Дата подачи заявки<br/><b>2016.07.05</b></p> | <p>(51) Int. Cl. <b>C07D 401/14</b> (2006.01)<br/><b>C07D 413/14</b> (2006.01)<br/><b>C07D 401/10</b> (2006.01)<br/><b>C07D 413/10</b> (2006.01)<br/><b>A61K 31/4439</b> (2006.01)<br/><b>A61P 9/00</b> (2006.01)<br/><b>A61P 27/02</b> (2006.01)</p> |
|---|---|

**(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ОКСОПИРИДИНА**

- |   |  |
|---|--|
| <p>(31) <b>15176099.8; 16157350.6</b></p> <p>(32) <b>2015.07.09; 2016.02.25</b></p> <p>(33) <b>EP</b></p> <p>(43) <b>2018.06.29</b></p> <p>(86) <b>PCT/EP2016/065787</b></p> <p>(87) <b>WO 2017/005725 2017.01.12</b></p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br/><b>БАЙЕР ФАРМА<br/>АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)</b></p> <p>(72) Изобретатель:<br/><b>Хименес Нунес Элоиза, Акерстафф<br/>Енс, Рёриг Зузанны, Хиллиш<br/>Александр, Майер Катарина,<br/>Хайтмайер Штефан, Терстеген<br/>Адриан, Штампфусс Ян, Эллерброк<br/>Паскаль, Майбом Даниель, Ланг<br/>Дитер (DE)</b></p> <p>(74) Представитель:<br/><b>Юрчак Л.С. (KZ)</b></p> | <p>(56) <b>WO-A1-2014154794<br/>WO-A2-2014160592</b></p> |
|---|--|

- (57) Изобретение относится к замещенным производным оксопиридина формулы (I)



где все заместители раскрыты в формуле изобретения. Кроме того, изобретение относится к способам получения указанных соединений, к их применению для изготовления лекарственных средств для лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических расстройств, к лекарственному средству, содержащему указанные соединения, а также к способу лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических расстройств у людей и животных с использованием указанных соединений или указанного лекарственного средства.

**B1****036208****036208****B1**

Изобретение относится к замещенным производным оксопиридина и способам их получения, а также к их применению для изготовления лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, предпочтительно тромботических или тромбоэмболических расстройств.

Свертывание крови - это защитный механизм организма, который помогает быстро и надежно "запечатать" дефекты в стенке кровеносных сосудов. Таким образом, можно избежать или свести к минимуму потери крови. Гемостаз после травмы кровеносных сосудов осуществляется в основном с помощью системы коагуляции, в которой инициируется ферментативный каскад сложных реакций белков плазмы. В данном процессе задействованы многочисленные факторы свертывания крови, каждый из которых преобразует при активации, соответственно, каждый последующий неактивный прекурсор в активную форму. В конце каскада происходит превращение растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин, что приводит к образованию тромбов. В свертывании крови традиционно различают внутренние и внешние системы, которые оканчиваются в конечном ходе совместной реакции. Здесь факторы Ха и Па (тромбин) играют ключевую роль: Фактор Ха объединяет сигналы двух путей коагуляции, поскольку он формируется как с помощью фактора VIIa/тканевого фактора (внешний путь) и через теназный комплекс (внутренние пути) путем конвертации фактора X. Активированная Ха сериновая протеаза расщепляет протромбин в тромбин, который через серию реакций преобразовывает импульсы от каскада к состоянию коагуляции крови.

В недавнем прошлом традиционная теория о двух отдельных механизмах коагуляционного каскада (внешние и внутренние пути распада) была изменена в связи с новыми выводами: в данных моделях коагуляция инициируется посредством связывания активированного фактора VIIa с тканевым фактором (TF). Образующийся в результате этого комплекс активирует фактор X, что в свою очередь приводит к генерации тромбина с последующим производством фибрина и активации тромбоцитов (через PAR-1) в качестве конечного продукта гемостаза. По сравнению с последующим этапом амплификации/репродукции скорость производства тромбина в этой первой фазе является низкой, и в результате появления TFPI (ингибитор пути тканевого фактора) в качестве ингибитора комплекса TF-FVIIa-FX ограничена во времени.

Центральным компонентом перехода от инициации к усилению (амплификации) и распространению коагуляции является фактор XIa: в положительной обратной связи тромбин активирует в дополнение к фактору V и фактору VIII также фактор XI к фактору XIa, при помощи чего фактор IX преобразуется в фактор IXa, и посредством комплекса фактора IXa/фактора VIII, генерированного таким образом, фактор X активируется, и образование тромбина, в свою очередь, поэтому значительно стимулируется, что приводит к сильному росту тромба и стабилизации данного тромба.

Кроме того, внимание фокусируется на том, что в дополнение к стимуляции через тканевой фактор система коагуляции может быть активизирована, в частности, на отрицательно заряженных поверхностях, которые включают не только структуры поверхности чужеродных клеток (например, бактерии), но и искусственные поверхности, такие как сосудистые протезы, стенты и экстракорпоральное кровообращение. Первоначально на поверхности фактор XII (FXII) активируется к фактору XIIa, который впоследствии активирует фактор XI, присоединенного к поверхностям клетки, к фактору XIa. Это приводит к дальнейшей активации коагуляционного каскада, как описано выше. Кроме того, фактор XIIa также активирует связанный прокалликреин плазмы к калликреину плазмы, который в цикле потенцирования, прежде всего, приводит к дальнейшей активации фактора XII, в целом в результате усиления инициации коагуляционного каскада. Кроме того, калликреин плазмы является важной брадикинин-высвобождающей протеазой, которая, в частности, приводит к повышению проницаемости эндотелия. Далее это субстраты, которые были описаны - проренин и проурокиназа, активизация которых может влиять на процессы регулирования ренин-ангиотензиновой системы и фибринолиза. Активация калликреина плазмы поэтому является важным связующим звеном между коагуляционным и воспалительным процессами.

Неконтролируемая активация системы коагуляции или неполноценное ингибирование процессов активации может привести к образованию локальных тромбозов или эмболии в сосудах (артерии, вены, лимфатические сосуды) или полостях сердца. Кроме того, системная гиперкоагуляция может привести к общесистемному формированию тромбов и, наконец, к коагулопатии потребления (дефибринационный синдром) в случае рассеянного внутрисосудистого свертывания крови. Тромбоэмболические осложнения могут возникать в системах экстракорпорального кровообращения, например, во время гемодиализа, а также в сосудистых протезах или протезах клапанов сердца и стентов.

В течение многих сердечно-сосудистых и метаболических нарушений наблюдается повышенная склонность к коагуляции и активации тромбоцитов за счет системных факторов, таких как гиперлипидемия, диабет и курение, из-за изменений в циркуляции крови со стазом (остановка кровотока), например при фибрилляции предсердий, или в результате патологических изменений стенок сосудов, например эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Это излишняя и чрезмерная активация коагуляции может образованием фибриновых или тромбоцитарных тромбов привести к тромбоэмболическим и тромботическим расстройствам с состояниями, угрожающими жизни. Также могут быть задействованы здесь и вос-

палительные процессы. Соответственно, тромбозмболические расстройства по-прежнему являются одной из наиболее частых причин заболеваемости и смертности в большинстве промышленно развитых стран.

Антикоагулянты, раскрытые предыдущим уровнем техники, т.е. вещества для ингибирования или предотвращения коагуляции крови, имеют различные недостатки. Соответственно, на практике эффективные способы лечения или профилактики тромботических/тромбозмболических расстройств оказались очень сложными и неудовлетворительными.

В терапии и профилактике тромбозмболических расстройств используется, прежде всего, гепарин, который вводят парентерально или подкожно. По причине более благоприятных фармакокинетических свойств предпочтение в настоящее время все чаще отдается низкомолекулярному гепарину; однако известные недостатки, приведенные ниже, возникающие при гепаринотерапии, таким образом невозможно избежать. Соответственно, гепарин, принимаемый перорально, неэффективен и имеет сравнительно короткий период полураспада. Кроме того, существует высокий риск кровотечения, в частности мозгового кровоизлияния и кровотечений в желудочно-кишечном тракте, и также могут развиваться тромбопения, медикаментозная алопеция или остеопороз. Низкий молекулярный вес гепаринов обуславливает меньшую вероятность развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении; однако они могут вводиться только подкожно. Это также относится к фондапаринуксу, синтетически произведенному селективному ингибитору фактора Ха, имеющему длительный период полураспада.

Второй класс антикоагулянтов - антагонисты витамина К. К ним относятся, например, 1,3-индандионы и, в частности, соединения, такие как варфарин, фенпрокоумон, дикумарол и другие производные кумарина, которые неселективно ингибируют синтез различных продуктов определенных витамин К-зависимых факторов коагуляции крови в печени. Благодаря механизму действия действие наступает только очень медленно (задержка до начала действия составляет от 36 до 48 ч). Соединения могут быть введены перорально; однако ввиду высокого риска кровотечения и узкого терапевтического диапазона требуются сложная индивидуальная корректировка и мониторинг пациента. Кроме того, были приведены другие побочные эффекты, такие как желудочно-кишечные заболевания, выпадение волос и некрозы кожи.

Более поздние подходы в отношении пероральных антикоагулянтов применялись на различных этапах клинического обследования или в клинической практике и показали свою эффективность в различных исследованиях. Однако применение данных препаратов также может привести к геморрагическим осложнениям, особенно у пациентов с имеющейся предрасположенностью. Таким образом, для антитромботических препаратов очень важно терапевтическое окно: интервал между терапевтически активной дозой для ингибирования коагуляции и дозой, когда могут возникнуть кровотечения, должен быть максимально большой, таким образом, максимальная терапевтическая активность достигается при минимуме рисков.

В различных *in vitro* и *in vivo* моделях, например, с антителами в качестве ингибиторов фактора Ха, но также и в нокаут моделях фактора Ха, антитромботический эффект с малым продлением/без продления времени кровотечения или расширением объема крови был подтвержден. В клинических исследованиях повышенные концентрации фактора Ха связаны с повышенной частотой событий. Напротив, дефицит фактора XI (С гемофилия) не приводит к спонтанным кровотечениям что стало очевидным только в ходе хирургических операций и при травмах, но показал защитный эффект в отношении определенных тромбозмболических осложнений.

Кроме того, калликреин плазмы ассоциируется с другими нарушениями, которые связаны с повышенной проницаемостью сосудов или хроническими воспалительными заболеваниями, как это имеет место при диабетической ретинопатии, макулярном отеке и наследственном ангионевротическом отеке или хронических воспалительных кишечных расстройствах. Диабетическая ретинопатия в первую очередь возникает в результате микрососудистой недостаточности, что приводит к утолщению базальной мембраны сосудов и потере васкуляризированных перicyтов с последующей окклюзией сосудов и ишемией сетчатки, что в силу, таким образом, вызванной ретинальной гипоксии может привести к повышению проницаемости сосудов с последующим образованием макулярного отека, и из-за всех этих процессов больной слепнет. При наследственном ангионевротическом отеке снижение образования физиологического ингибитора С1-эстеразы ингибитора калликреина вызывает неконтролируемую активацию калликреина плазмы, приводящую к воспалениям с развитием фульминантных отеков и сильными болями. Есть основания полагать на основании результатов экспериментальных моделей исследования на животных, что калликреин плазмы ингибирует процесс увеличения проницаемости сосудов и, следовательно, может предотвратить формирование макулярного отека и/или диабетической ретинопатии или может облегчить острые симптомы наследственного ангионевротического отека. Пероральные ингибиторы калликреина плазмы также могут быть использованы для профилактики наследственного ангионевротического отека.

Кинины, образованные с помощью калликреина плазмы, особенно решающую роль играют в прогрессировании хронических воспалительных кишечных расстройств. Их провоспалительное действие через активацию рецепторов брадикинина вызывает и потенцирует прогрессирование заболевания. Ис-

следования на пациентах с болезнью Крона показали корреляцию между концентрацией калликреина в эпителии кишечника и степенью воспаления кишечника. Активация калликреин-кининовой системы наблюдалась также в экспериментальных исследованиях на животных. Ингибирование синтеза брадикинина ингибиторами калликреина соответственно может использоваться также для профилактики и терапии хронических воспалительных кишечных расстройств.

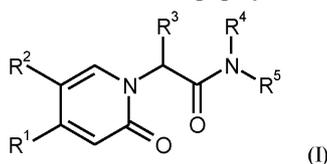
Кроме того, в отношении многих нарушений сочетание антитромботического и противовоспалительного принципов также может быть особенно привлекательным для предотвращения взаимного усиления процессов коагуляции и воспаления.

В WO 2006/030032 описываются, помимо всего прочего, замещенные пиридины как аллостерические модуляторы рецептора mGluR2, и в WO 2008/079787 описываются замещенные пиридин-2-оны и их использование в качестве активаторов глюкокиназы. В WO 2014/154794, WO 2014/160592, WO 2015/011087, WO 2015/063093, WO 2016/046158, WO 2016/046157, WO 2016/046159, WO 2016/046164, WO 2016/046166 и WO 2016/046156 описываются замещенные пиридин-2-оны и их использование в качестве ингибиторов фактора XIa.

Поэтому объектом настоящего изобретения является получение новых соединений для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности тромботических или тромбоэмболических расстройств, у человека и животных, которые соединения имеют широкое терапевтическое окно и, кроме того, хорошие фармакокинетические показатели.

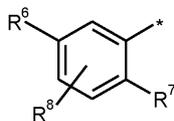
Удивительно, но только сейчас обнаружили, что определенные замещенные производные оксопиридина представляют собой очень мощные ингибиторы фактора XIa, проявляющие значительно улучшенные фармакокинетические показатели, в частности длительное воздействие такого соединения в крови выше минимальной эффективной концентрации в течение заданного интервала дозирования.

В данном изобретении предлагаются соединения формулы



в которой

R<sup>1</sup> представляет собой группу формулы



где \* - точка присоединения к оксопиридиновому кольцу,

R<sup>6</sup> представляет собой хлор,

R<sup>7</sup> представляет собой триазилил, где триазилил замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлора, дифторметила и трифторметила,

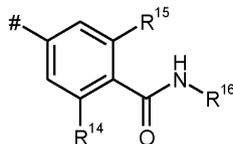
R<sup>8</sup> представляет собой водород,

R<sup>2</sup> представляет собой метокси,

R<sup>3</sup> представляет собой метил, этил или n-пропил,

R<sup>4</sup> представляет собой водород,

R<sup>5</sup> представляет собой группу формулы



где # - точка присоединения к атому азота,

R<sup>14</sup> представляет собой фтор,

R<sup>15</sup> представляет собой водород,

R<sup>16</sup> представляет собой водород,

и одно из их солей.

Соединения, описываемые в настоящем изобретении - это соединения формулы (I) и данные соли, охватываемые формулой (I) и указанные ниже в качестве демонстрационного примера(ов), и соли, в той степени, в которой соединения, охватываемые формулой (I) и указанные в дальнейшем, не являются уже солями.

Соединения по настоящему изобретению могут в зависимости от их структуры существовать в различных стереоизомерных формах, т.е. в виде конфигурационных изомеров, или же, в случае необходимости, в качестве конформационных изомеров (энантиомеров и/или диастереомеров, в том числе в слу-

чае атропоизомеров). Таким образом, настоящее изобретение охватывает энантиомеры и диастереоизомеры и их соответствующие смеси. Стереоизометрически одинаковые структурные составляющие могут быть изолированы от таких смесей энантиомеров и/или диастереоизомеров известным образом; для этого применяются хроматографические процессы, в особенности способ ВЭЖХ хроматографии на ахиральном или хиральном этапе.

Если соединения согласно данному изобретению могут возникать в таутомерных формах, настоящее изобретение охватывает все таутомерные формы.

В контексте настоящего изобретения термин "энантиомерно чистые" следует понимать как означающее, что соединение в отношении абсолютной конфигурации хирального центра присутствует в энантиомерном избытке более чем 95%, преимущественно более 97%. Энантиомерный избыток, *ee*, здесь рассчитывается путем оценки соответствующей хроматограммы ВЭЖХ на хиральной фазе с использованием формулы ниже

$$ee = [E^A (\text{area}\%) - E^B (\text{area}\%)] \times 100\% / [E^A (\text{area}\%) + E^B (\text{area}\%)],$$

( $E^A$  - основной энантиомер,  $E^B$  - минорный энантиомер).

Настоящее изобретение также включает все подходящие изотопные варианты соединений, описываемых в настоящем изобретении. Под изотопным вариантом соединения, описываемого в настоящем изобретении, понимается соединение, в котором по меньшей мере один атом в соединении, описываемом в настоящем изобретении, был замещен на другой атом одного и того же атомного числа, но с другой атомной массой, отличной от атомной массы, которая, как правило или преимущественно, встречается в природе. Примерами изотопов, которые могут быть включены в соединение, описываемое в настоящем изобретении, являются водород, углерод, азот, кислород, фосфор, сера, фтор, хлор, бром и йод, таких как  $^2\text{H}$  (дейтерий),  $^3\text{H}$  (тритий),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ . Отдельные изотопные варианты соединения, описываемого в настоящем изобретении, особенно те, в которые включен один или несколько радиоактивных изотопов, могут быть полезными, например, для рассмотрения механизма действия или распределения активных компонентов в организме. Благодаря возможности сравнительно легкого получения и обнаружения, особенно соединения, помеченные изотопами  $^3\text{H}$  или  $^{14}\text{C}$ , являются подходящими для данной цели. Кроме того, включение изотопов, например дейтерия, может привести к определенным терапевтическим эффектам вследствие большей метаболической устойчивости соединения, например продлить период полураспада в организме или снизить требуемую активную дозу; такие модификации соединений по настоящему изобретению могут таким образом в некоторых случаях также представлять собой предпочтительные воплощения настоящего изобретения. Изотопные варианты соединений, описываемых в настоящем изобретении, могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники, например по методике, описанной далее, и процедурам, описанным в рабочих примерах, путем использования соответствующих изотопных модификаций соответствующих реагентов и/или исходных веществ.

Предпочтительными солями в контексте настоящего изобретения являются физиологически приемлемые соли соединений, описываемых в настоящем изобретении. Однако изобретение также охватывает соли, которые сами по себе не пригодны для фармацевтического применения, но которые могут быть использованы, например, для выделения или очистки соединений, описываемых в настоящем изобретении.

Физиологически приемлемые соли соединений, описываемые в настоящем изобретении, включают кислотно-аддитивные соли минеральных кислот, карбоновых кислот и сульфокислот, например соли соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, толуолсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, нафталиндисульфоновой кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, пропионовой кислоты, молочной кислоты, винной кислоты, яблочной кислоты, лимонной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты и бензойной кислоты.

Физиологически приемлемые соли соединений в соответствии с изобретением также включают соли традиционных оснований в качестве примера и преимущественно - соли щелочных металлов (например, соли натрия и калия), соли щелочно-земельных металлов (например, соли кальция и магния) и соли аммония, полученные из аммиака или органических аминов, имеющие от 1 до 16 атомов углерода, в качестве примера и преимущественно этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтанолламин, диэтанолламин, триэтанолламин, диметиламиноэтанол, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, этилендиамин, N-метилпиперидин и холин.

Настоящее изобретение также охватывает все пролекарственные формы соединений по настоящему изобретению. Термин "пролекарственные формы" охватывает соединения, которые в свою очередь могут быть биологически активными или неактивными, но преобразуются во время их присутствия в организме в соединения, описываемые в настоящем изобретении (например, путем обмена или гидролиза).

В контексте настоящего изобретения термин "лечение" включает ингибирование, удержание, проверку, облегчение, ослабление, ограничение, сокращение, подавление, отражение или исцеление заболевания, состояния, расстройства, травмы или проблемы со здоровьем или развитие, курс или прогресс-

сирование таких состояний и/или признаков таких состояний. Термин "терапия" используется здесь как синоним термина "лечение".

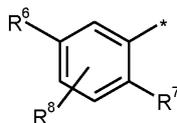
Термины "предупреждение", "профилактика" и "предотвращение" используются в качестве синонимов в контексте настоящего изобретения и относятся к предотвращению или уменьшению риска заражения, претерпевания, страдания или заболевания, состояния, расстройства, травмы или проблемы со здоровьем, или развитие или распространение таких состояний и/или симптомов таких состояний.

Лечение или предупреждение заболевания, состояния, расстройства, травмы или проблемы со здоровьем может быть частичным или полным.

В формулах группы, которые могут представлять собой  $R^1$ , конечная точка линии, отмеченной \*, в каждом случае не представляет собой атом углерода или группу  $CH_2$ , но является частью, связанной с атомом, к которому крепится  $R^1$ .

В формулах группы, которая может представлять собой  $R^5$ , конечная точка линии, отмеченной символом #, в каждом случае не представляет собой атом углерода или группу  $CH_2$ , но является частью связанной с атомом, к которому крепится  $R^5$ .

Предпочтение отдается соединениям формулы (I), в которой  $R^1$  представляет собой группу формулы



где \* - точка присоединения к оксопиридиновому кольцу,

$R^6$  представляет собой хлор,

$R^7$  представляет собой триазолил, где триазолил замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлора и трифторметила,

$R^8$  представляет собой водород,

$R^2$  представляет собой метокси,

$R^3$  представляет собой этил,

$R^4$  представляет собой водород,

$R^5$  представляет собой группу формулы



где # - точка присоединения к атому азота,

$R^{14}$  представляет собой фтор,

$R^{15}$  представляет собой водород,

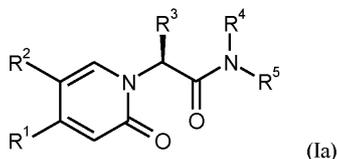
$R^{16}$  представляет собой водород,

и одно из их солей.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой  $R^3$  представляет собой этил.

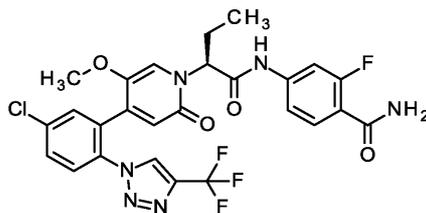
Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой  $R^3$  представляет собой n-пропил.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (Ia)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  имеют значения, как определено выше.

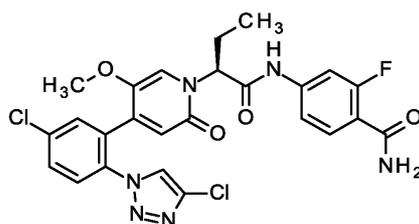
Предпочтительным является соединение 4-({(2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид (энантиомер 2) с нижеприведенной формулой



или одной из его солей.

Также предпочтительным является соединение 4-{{(2S)-2-[4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-

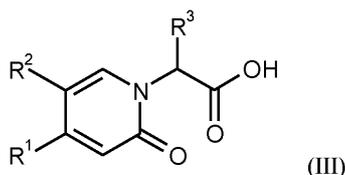
ил)фенил]-5-метокси-2- оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноил]амино}-2-фторбензамид (энантиомер 2) с нижеприведенной формулой



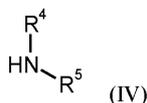
или одной из его солей.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I) или одной из его солей, в котором

[C] соединение формулы



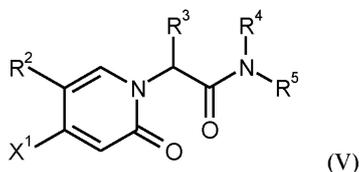
в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$ , каждый, имеет значение, указанное выше, вступает в реакцию с соединением формулы



в которой  $R^4$  и  $R^5$ , каждый, имеет значения, указанные выше, в присутствии дегидратирующего реагента с образованием соединения формулы (I).

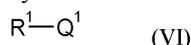
Также настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) или одной из его солей, в котором

[D] соединение формулы



в которой  $R^2$  и  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  имеют значения, приведенные выше, и  $X^1$  представляет собой хлор, бром или йод,

вступает в реакцию с соединением формулы



в которой

$R^1$  имеет значение, как указано выше, и

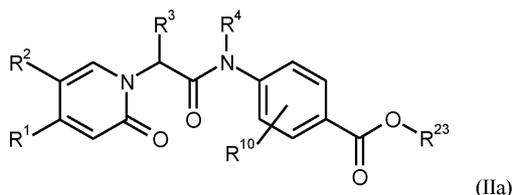
$Q^1$  представляет собой  $-B(OH)_2$ , бороновый эфир или  $-BF_3 \cdot K^+$ ,

в условиях сочетания по Сузуки с образованием соединения формулы (I).

Предпочтительно  $Q$  представляет собой боронат пинакола.

Соединения формулы (I) или их соли могут быть получены способами, в которых

[A] соединения формулы

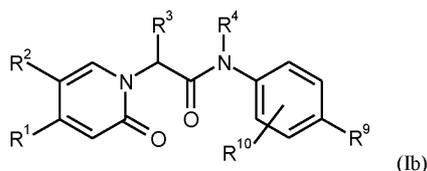


в которой

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^{10}$  имеют значение, указанное выше, и

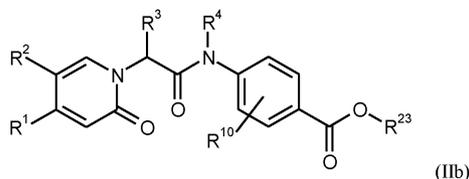
$R^{23}$  представляет собой трет-бутил,

реагируют с кислотой, образуя соединения формулы



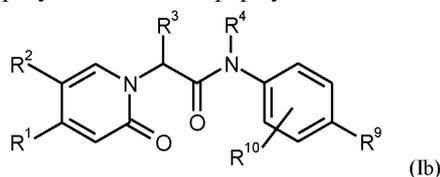
в которой

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^{10}$  имеют значение, указанное выше, и  $R^9$  представляет собой гидроксикарбонил, или [B] соединения формулы



в которой

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^{10}$  имеют значение, указанное выше, и  $R^{23}$  представляет собой метил или этил, реагируют с основанием, образуя соединения формулы



в которой

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^{10}$  имеют значение, указанное выше, и  $R^9$  представляет собой гидроксикарбонил.

Соединения формулы (Ib) являются элементами соединений формулы (I).

Соединения формулы (IIa) и (IIb) вместе образуют группу соединений формулы (II).

Реакция в соответствии с процессом [A] обычно осуществляется в инертных растворителях, предпочтительно в диапазоне температур от комнатной температуры до 60°C при атмосферном давлении.

Инертными растворителями являются, например, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, четыреххлористый углерод и 1,2-дихлорэтан, или простые эфиры, такие как тетрагидрофуран или диоксан, предпочтение отдается дихлорметану.

Кислоты, например трифторуксусная кислота или хлористый водород в диоксане, предпочтение отдается трифторуксусной кислоте.

Реакция в соответствии с процессом [B] обычно осуществляется в инертных растворителях, предпочтительно в диапазоне температур от комнатной температуры до рефлюкса растворителей при атмосферном давлении.

Инертными растворителями являются, например, галогенизированные углеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, четыреххлористый углерод и 1,2-дихлорэтан, спирты, такие как метанол или этанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диоксан или тетрагидрофуран, или другие растворители, такие как диметилформамид, диметилацетамид, ацетонитрил или пиридин, или смеси растворителей, или в смеси растворителя с водой; предпочтение отдается смеси тетрагидрофурана и воды или смеси метанола и воды.

Основаниями являются, например, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид лития или гидроксид калия, или карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат цезия, карбонат натрия или карбонат калия, или алкоксиды, такие как трет-бутоксид калия или трет-бутоксид натрия, предпочтение отдается гидроксиду лития или карбонату цезия.

Реакция в соответствии с процессом [C] обычно проводится в инертных растворителях, если целесообразно в присутствии основания, предпочтительно в диапазоне температур от 0°C до комнатной температуры при атмосферном давлении.

Подходящие дегидратирующие реагенты здесь, например, карбодиимиды, такие как N,N'-диэтил-, N,N'-дипропил-, N,N'-диизопропил-, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, N-(3-диметиламиноизопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид (EDC) (необязательно в присутствии пентафторфенола (PFP)), N-циклогексилкарбодиимид-N'-пропилоксиметил-полистирол (PS-карбодиимид) или карбонильные соединения, такие как карбонилдиимидазол, или 1,2-оксазолные соединения, такие как 2-этил-5-фенил-1,2-оксазолий 3-сульфат или 2-трет-бутил-5-метилизоксазолий перхлорат, или соединения ациламино, такие как 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин, или пропанфосфорный ангидрид, или изобутиловый хлорформиат, или бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфорил хлорид или бензотриазолилоситри (ди-

метиламино)фосфониум гексафторфосфат, или О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N'-тетраметилурония гексафторфосфат (НВТУ), 2-(2-оксо-1-(2Н)-пиридил)-1,1,3,3- тетраметилурония тетрафторборат (ТРТУ), (бензотриазол-1-илокси)бисдиметиламинометилия фторборат (ТВТУ) или О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N'-тетраметилурония гексафторфосфат (НАТУ), или 1-гидроксибензотриазол (НОВт), или бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторборат (ВОР), или 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан 2,4,6-триоксид (ТЗР), или их смеси, с основаниями. Конденсацию предпочтительно выполняют с использованием НАТУ или ТЗР.

Основания, например карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия или карбонат калия, или бикарбонат натрия или бикарбонат калия, или органические основания, такие как триалкиламин, например триэтиламин, N'-метилморфолин, N-метилпиперидин, 4-диметиламинопиридин или диизопропилэтиламин. Конденсация предпочтительно осуществляется с использованием диизопропилэтиламина.

Инертные растворители, например галогенизированные углеводороды, такие как дихлорметан или трихлорметан, углеводороды, такие как бензол, или другие растворители, такие как нитрометан, диоксан, диметилформамид, диметилсульфоксид или ацетонитрил. Можно также использовать смеси растворителей. Особое предпочтение отдается диметилформамиду.

Реакция в соответствии с процессом [D] обычно осуществляется в инертных растворителях, в присутствии катализатора, в присутствии дополнительного реагента (необязательно), в микроволновой печи (необязательно), предпочтительно в температурном диапазоне от комнатной температуры до 150°C при атмосферном давлении до 3 бар.

Катализаторы, например палладиевые катализаторы, обычные для условий реакции по Сузуки, предпочтение отдается катализаторам, таким как дихлорбис(трифенилфосфин)палладий, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), палладий(II)ацетат/трисциклогексилфосфин, трис(добензилиден-ацетон)дипалладий, -бис(дифенилфосфанферроценил)палладий(II)хлорид, 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден (1,4-нафтохинон)палладий димер, аллил(хлоро)(1,3-димезитил-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-илиден)палладий, палладий(II)ацетат/дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин, [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)хлоридмонодихлорметан аддукт или 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-и-пропил-1,1'-бифенил предкатализатор [(2'-аминобифенил-2-ил)(хлоро)палладий дициклогексил (2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфан (1:1)], предпочтение отдается таким соединениям, как тетракис(трифенилфосфин) палладий(0), [1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)хлорид монодихлорметан аддукт или 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-и-пропил-1,1'-бифенил предкатализатор [(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий дициклогексил (2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфан (1:1)].

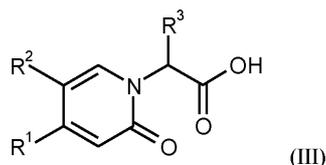
Дополнительными реагентами являются, например, ацетат калия, карбонат цезия, карбонат калия или карбонат натрия, калий трет-бутоксид, фторид цезия или фосфат калия, где они могут присутствовать в водном растворе; предпочтительными являются дополнительные реагенты, такие как карбонат калия или водный раствор фосфата калия.

Инертными растворителями являются, например, такие эфиры, как диоксан, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, углеводороды, такие как бензол, ксилол или толуол, или карбоксамиды, такие как диметилформамид или диметилацетамид, алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид, или N-метилпирролидон или ацетонитрил, или смеси растворителей со спиртами, такими как метанол или этанол и/или вода; предпочтение отдается тетрагидрофурану, диоксану или ацетонитрилу.

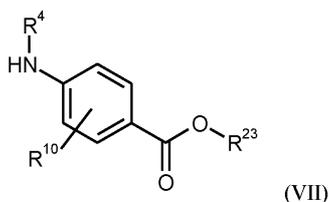
Соединения формулы (IV), которые, как известно, могут быть синтезированы из соответствующих исходных соединений посредством известных процессов или могут быть получены аналогично процессам, описанным в разделе "Примеры".

Соединения формулы (XXIV) которые, как известно, могут быть синтезированы известными процессами из соответствующего исходного сырья.

Соединения формулы (II) которые, как известно, могут быть получены путем реакции соединений формулы



в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> имеют значение, указанное выше, с соединениями формулы



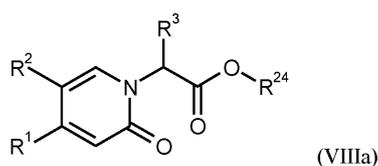
в которой

$R^4$  и  $R^{10}$  имеют значение, указанное выше,  
 $R^{23}$  представляет собой метил, этил или трет-бутил,  
 в присутствии дегидратирующего реагента.

Реакцию выполняют, как описано для процесса [C].

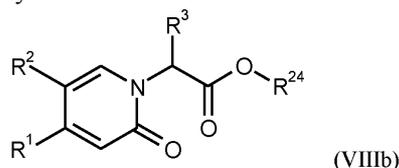
Соединения формулы (VII), которые, как известно, могут быть синтезированы из соответствующих исходных соединений посредством известных процессов или могут быть получены аналогично процессам, описанным в разделе "Примеры".

Соединения формулы (III), которые, как известно, могут быть получены путем реакции [E] соединений формулы



в которой

$R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют значение, указанное выше, и  
 $R^{24}$  представляет собой трет-бутил,  
 с кислотой, или  
 реакцией [F] соединений формулы



в которой

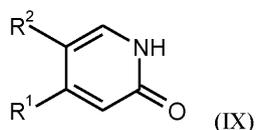
$R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют значение, указанное выше, и  
 $R^{24}$  представляет собой метил, этил или бензил,  
 с основанием.

Соединения формулы (VIIIa) и (VIIIb) вместе образуют группу соединений формулы (VIII).

Реакция согласно процессу [E] выполняется, как описано для процесса [A].

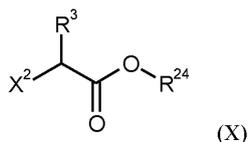
Реакция процесса [F] выполняется, как описано для процесса [B].

Соединения формулы (VIII) которые, как известно, могут быть получены путем реакции [G] соединений формулы



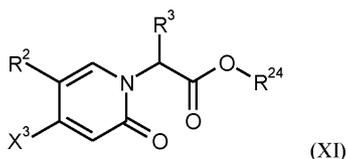
в которой

$R^1$  и  $R^2$  имеют значение, указанное выше,  
 с соединениями формулы



в которой

$R^3$  имеет значение, приведенное выше,  
 $R^{24}$  представляет собой метил, этил, бензил или трет-бутил и  
 $X^2$  представляет собой хлор, бром, йод, метансульфилокси или трифторметансульфилокси, или  
 реакцией [H] соединений формулы



в которой

$R^2$  и  $R^3$  имеют значение, указанное выше,  
 $R^{24}$  представляет собой метил, этил, бензил или трет-бутил и  
 $X^3$  представляет собой хлор, бром или йод,  
с соединениями формулы (VI) в условиях сочетания по Сузуки.

Реакция в соответствии с процессом [G] обычно проводится в инертных растворителях, необязательно в присутствии основания, предпочтительно в диапазоне температур от комнатной температуры до рефлюкса растворителей при атмосферном давлении.

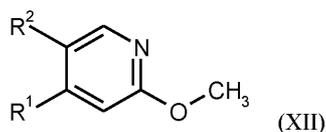
Инертными растворителями являются, например, галогенизированные углеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, четыреххлористый углерод или 1,2-дихлорэтан, спирты, такие как метанол или этанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диоксан или тетрагидрофуран, или другие растворители, такие как диметилформамид, диметилацетамид, ацетонитрил или пиридин, или смеси растворителей, или смеси растворителей с водой; предпочтение отдается диметилформамиду.

Основаниями являются, например, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид лития или гидроксид калия, или карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат цезия, карбонат натрия или карбонат калия, или трет-бутоксид калия или трет-бутоксид натрия, гидрид натрия или смесь этих оснований или смесь гидрида натрия и бромида лития; предпочтение отдается карбонату калия или гидриду натрия.

Соединения формулы (X) известны или могут быть синтезированы известными процессами из соответствующего исходного сырья.

Реакция согласно процессу [H] выполняется, как описано для процесса [D].

Соединения формулы (IX), которые, как известно, могут быть получены путем реакции соединений формулы



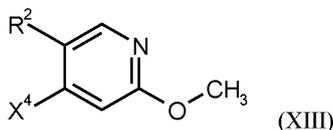
в которой  $R^1$  и  $R^2$  имеют значение, указанное выше,

с пиридин гидрохлоридом или пиридина гидробромидом.

Реакция обычно выполняется в инертных растворителях, предпочтительно в диапазоне температур от 80 до 120°C при атмосферном давлении.

Инертные растворители, например углеводороды, такие как бензол, или другие растворители, такие как нитрометан, диоксан, диметилформамид, диметилсульфоксид или ацетонитрил. Можно также использовать смеси растворителей. Особое предпочтение отдается диметилформамиду.

Соединения формулы (XII), которые известны или могут быть получены путем реакции соединений формулы

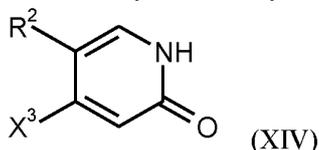


в которой

$R^2$  имеет значение, приведенное выше, и  
 $X$  представляет собой хлор, бром или йод,  
с соединениями формулы (VI) в условиях сочетания по Сузуки.  
Реакцию выполняют, как описано для процесса [D].

Соединения формулы (XIII) известны или могут быть синтезированы известными процессами из соответствующего исходного сырья.

Соединения формулы (XI) известны или могут быть получены путем реакции соединений формулы



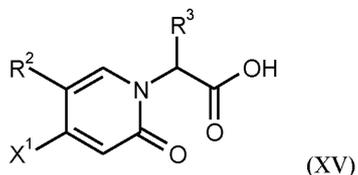
в которой

$R^2$  имеет значение, приведенное выше, и  $X^3$  представляет собой хлор, бром или йод, с соединениями формулы (X).

Реакцию выполняют, как описано для процесса [G].

Соединения формулы (XIV) известны или могут быть синтезированы известными процессами из соответствующего исходного сырья.

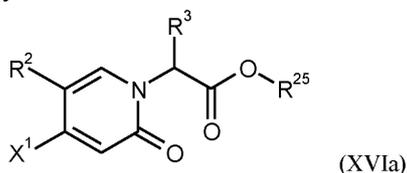
Соединения формулы (V) известны или могут быть получены путем реакции соединений формулы



в которой

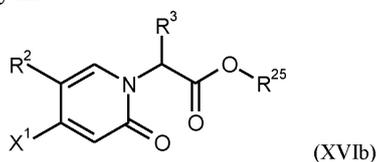
$R^2$  и  $R^3$  имеют значение, указанное выше, и  $X^1$  представляет собой хлор, бром или йод, с соединения формулы (IV) в присутствии дегидратирующего реагента. Реакцию выполняют, как описано для процесса [C].

Соединения формулы (XV) известны, или могут быть получены путем реакций [I] соединений формулы



в которой

$R^2$  и  $R^3$  имеют значение, указанное выше,  $R^{25}$  представляет собой трет-бутил и  $X^1$  представляет собой хлор, бром или йод, с кислотой, или реакцией [J] соединений формулы



в которой

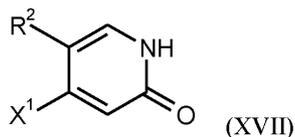
$R^2$  и  $R^3$  имеют значение, указанное выше,  $R^{25}$  представляет собой метил, этил или бензил и  $X^1$  представляет собой хлор, бром или йод, с основанием.

Соединения формулы (XVIa) и (XVIb) вместе образуют группу соединений формулы (XVI).

Реакция согласно процессу [I] выполняется, как описано для процесса [A].

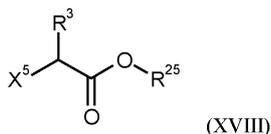
Реакция согласно процессу [J] выполняется, как описано для процесса [B].

Соединения формулы (XVI) известны или могут быть получены путем реакции соединений формулы



в которой

$R^2$  имеет значение, приведенное выше, и  $X^1$  представляет собой хлор, бром или йод, с соединениями формулы



в которой

$R^3$  имеет значение, приведенное выше,

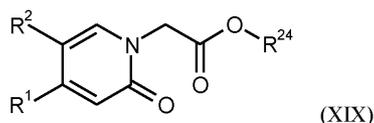
$R^{25}$  представляет собой метил, этил, бензил или трет-бутил, и

$X^5$  представляет собой хлор, бром, йод, метансульфонилокси или трифторметансульфонилокси.

Реакцию выполняют, как описано для процесса [G].

Соединения формулы (XVII) и (XVIII) известны или могут быть синтезированы известными процессами из соответствующего исходного сырья.

В альтернативном процессе соединения формулы (VIII) могут быть приготовлены с помощью реакции соединений формулы



в которой

$R^1$  и  $R^2$  имеют значение, указанное выше,

$R^{24}$  представляет собой метил, этил, бензил или трет-бутил,

с соединениями формулы



в которой

$R^3$  имеет значение, приведенное выше,

$X^6$  представляет собой хлор, бром, йод, метансульфонилокси, трифторметансульфонилокси или паратулолсульфонилокси.

Реакция обычно выполняется в инертных растворителях, если это целесообразно, в присутствии основания, предпочтительно в диапазоне температур от  $-78^\circ\text{C}$  до комнатной температуры при атмосферном давлении.

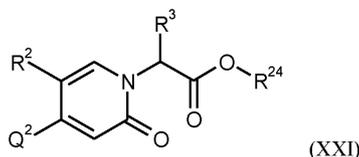
Инертными растворителями являются, например, галогенизированные углеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, четыреххлористый углерод или 1,2-дихлорэтан, спирты, такие как метанол или этанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диоксан или тетрагидрофуран, или другие растворители, такие как диметилформамид, диметилацетамид, ацетонитрил или пиридин, или смеси растворителей, или смеси растворителей с водой; предпочтение отдается тетрагидрофурану.

Основания, например трет-бутоксид калия или трет-бутоксид натрия, гидрид натрия, N-бутиллитий или бис(триметилсилил)амид лития, предпочтение отдается бис(триметилсилил)амиду лития.

Соединения формулы (XIX) известны или могут быть синтезированы известными процессами [G], описанными выше, из соответствующего исходного сырья.

Соединения формулы (XX) известны или могут быть синтезированы известными процессами из соответствующего исходного сырья.

В альтернативном процессе соединения формулы (VIII) могут быть приготовлены с помощью реакции соединений формулы



в которой

$R^2$  и  $R^3$  имеют значение, указанное выше,

$R^{24}$  представляет собой метил, этил, бензил или трет-бутил и

Q представляет собой  $-\text{B}(\text{OH})_2$ , бороновый эфир, предпочтительно боронат пинакола, или  $-\text{BF}_3\text{K}^+$ ,

с соединениями формулы



в которой

$R^1$ , имеет значение, как указано выше, и

$X^7$  представляет собой хлор, бром или йод,

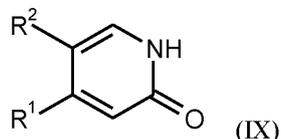
в условиях сочетания по Сузуки.

Реакцию выполняют, как описано для процесса [D].

Соединения формулы (XXI) известны или могут быть синтезированы известными процессами из соответствующего исходного сырья, для примера из соединений формулы (XI).

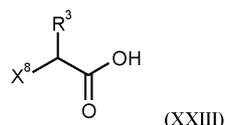
Соединения формулы (XXII) известны или могут быть синтезированы известными процессами из соответствующего исходного сырья.

В альтернативном процессе соединения формулы (III) могут быть приготовлены с помощью реакции соединений формулы



в которой

$R^1$  и  $R^2$  имеют значение, указанное выше,  
с соединениями формулы



в которой

$R^3$  имеет значение, приведенное выше,  
 $X^8$  представляет собой хлор, бром или йод.

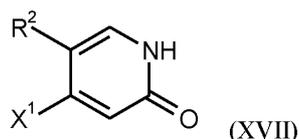
Реакция обычно выполняется в инертных растворителях, если это целесообразно, в присутствии основания, предпочтительно в диапазоне температур от  $-10$  до  $90^\circ\text{C}$  при атмосферном давлении.

Инертными растворителями являются, например, галогенизированные углеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, четыреххлористый углерод или 1,2-дихлорэтан, спирты, такие как метанол или этанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диоксан или тетрагидрофуран, или другие растворители, такие как диметилформамид, диметилацетамид, ацетонитрил или пиридин, или смеси растворителей, или смеси растворителей с водой; предпочтение отдается тетрагидрофурану.

Основаниями являются, например, трет-бутоксид калия, или трет-бутоксид натрия, или гидрид натрия, или бис(триметилсилил)амид лития, или смесь ди-трет-бутоксид магния и трет-бутоксид калия, предпочтение отдается смеси ди-трет-бутоксид магния и ди-трет-бутоксид калия.

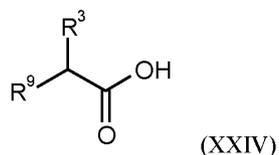
Соединения формулы (XXIII) известны или могут быть синтезированы известными процессами из соответствующего исходного сырья.

В альтернативном процессе соединения формулы (XV) могут быть приготовлены с помощью реакции соединений формулы



в которой

$R^2$  имеет значение, приведенное выше, и  
 $X^1$  представляет собой хлор, бром или йод,  
с соединениями формулы



в которой

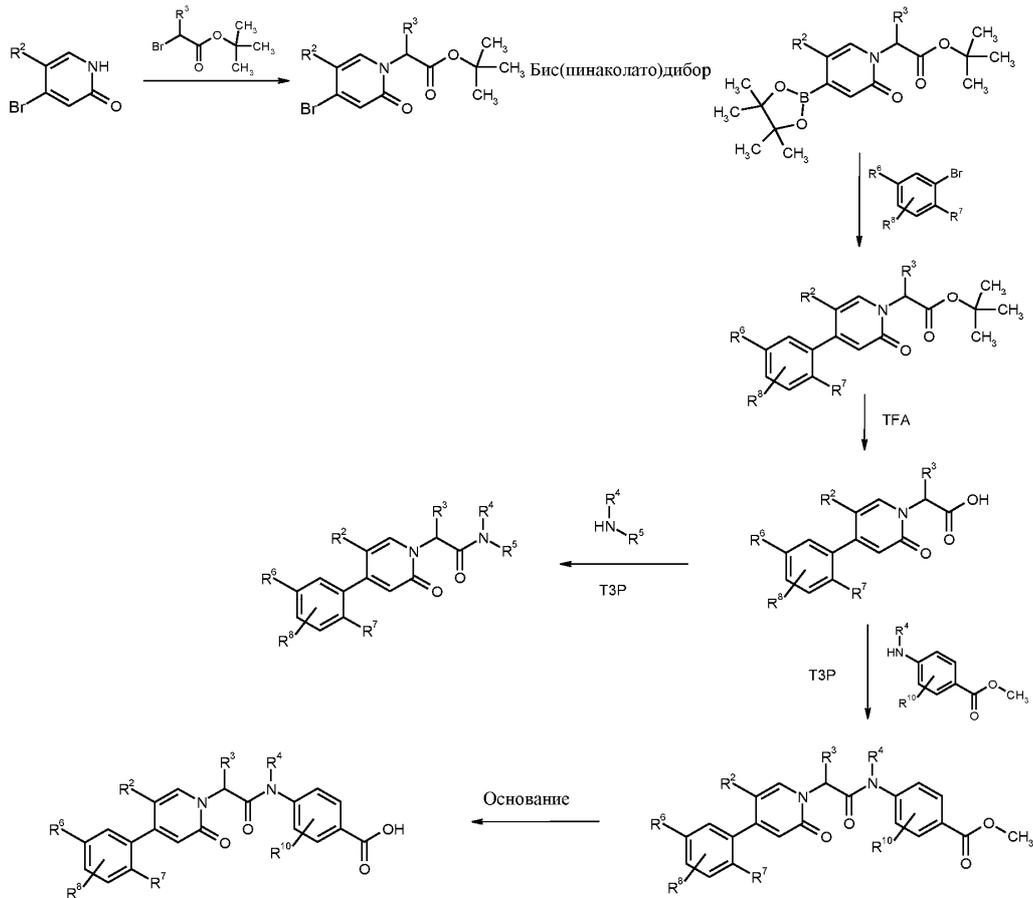
$R^3$  имеет значение, приведенное выше,  
 $R^9$  представляет собой хлор, бром или йод.

Реакция осуществляется, как описано для реакции соединений формулы (IX) с соединениями формулы (XXIII).

Соединения формулы (XXIV) известны или могут быть синтезированы известными процессами из соответствующего исходного сырья.

Подготовка исходных соединений и соединений формулы (I) может быть проиллюстрирована схемой синтеза ниже.

Схема 1



Соединения, описываемые в настоящем изобретении, имеют непредвиденный полезный спектр фармакологической активности и хорошие фармакокинетические показатели, в частности более длительное воздействие такого соединения в крови выше минимальной эффективной концентрации в пределах данного интервала дозирования. Такой профиль приводит к улучшению отношения максимальной концентрации к минимальной в пределах заданного интервала дозирования, что имеет то преимущество, что соединение может вводиться реже и в значительно меньшей дозе для достижения эффекта. Они являются соединениями, влияющими на протеолитическую активность фактора XIa (FXIa) серин-протеазы и/или калликрейна серин-протеазы плазмы (ПК). Соединения, описываемые в настоящем изобретении, ингибируют ферментативное расщепление субстратов, катализируемых FXIa и/или калликрейном плазмы, которые играют существенную роль в активации свертывания крови, в агрегации тромбоцитов через снижение тромбина, необходимого для активации PAR-1 тромбоцитов, и при воспалительных процессах, которые, в частности, предусматривают увеличение проницаемости сосудов.

Поэтому они могут быть пригодными для применения в качестве лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний человека и животных.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает применение соединений в соответствии с изобретением для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых расстройств, преимущественно тромботических или тромбозмболических расстройств.

Фактор XIa (FXIa) является важным ферментом в контексте коагуляции, который может быть активирован как тромбином так и фактором XIIa (FXIIa), и таким образом, участвует в двух важнейших процессах коагуляции: Это есть центральный компонент перехода от инициации к амплификации и распространению коагуляции: в положительной обратной связи тромбин активирует в дополнение к фактору V и фактору VIII, также фактор XI к фактору XIa, при помощи чего фактор IX преобразуется в фактор IXa, и посредством комплекса фактора IXa/фактор VIIIa генерированного таким образом, фактор X активируется и образование тромбина, в свою очередь, поэтому значительно стимулируется, что приводит к сильному росту тромба и стабилизации данного тромба.

Кроме того, фактор XIa является важным компонентом для внутренней инициации коагуляции. Кроме того, в дополнение к стимуляции через тканевой фактор (TF) система коагуляции может быть активирована, в частности, на отрицательно заряженных поверхностях, которые включают не только структуры поверхности чужеродных клеток (например, бактерий), но и искусственные поверхности, такие как сосудистые протезы, стенты и экстракорпоральное кровообращение. На поверхности, изначально фактор XII (FXII) активируется к фактору XIIa (FXIIa), который впоследствии активирует фактор FXI,

присоединенный к поверхностям клетки, к фактору FXIa. Это приводит к дальнейшей активации коагуляционного каскада, как описано выше.

В противоположность этому образование тромбина в фазе инициации остается неизменным через активацию тканевого фактора/фактора VIIa и фактора X и, наконец, образование тромбина, физиологическую реакцию на сосудистые травмы. Это может объяснить, почему не было обнаружено удлинений времени коагуляции у FXIa нокаутных мышей, как и у кроликов и других видов животных, при введении ингибитора FXIa. Эта низкая склонность к кровотечениям, вызванным указанным веществом, является большим преимуществом для использования в организме человека, особенно у пациентов с повышенным риском кровотечения.

Кроме того, фактор XIIa также активирует прокалликреин плазмы к калликреину плазмы (ПК) в данном контексте, свойственным действию активации, который, помимо всего прочего, в цикле потенцирования, во-первых, приводит к дальнейшей активации фактора XII, и в целом, в результате чего происходит усиление инициации коагуляционного каскада. Активность соединений ингибирующая калликреин плазмы согласно изобретению, таким образом, снижает коагуляцию посредством активации поверхности и, таким образом, оказывает антикоагуляционный эффект. Преимущество может быть в комбинации ингибиторной активности фактора XIa и ингибиторной активности калликреина плазмы, позволяющее сформировать сбалансированный антитромботический эффект.

Соответственно, соединения, описываемые в настоящем изобретении, могут быть пригодными для лечения и/или профилактики нарушений или осложнений, которые могут возникнуть вследствие образования тромбов.

Для целей настоящего изобретения "тромботические или тромбоэмболические расстройства" включают нарушения, которые происходят как в артериальной, так и в венозной сосудистой системе, и которые можно лечить с помощью соединений, описываемых в настоящем изобретении, в частности, нарушения в коронарных артериях сердца, такие как острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) и без подъема сегмента ST (non-STEMI), стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию, реокклюзии и рестенозы после коронарных вмешательств, таких как ангиопластика, имплантация стентов или аорто-коронарное шунтирование, а также тромботические или тромбоэмболические расстройства, в дальнейшем приводящие к периферическим артериальным обтурирующим нарушениям, легочной эмболии, венозным тромбоэмболиям, венозным тромбозам, в частности, глубоких вен ног и почечных вен, транзиторным ишемическим атакам, а также тромботическому инсульту и тромбоэмболическим инсультам.

Стимуляция системы коагуляции может происходить по разным причинам или связанным с ними расстройствам. В контексте оперативных вмешательств, неподвижности, постельного режима, инфекций, воспаления или рака или противоопухолевой терапии, помимо прочего, может быть активирована в значительной степени система коагуляции, и могут развиваться тромботические осложнения, в частности венозный тромбоз. Поэтому соединения, описываемые в настоящем изобретении, могут быть пригодными для профилактики тромбозов в контексте хирургических вмешательств у больных раком. Соединения, описываемые в настоящем изобретении, поэтому также могут подходить для профилактики тромбозов у пациентов с активированной системой свертывания крови, например в описанных ситуациях стимуляции.

Поэтому соединения по настоящему изобретению также могут подходить для предупреждения и лечения кардиогенных тромбоэмболий, например мозговых ишемий, инсульта и системных тромбоэмболий и ишемий, у больных с острой, периодической или стойкой формой сердечной аритмии, например фибрилляции предсердий и у пациентов, перенесших электроимпульсную терапию, а также у больных с расстройствами сердечных клапанов или искусственных сердечных клапанов.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть пригодными для лечения и предупреждения диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, которое может произойти в связи с сепсисом, помимо прочего, но также и вследствие хирургических вмешательств, неопластических заболеваний, ожогов или других травм и может привести к тяжелым повреждениям органов микротромбозом.

Тромбоэмболические осложнения также возникают при микроангиопатических гемолитических анемиях и при контакте крови с инородными поверхностями при искусственном кровообращении, например, в случае гемодиализа, экстракорпоральной мембранной оксигенации, наличия устройства поддержки левого желудочка и аналогичных методов, артериовенозные фистулы, сосудистые протезы и протезы сердечных клапанов.

Кроме того, соединения, описываемые в настоящем изобретении, могут быть пригодными для лечения и/или профилактики расстройств, связанных с образованием микротромбов или фибриновых отложений в мозговых кровеносных сосудах, что может привести к таким приобретенным расстройствам, как слабоумие, сосудистая деменция или болезнь Альцгеймера. Здесь тромб может способствовать расстройствам как через окклюзии и связанными дальнейшими факторами заболевания.

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут подходить, в частности, для лечения и/или профилактики расстройств, где в дополнение к прокоагулянтным компонентам, про-

воспалительным компонентам также играют важную роль. Взаимное усиление коагуляции и воспаления, в частности, может быть предотвращено с помощью данных соединений в соответствии с изобретением, таким образом, решительно снижая вероятность тромботических осложнений. В данном случае, как ингибиторный компонент фактора XIa (через ингибирование производства тромбина), так и ингибиторный компонент калликреина плазмы может способствовать антикоагулянтному и противовоспалительному эффектам (например, посредством брадикинина). Таким образом, может быть рассмотрено, помимо прочего, лечение и/или профилактика в контексте атеросклеротических сосудистых расстройств, воспалений в контексте ревматических заболеваний опорно-двигательного аппарата, воспалительных легочных заболеваний, таких как пневмофиброз, воспалительных почечных заболеваний, такие как гломерулонефрит, воспалительных заболеваний кишечного тракта, таких как болезнь Крона или язвенный колит, или расстройств, которые могут присутствовать в контексте основного диабетического заболевания, таких как диабетическая ретинопатия или нефропатии.

Кинины, образованные посредством калликреина плазмы, помимо прочего, решающую роль играют в прогрессировании хронических воспалительных заболеваний кишечного тракта. Их провоспалительное действие через активацию рецепторов брадикинина вызывает и потенцирует прогрессирование заболевания. Исследования на пациентах с болезнью Крона показали корреляцию между концентрацией калликреина в эпителии кишечника и степенью воспаления кишечника. Активация калликреин-кининовой системы наблюдалось также в экспериментальных исследованиях на животных. Ингибирование синтеза брадикинина ингибиторами калликреина соответственно может использоваться также для профилактики и терапии хронических воспалительных кишечных расстройств.

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для ингибирования роста опухоли и образования метастаз, а также для профилактики и/или лечения тромбоэмболических осложнений, таких как, например, венозные тромбоэмболии, пациентов с опухолями, в частности тех, кто переносит серьезные хирургические вмешательства или химиотерапии или лучевую терапию.

Кроме того, заявляемые соединения могут быть использованы для профилактики и/или лечения легочной гипертензии.

В контексте настоящего изобретения термин "легочная гипертензия" включает легочную артериальную гипертензию, легочную гипертензию, связанную с расстройствами левых отделов сердца, легочную гипертензию, связанную с легочными расстройствами и/или гипоксией и легочной гипертензией вследствие хронических тромбоэмболии.

"Легочная артериальная гипертензия" включает идиопатическую легочную артериальную гипертензию (IPAH, ранее также называемую первичной легочной гипертензией), семейную легочную артериальную гипертензию (FPAH) и сопутствующую легочную артериальную гипертензию (АПАХ), что связано с коллагенозами, системно-легочными шунтами при врожденных пороках сердца, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекциями, употреблением некоторых лекарственных средств и медицинских препаратов, и с другими нарушениями (нарушения функций щитовидной железы, болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, наследственная телеангиэктазия, гемоглобинопатия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия), с расстройствами, оказывающими значительное воздействие на вены/капилляры, такими как легочные-веноокклюзионные расстройства и легочно-капиллярный ангиоматоз, а также персистирующей легочной гипертензией новорожденных.

Легочная гипертензия, связанная с расстройствами левых отделов сердца включает в себя заболевания левого предсердия и желудочка и дефектов митрального клапана или клапана аорты.

Легочная гипертензия, связанная с нарушениями функции легких и/или гипоксией, включает хронические обструктивные легочные заболевания, интерстициальное легочное заболевание, синдром апноэ во время сна, альвеолярную гиповентиляцию, хроническую высотную болезнь и врожденные пороки.

Легочная гипертензия вследствие хронических тромбоэмболии (СТЕРН) включает в себя тромбоэмболические окклюзии проксимальных легочных артерий, тромбоэмболические окклюзии дистальных легочных артерий и не тромботическую легочную эмболию (опухоль, паразиты, инородные тела).

Кроме того, вещества в соответствии с настоящим изобретением могут быть полезными для лечения легочных и печеночных фиброзов.

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть пригодными для лечения и/или профилактики диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в контексте инфекционного заболевания, и/или системного воспалительного синдрома, септической органной дисфункции, септической органной недостаточности или полиорганной недостаточности, остром респираторном дистресс-синдроме, остром повреждении лёгких, септическом шоке и/или септической органной недостаточности.

В ходе развития инфекции может возникнуть генерализованная активация системы свертывания крови (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови или коагулопатия потребления) с микротромбозом в различных органах и вторичными геморрагическими осложнениями. Кроме того, могут быть повреждены эндотелия с увеличением проницаемости сосудов и диффузией жидкости и белков в экстравазальное пространство. В ходе прогрессирования инфекции может развиваться функциональная

недостаточность какого-либо органа (например, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, респираторная недостаточность, недостаточность ЦНС и сердечно-сосудистая недостаточность) или полиорганная недостаточность.

В случае диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови происходит выраженная активация системы свертывания крови на поверхности поврежденных эндотелиальных клеток, поверхностях инородных тел или перекрестношпитой экстравазкуляриной ткани. Как следствие, происходит коагуляция в мелких сосудах различных органов при гипоксии и последующей дисфункции органов. Вторичным эффектом является потребление факторов коагуляции (например, фактор X, протромбин и фибриноген) и тромбоцитов, что снижает свертываемость крови и может привести к тяжелому кровотечению.

Соединения, описываемые в настоящем изобретении, которые ингибируют калликреин плазмы сам по себе или в сочетании с фактором XIa, также могут применяться для лечения или профилактики нарушений, которые связаны с калликреином плазмы. В дополнение к антикоагулянтной активности, калликреин плазмы является важной брадикинин-высвобождающей протеазой, которая, помимо прочего, приводит к повышению эндотелиальной проницаемости. Данные соединения, поэтому могут использоваться для лечения или профилактики расстройств, связанных с образованием отеков, таких как органические нарушения со стороны глаз, в частности, диабетическая ретинопатия или макулярный отек или наследственный ангионевротический отёк.

"Офтальмологические расстройства" в контексте настоящего изобретения включают в себя, в частности, такие расстройства, как диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, макулярный отек, макулярная отечность, связанная с окклюзией вен сетчатки, возрастная макулярная дегенерация, сосудистая неоваскуляризация, хориоидальные неоваскулярные мембраны, кистозный макулярный отек, эпиретинальные мембраны и макулярные перфорации, связанная с миопатией сосудистая неоваскуляризация, ангиоидные полосы сетчатки, сосудистые полосы, отслоение сетчатки, атрофические изменения пигментного эпителия сетчатки, гипертрофические изменения пигментного эпителия сетчатки, окклюзия вен сетчатки, сосудистая окклюзия вен сетчатки, пигментная дистрофия сетчатки, болезнь Штаргардта, ретинопатия недоношенных, глаукома, воспалительные расстройства глаз, такие как увеит, склерит или эндофтальмит, катаракта, рефракционные аномалии, такие как близорукость, дальновидность или астигматизм и кератоконус, нарушения передней камеры глаза, такие как роговица ангиогенеза как сиквел, например, кератит, трансплантация роговицы или кератопластики, корнеальный ангиогенез как осложнение гипоксии (например, чрезмерно частое использование контактных линз), птеригиум конъюнктивы, субкорнеальный отек и интракорнеальный отек.

Данные соединения согласно изобретению могут быть пригодными также и для первичной профилактики тромботических или тромбоэмболических расстройств и/или воспалительных расстройств и/или расстройств с повышенной проницаемостью сосудов у пациентов, у которых генные мутации приводят к повышению активности ферментов, либо повышению уровня зимогенов и это установлено соответствующими испытаниями/измерениями активностями ферментов и концентраций зимогенов.

Настоящее изобретение относится к соединениям в соответствии с изобретением для лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических расстройств.

Также настоящее изобретение относится к применению соединений в соответствии с изобретением, для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических расстройств.

В дополнение к этому настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических расстройств у людей и животных путем введения терапевтически эффективного количества по крайней мере одного соединения в соответствии с изобретением или указанного лекарственного средства.

Кроме того, соединения, описываемые в настоящем изобретении, могут также применяться для предупреждения коагуляции *ex vivo*, например для защиты органов, которые будут трансплантироваться, от повреждений, вызванных образованием тромбов, и для защиты органов реципиента от тромбоэмболии из трансплантированного органа, для сохранения крови и продуктов плазмы, для очистки/предварительной обработки катетеров и других медицинских приспособлений и приборов, для покрытия синтетических поверхностей медицинских приспособлений и приборов, используемых в *in vivo* или *ex vivo* или для биологических образцов, которые могут содержать фактор XIa или калликреин плазмы.

В данном изобретении дополнительно могут быть использованы лекарственные средства, содержащие соединения в соответствии с изобретением и одно или более дополнительных активных соединений, в частности, для лечения и/или профилактики вышеупомянутых расстройств. Предпочтительные примеры активных соединений, пригодных для совместного применения, включают

гиполипидемические вещества, особенно ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А), например ловастатин (мевакор), симвастатин (цукор), правастатин (правакол), флувастатин (лескол) и аторвастатин (липитор);

коронарные терапевтические средства/вазодилататоры, особенно ингибиторы ангиотензин-конвертирующих ферментов, например каптоприл, лизиноприл, эналаприл, рамиприл, цилазаприл, беназеприл, фосиноприл, квинаприлом и периндоприл, или (ангиотензин II) антагонисты рецепторов, напри-

мер эмбусартан, лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, эпросартан и темисартан, или антагонисты  $\beta$ -адренорецепторов, например карведилол, алпренолол, бисопролол, ацебутолол, атенолол, бетаксоллол, картеолол, метопролол, надолол, пенбутолол, пиндоллол, пропанолол и тимолол, или антагонисты  $\alpha$ -1-адренорецепторов, например празозин, буназозин, доксазозин и теразозин, или диуретики, например гидрохлоротиазид, фуросемид, буметанид, пиретанид, торасемид, амилорид и дихидралазин, или блокаторы кальциевых каналов, например верапамил и дилтиазем, или дигидропиридиновые производные, например нифедипин (адалат) и нитрендипин (байотензин), или нитропрепараты, например изосорбид 5-мононитрат, изосорбид динитрат и глицерин тринитрат, или вещества, вызывающие увеличение циклогуанозинмонофосфата, например стимуляторы растворимой гуанилат циклазы, например риоцигулата;

активаторы плазминогена (тромболитики/фибринолитики) и соединения, которые способствуют развитию тромболиза/фибринолиза, такие как ингибиторы ингибитора активатора плазминогена или активированные тромбином ингибиторы фибринолиза, такие как, например, тканевый активатор плазминогена (например, Actilyse®), стрептокиназа, ретеплаза и урокиназа или плазминоген модулирующие вещества, вызывающие повышенное образование плазмينا;

антикоагуляционные вещества (антикоагулянты), такие как, например, гепарин, низкомолекулярные гепарины, например тинзапарин, цертопарин, парнапарин, надропарин, ардепарин, эноксапарин, ревипарин, далтепарин, данапароид, семулопарин (AVE 5026), адомипарин (M1 18) и EP-42675/ORG42675;

прямые ингибиторы тромбина, такие как, например, прадакса (дабигатран), атецегатран (AZD-0837), DP-4088, SSR-182289A, аргатробан, бивалирудин и таногитран (BIBT-986 и пролекарственная форма BIBT-1011), гирудин;

прямые ингибиторы фактора Ха, такие как, например, ривароксабан, аписксабан, эдоксабан (DU-176b), бетриксабан (PRT-54021), R-1663, дарексабан (YM-150), отамиксабан (FXV-673/RPR-130673), летаксабан (ТАК-442), разаксабан (DPC-906), DX-9065a, LY-517717, таногитран (BIBT-986, пролекарственная форма: BIBT-1011), идрапаринукс и фондапаринукс, вещества, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов (ингибиторы агрегации тромбоцитов), такие как, например, ацетилсалициловая кислота (такие как, например, аспирин), антагонисты P2Y<sub>12</sub>, такие как, например, тиклопидин (тиклид), клопидогрел (плавике), прасугрел, тикагрелор, кангрелор, элиногрел, антагонисты активируемых протеазами рецепторов PAR-1, такие как, например, ворапаксар, антагонисты активируемых протеазами рецепторов PAR-4, антагонисты рецепторов EP3, такие как, например, DG041;

ингибиторы адгезии тромбоцитов, таких как GPIIb/IIIa и/или антагонисты GPIIb, такие как, например, ревацепт или каплацизумаб;

антагонисты рецепторов фибриногена (антагонисты гликопротеина-IIb/IIIa), например абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, ламифибан, лефрадафибан и фрадафибан;

рекомбинантный активированный человеческий протеин С, такой как, например, зигрис или рекомбинантный тромбомодулин;

и также антиаритмические препараты;

ингибиторы путей передачи сигналов факторов роста эндотелия сосудов и/или факторов роста тромбоцитов, таких как, например, афлиберцепт, ранибизумаб, бевацизумаб, х-902, пегаптаниб, рамуцизумаб, скуаламин или бевасираниб, апатиниб, акситиниб, бриваниб, цедираниб, довитиниб, ленватиниб, линифаниб, мотесаниб, пазопаниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб, тивозаниб, вандетаниб, ваталаниб, варгатеф и E-10030;

ингибиторы пути передачи сигнала ангиопоэтин-Tie, такие как, например, AMG386; ингибиторы рецепторной тирозинкиназы Tie2;

ингибиторы пути передачи сигналов интегрин, такие как, например, волоциксимаб, циленгитид и ALG1001;

ингибиторы пути передачи сигналов PI3K-Akt-mTOR, такие как, например, XL-147, перифосин, МК2206, сиролimus, темсиролimus и эверолимус;

кортикостероиды, такие как, например, анекортав, бетаметазон, дексаметазон, триамцинолон, флуоцинолон и флуоцинолона ацетонид;

ингибиторы пути передачи сигналов ALK1-Smad1/5, такие как, например, ACE041; ингибиторы циклооксигеназы, такие как, например, бромфенак и непафенак;

ингибиторы калликреин-кининовой системы, такие как, например, сафотибант и экаллантид;

ингибиторы путей передачи сигналов сфингозин 1-фосфат, таких как, например, сонепцизумаб;

ингибиторы комплемента-рецептора C5a, такие как, например, экулизумаб; ингибиторы рецептора 5HT<sub>1a</sub>, такие как, например, тандоспирон;

ингибиторы пути прохождения сигнала Ras-Raf-Mek-Erk; ингибиторы путей прохождения сигнала митоген-активируемой протеинкиназы; ингибиторы путей прохождения сигнала фактора роста фибробластов; ингибиторы пролиферации эндотелия; апоптоз-индуцирующих активных соединений;

фотодинамическая терапия, состоящая из активного соединения и действия света, активное соединение, например вертепорфин.

"Комбинации" для задачи изобретения означают не только лекарственные формы, которые содержат все компоненты (так называемые фиксированные комбинации) и комбинированные пакеты, которые содержат компоненты отдельно друг от друга, но и компоненты, которые вводят одновременно или последовательно, при условии, что они используются для профилактики и/или лечения одного и того же заболевания. Таким образом, можно объединить два или более активных компонентов друг с другом, что означает, что они представляют каждый из двухкомпонентных или многокомпонентных комбинаций.

Соединения по настоящему изобретению могут действовать системно и/или локально. Для этой цели их можно вводить в любой форме, например, пероральным путем, парентеральным, пульмональным, назальным, подъязычным, язычным, щечным, ректальным, кожным, трансдермальным, конъюнктивным или ушным способом введения, или в виде имплантата или стента.

Соединения по настоящему изобретению могут назначаться в лекарственных формах, подходящих для данных способов введения.

Приемлемые лекарственные формы для перорального приема - те, функции которые соответствуют предыдущему уровню техники и доставляют соединения по изобретению быстро и/или модифицированным способом, и которые содержат данные соединения в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме, например таблетки (без оболочки или с оболочкой, например, имеющие кишечнорастворимую оболочку или оболочку, которые не растворяются или растворяются с задержкой, которые регулируют высвобождение соединения, описываемого в настоящем изобретении), таблетки, которые распадаются быстро в ротовой полости, или пленки/пластинки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное введение может выполняться без этапа резорбции (например, внутривенный, интраартериальный, интракардиальный, интраспинальный или интралюмбальный способ введения) или включая этап резорбции (например, внутримышечный, подкожный, интрадермальный, чрескожный (вводимый через кожу) или интраперитонеальный способ введения). Лекарственные формы, подходящие для парентерального введения, включают препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Приемлемые для экстраокулярного введения (топическое введение) - лекарственные формы, которые действуют в соответствии с предыдущим уровнем техники, высвобождают активное соединение быстро и/или в модифицированном виде или контролируемым образом и содержат активное соединение в кристаллической или аморфизированной и/или растворенной форме, например глазные капли, спреи и лосьоны (например, растворы, суспензии, везикулярные/коллоидные системы, эмульсии, аэрозоли), порошки для глазных капель, спреи и лосьоны (например, измельченные активные соединения, смеси, лиофилизаты, осажденные активные соединения), глазные препараты в мягкой лекарственной форме (например, гидрогели, гидрогели *in-situ*, кремы и мази), глазные вкладки (препараты в твердой и мягкой форме, например биоадгезивы, пленки/пластинки, таблетки, контактные линзы).

Внутриглазное введение включает в себя, например, введение в стекловидное тело, а также субретинальный, субсклеральный, интрахориоидальный, субконъюнктивальный, ретробульбарный способы и субтеноновые инъекции.

Подходящие для внутриглазного введения - лекарственные формы, которые действуют, в соответствии с предыдущим уровнем техники, освобождают активное соединение быстро и/или в модифицированном виде или контролируемым образом и содержат активное соединение в кристаллической или аморфизированной и/или растворенной форме, такие как, например, препараты для инъекций и концентраты для препаратов для инъекций (например, растворы, суспензии, везикулярные/коллоидные системы, эмульсии), порошки для препаратов для инъекций (например, измельченные активные соединения, смеси, лиофилизаты, осажденные активные соединения), гели для препаратов для инъекций (препараты в мягкой лекарственной форме, например гидрогели, гидрогели *in-situ*) и имплантаты (препараты в твердой лекарственной форме, например биоразлагаемые и бионеразлагаемые имплантаты, имплантируемые помпы).

Предпочтение отдается пероральному введению или в случае офтальмологических нарушений экстраокулярному и интраокулярному способам.

Приемлемыми лекарственными формами для других способов введения являются, например, фармацевтические формы для ингаляций (включая порошковые ингаляторы, распылители), носовые капли, растворы или аэрозоли; таблетки для языкового, подъязычного способов ведения или введения в ротовую полость, пленки/пластинки или капсулы, свечи, препараты для ушей или глаз, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, взбалтываемые смеси), липофильные суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пасты, пенки, присыпки, имплантаты или стенты.

Соединения по настоящему изобретению могут быть преобразованы в указанные лекарственные формы. Это может быть выполнено способом, известным по сути, смешиванием с инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими наполнителями. Данные наполнители включают вещества-носители (например, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, маннит), растворители (например, жид-

кие полиэтиленгликоли), эмульгаторы и диспергирующие или увлажняющие компоненты (например, додецилсульфат натрия, полиоксисорбитан олеат), связующие вещества (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиоксиданты, например аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты, например оксид железа) и корректоры вкуса и/или запаха.

Данное изобретение далее относится к лекарственному средству, содержащему по меньшей мере одно заявленное соединение с инертным нетоксичным фармацевтически пригодным наполнителем для лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических расстройств.

В случае парентерального введения, как правило, найденная предпочтительная для введения дозировка составляет от 5 до 250 мг каждые 24 ч для достижения эффективных результатов. В случае перорального введения количество составляет от 5 до 500 мг каждые 24 ч.

Несмотря на это, может потребоваться, в случае необходимости, отклоняться от указанных количеств, в частности, в зависимости от веса тела, способа введения, индивидуальной переносимости действующего вещества, типа формулы, времени или интервала введения.

Если не указано иное, проценты в тестах и примерах, которым следуют, являются процентами по весу; части являются частями по весу. Соотношение растворителя, соотношения разведения и данные по концентрации для жидкостей/жидких растворов основаны в каждом случае на объеме, "в/о" означает соотношение "вес/объем". Например, "10% мас./об." означает 100 мл раствора или суспензии составляет 10 г вещества.

## А) Примеры

Сокращения.	
Вос	<i>tert</i> -бутилоксикарбонил
brs или br s	широкий синглет (в ЯМР)
Ex.	Пример
d (д)	день(дни), дублет (в ЯМР)
TLC	тонкослойная хроматография
DCM	дихлорметан
DCI	прямая химическая ионизация (в масс-спектрометрии)
dd	дублет дублетов (в ЯМР)
DIC (ДВС)	<i>N, N'</i> -диизопропилкарбодимид
DIEA	<i>N, N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	<i>N, N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
eq.	эквивалент (ы)
ESI	ионизация электрораспылением (в масс-спектрометрии)
h	час(ы)
HATU	<i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N, N, N'</i> -третбутилгексафторфосфат тетраметилурония гексафторфосфат
HPLC (ВЭЖХ)	Высокоэффективная жидкостная хроматография высокого давления
HV	высокий вакуум
LC/MS (ЖХ/МС)	жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией
LDA	диизопропиламид лития
m	мультиплет (в ЯМР)
min	минута(ы)
MS	масс-спектроскопия
NMR	спектроскопия ядерного магнитного резонанса
Oxima	этилгидроксиминоцианоацетат
q	квартет (в ЯМР)
quant.	количественный
quin	квинтет (в ЯМР)
RP	обратная фаза (в ВЭЖХ)
RT	комнатная температура
R <sub>t</sub>	время удерживания (в ВЭЖХ)
s	синглет (в ЯМР)
sxt	секстет (в ЯМР)
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография (с диоксидом углерода в качестве сверхкритической подвижной фазы)
t	триплет (в ЯМР)
THF	тетрагидрофуран
TFA	трифторуксусная кислота
T3P	2, 4, 6-трипропил-1, 3, 5, 2, 4, 6-триоксатрифосфинан 2, 4, 6-триоксид

ВЭЖХ.

ВЭЖХ-МС и ГХ способы.

Способ 1. Приспособление: система сверхэффективной жидкостной хроматографии одноквадрупольного обнаружения "Waters ACQUITY SQD UPLC"; колонка: "Waters Acquity UPLC HSS T3" 1,8 мкм

50×1 мм; подвижная фаза А: 1 л воды + 0,25 мл 99% муравьиной кислоты, подвижная фаза В: 1 л ацетонитрила + 0,25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0,0 мин 90% А → 1,2 мин 5% А → 2,0 мин 5% А; печь: 50°C; скорость потока: 0,40 мл/мин; УФ-детектирование: 208-400 нм.

Способ 2. Приспособление: система сверхэффективной жидкостной хроматографии одноквадрупольного обнаружения "ACQUITY SQD UPLC"; колонка: "Waters Acquity UPLC HSS T3" 1,8 мкм 50×1 мм; подвижная фаза А: 1 л воды + 0,25 мл 99% муравьиной кислоты, подвижная фаза В: 1 л ацетонитрила + 0,25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0,0 мин 95% А → 6,0 мин 5% А → 7,5 мин 5% А; печь: 50°C; скорость потока: 0,35 мл/мин; УФ-детектирование: 210 400 нм.

Способ 3. Приспособление: микромасс-спектрометр модели "Micromass Quattro Premie" с водной системой ВЭЖХ "Waters UPLC Acquity"; колонка "Thermo Hypersil GOLD" 1,9 мкм 50×1 мм; подвижная фаза А: 1 л воды + 0,5 мл 50% муравьиной кислоты, подвижная фаза В: 1 л ацетонитрила + 0,5 мл 50%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0,0 мин 97% А → 0,5 мин 97% А → 3,2 мин 5% А → 4,0 мин 5% А; печь: 50°C; скорость потока: 0,3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Способ 4. Масс-спектрометр: прибор для ВЭЖХ "Waters (Micromass) Quattro Micro"; хроматограф модели "Agilent" серии 1100; колонка "YMC-Triart C18" 3 мкм 50×3 мм; подвижная фаза А: 1 л воды + 0,01 моль карбоната аммония, подвижная фаза В: 1 л ацетонитрила; градиент: 0,0 мин 100% А → 2,75 мин 5% А → 4,5 мин 5% А; печь: 40°C; скорость потока: 1,25 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Способ 5. Масс-спектрометр: прибор для ВЭЖХ масс-спектрометр "Waters (Micromass) QM"; хроматограф модели "Agilent" серии 1100; колонка "Agilent ZORBAX Extend-C18" 3,0×50 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 1 л воды + 0,01 моль карбоната аммония, подвижная фаза В: 1 л ацетонитрила; градиент: 0,0 мин 98% А → 0,2 мин 98% А → 3,0 мин 5% А → 4,5 мин 5% А; печь: 40°C; скорость потока: 1,75 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Способ 6. Масс-спектрометр: прибор для ВЭЖХ масс-спектрометр "Waters (Micromass) ZQ"; Хроматограф модели "Agilent" серии 1100; колонка "Agilent ZORBAX Extend-C18" 3,0×50 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 1 л воды + 0,01 моль карбоната аммония, подвижная фаза В: 1 л ацетонитрила; градиент: 0,0 мин 98% А → 0,2 мин 98% А → 3,0 мин 5% А → 4,5 мин 5% А; печь: 40°C; скорость потока: 1,75 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Способ 7. Приспособление: "Thermo DFS, Trace GC Ultra"; колонка: капиллярная колонка для газовой хроматографии "Restek RTX-35", 15 м × 200 мкм × 0,33 мкм; постоянный расход гелия: 1,20 мл/мин; печь: 60°C; на входе: 220°C; градиент: 60°C, 30°C/мин → 300°C (поддерживается 3,33 мин).

Способ 8. Приспособление: "MC Agilent MS Quad 6150"; ВЭЖХ Agilent 1290; колонка: "Waters Acquity UPLC HSS T3" 1,8 мкм 50×2,1 мм; подвижная фаза А: 1 л воды + 0,25 мл 99% муравьиной кислоты, подвижная фаза В: 1 л ацетонитрила + 0,25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0,0 мин 90% А → 0,3 мин 90% А → 1,7 мин 5% А → 3,0 мин 5% А; печь: 50°C; скорость потока: 1,20 мл/мин; УФ-детектирование: 205-305 нм.

Способ 9. Приспособление: "Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra"; колонка: капиллярная колонка для газовой хроматографии "Restek RTX-35", 15 м × 200 мкм × 0,33 мкм; постоянный расход гелия: 1,20 мл/мин; печь: 60°C; на входе: 220°C; градиент: 60°C, 30°C/мин → 300°C (поддерживается 3,33 мин).

Способ 10. Тип масс-спектрометра: "Thermo Scientific FT-MS; тип прибора UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000"; колонка: "Waters, HSST3, 2,1×75 мм, C18 1,8 мкм; подвижная фаза А: 1 л воды + 0,01% муравьиной кислоты, подвижная фаза В: 1 л ацетонитрила + 0,01% муравьиной кислоты; градиент: 0,0 мин 10% В → 2,5 мин 95% В → 3,5 мин 95% В; печь: 50°C; скорость потока: 0,90 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм/оптимальный контур интегрирования 210-300 нм.

Способ 11. Масс-спектрометр: прибор для ВЭЖХ "Waters (Micromass) Quattro Micro"; прибор Waters UPLC Acquity; колонка "Waters BEH C18" 1,7 мкм 50×2,1 мм; подвижная фаза А: 1 л воды + 0,01 моль формиата аммония, подвижная фаза В: 1 л ацетонитрила; градиент: 0,0 мин 95% А → 0,1 мин 95% А → 2,0 мин 15% А → 2,5 мин 15% А → 2,51 мин 10% А → 3,0 мин 10% А; печь: 40°C; скорость потока: 0,5 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Способ 12. Приспособление: ЖХ-МС "SHIMADZU": UFLC 20-AD и детектор "LCMS 2020 MS" (электрораспылительный источник ионов (ESI): сканирование в диапазоне между отношением массы к заряду (m/z) 90-900 время сканирования 0,7 с); колонка: "Shim-pack XR-ODS", 2,2 мкм, 3,0×50 мм; линейный градиент: 95% А (А: 0,05% трифторуксусная кислота в воде) до 100% В (В: 0,05% трифторуксусная кислота в ацетонитриле) более 2,2 мин с общим временем работы 3,6 мин; температура колонки: 40°C; скорость потока: 1,0 мл/мин; УФ-детектирование: 190-400 нм.

Способ 13. Приспособление: ЖХ-МС "SHIMADZU": UFLC 20-AD и детектор "LCMS 2020 MS" (электрораспылительный источник ионов (ESI): сканирование в диапазоне между отношением массы к заряду (m/z) 90-900, время сканирования 0,5-1,0 с); колонка: "Ascentis Express C18", 2,7 мкм, 2,1×50 мм; линейный градиент: 95% А (А: 0,05% трифторуксусная кислота в воде) до 100% В (В: 0,05% трифторуксусная кислота в ацетонитриле) более 1,0 мин с общим временем работы 2,0 мин; температура колонки:

40°C; скорость потока: 1,0 мл/мин; УФ-детектирование: 190-400 нм.

Способ 14. Приспособление: ЖХ-МС "SHIMADZU": UFLC 20-AD и детектор "LCMS 2020 MS" (электрораспылительный источник ионов (ESI): сканирование в диапазоне между отношением массы к заряду ( $m/z$ ) 90-900, время сканирования 0,5-1,0 с); колонка: "Ascentis Express C18", 2,7 мкм, 2,1×50 мм; линейный градиент: 95% А (А: 0,05% трифторуксусная кислота в воде) до 100% В (В: 0,05% трифторуксусная кислота в ацетонитриле) более 2,1 мин с общим временем работы 3,0 мин; температура колонки: 40°C; скорость потока: 1,0 мл/мин; УФ-детектирование: 190-400 нм.

Способ 15. Приспособление: ЖХ-МС "SHIMADZU": UFLC 20-AD и детектор "LCMS 2020 MS" (электрораспылительный источник ионов (ESI): сканирование в диапазоне между отношением массы к заряду ( $m/z$ ) 90-900, время сканирования 0,5-1,0 с); колонка: "Ascentis Express C18", 2,7 мкм, 2,1×50 мм; линейный градиент: 95% А (А: 0,05% трифторуксусная кислота в воде) до 95% В (В: 0,05% трифторуксусная кислота в ацетонитриле) более 2,0 мин с общим временем работы 3,0 мин; температура колонки: 40°C; скорость потока: 1,0 мл/мин; УФ-детектирование: 190-400 нм.

Способ 16. Приспособление: ЖХ-МС "SHIMADZU": UFLC 20-AD и детектор "LCMS 2020 MS" (электрораспылительный источник ионов (ESI): сканирование в диапазоне между отношением массы к заряду ( $m/z$ ) 90-900, время сканирования 0,5-1,0 с); колонка: "CORTECS C18", 2,7 мкм, 2,1×50 мм; линейный градиент: 95% А (А: 0,09% муравьиной кислоты в воде) до 100% В (В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) более 1,2 мин с общим временем работы 2,0 мин; температура колонки: 40°C; скорость потока: 1,0 мл/мин; УФ-детектирование: 190-400 нм.

Способ 17. Приспособление: ЖХ-МС "SHIMADZU": UFLC 20-AD и детектор "LCMS 2020 MS" (электрораспылительный источник ионов (ESI): сканирование в диапазоне между отношением массы к заряду ( $m/z$ ) 90-900, время сканирования 0,5-1,0 с); колонка: "CORTECS C18", 2,7 мкм, 2,1×50 мм; линейный градиент: 95% А (А: 0,09% муравьиной кислоты в воде) до 95% В (В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) более 2,0 мин с общим временем работы 3,0 мин; температура колонки: 40°C; скорость потока: 1,0 мл/мин; УФ-детектирование: 190-400 нм.

Способ 18. Приспособление: ЖХ-МС "SHIMADZU": UFLC 20-AD и детектор "LCMS 2020 MS" (электрораспылительный источник ионов (ESI): сканирование в диапазоне между отношением массы к заряду ( $m/z$ ) 90-900, время сканирования 0,5-1,0 с); колонка: "Ascentis C18", 2,7 мкм, 2,1×50 мм; линейный градиент: 95% А (А: 0,05% трифторуксусная кислота в воде) до 100% В (В: 0,05% трифторуксусная кислота в ацетонитриле) более 1,1 мин с общим временем работы 2,0 мин; температура колонки: 45°C; скорость потока: 1,0 мл/мин; УФ-детектирование: 190-400 нм.

Способ 19. Приспособление: ЖХ-МС "SHIMADZU": UFLC 20-AD и детектор "LCMS 2020 MS" (электрораспылительный источник ионов (ESI): сканирование в диапазоне между отношением массы к заряду ( $m/z$ ) 90-900, время сканирования 0,5-1,0 с); колонка: "Ascentis C18", 2,7 мкм, 2,1×50 мм; линейный градиент: 95% А (А: 0,05% трифторуксусная кислота в воде) до 100% В (В: 0,05% трифторуксусная кислота в ацетонитриле) более 1,2 мин с общим временем работы 2,0 мин; температура колонки: 40°C; скорость потока: 1,0 мл/мин; УФ-детектирование: 190-400 нм.

Способ 20. Колонка: "Ascentis Express C18", 2,7 мкм, 2,1×50 мм; линейный градиент: 50% А (А: 0,05% трифторуксусная кислота в воде) до 95% В (В: 0,05% трифторуксусная кислота в ацетонитриле) более 3,0 мин с общим временем работы 4,0 мин; температура колонки: 40°C; скорость потока: 1,0 мл/мин.

Способ 21. Приспособление: "ThermoFisherScientific LTQ-Orbitrap-XL; Geratetyp HPLC: Agilent 1200SL"; колонка: "Agilent, POROSHELL 120", 3×150 мм, SB - C18 2,7 мкм; подвижная фаза А: 1 л вода + 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 1 л ацетонитрила + 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0,0 мин 2% В → 0,3 мин 2% В → 5,0 мин 95% В → 10,0 мин. 95% В; печь: 40°C; скорость потока: 0,75 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Способ 22. Приспособление: ЖХ-МС "SHIMADZU": UFLC 20-AD и детектор "LCMS 2020 MS" (электрораспылительный источник ионов (ESI): сканирование в диапазоне между отношением массы к заряду ( $m/z$ ) 90-900, время сканирования 0,5-1,0 с); колонка: "CORTECS-C18", 2,7 мкм, 2,1×50 мм; линейный градиент: 95% А (А: 0,1% трифторуксусная кислота в воде) до 95% В (В: 0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле) более 2,0 мин с общим временем работы 3,0 мин; температура колонки: 40°C; скорость потока: 1,0 мл/мин; УФ-детектирование: 190-400 нм.

Способ 23. Приспособление: ЖХ-МС "SHIMADZU": UFLC 20-AD и детектор "LCMS 2020 MS" (электрораспылительный источник ионов (ESI): сканирование в диапазоне между отношением массы к заряду ( $m/z$ ) 90-900, время сканирования 0,5-1,0 с); колонка: "Poroshell HPH-C18", 2,7 мкм, 3,0×50 мм; линейный градиент: 90% А (А: 5 мм бикарбонат аммония в воде) до 95% В (В: ацетонитрил) более 1,1 мин, с общим временем выполнения 1,8 мин; температура колонки: 45°C; скорость потока: 1,2 мл/мин; УФ-детектирование: 190-400 нм.

Микроволновая печь: в качестве микроволнового реактора использовался "одномодовый" прибор типа Emrys™ Optimizer.

При очищении соединений, описываемых в настоящем изобретении, применяя способ препаративной ВЭЖХ, описанные выше способы, в которых элюенты содержат добавки, например трифторуксусную кислоту, муравьиную кислоту или аммиак, соединения, описываемые в настоящем изобретении, могут быть получены в форме соли, например трифторацетат, формиат или соль аммония, если соединения, описываемые в настоящем изобретении, содержат достаточную щелочную или кислотную функциональную группу. Такие соли могут быть преобразованы в соответствующие свободные основания или кислоты с помощью различных способов, известных специалисту в данной области техники.

В случае синтеза промежуточных продуктов и действующие образцы изобретения описаны далее, любое соединение, указанное в форме соли соответствующего основания или кислоты, обычно соляной неизвестного точного стехиометрического состава, полученные в ходе соответствующего приготовления и/или процесса очистки. Если не указано более подробно, дополнения к названиям и структурные формулы, такие как "гидрохлорид", "трифторацетат", "натриевая соль" или "x HCl", "x CF<sub>3</sub>COOH", "x Na<sup>+</sup>", не следует исходя из вышеизложенного понимать в стехиометрическом аспекте в случае таких солей, они имеют лишь описательный характер в отношении присутствующих солеобразующих компонентов.

Это применяется, соответственно, если синтез промежуточных продуктов или действующие образцы или их соли были получены в виде сольватов, например гидратов неизвестного стехиометрического состава (если они определенного типа) описанными способами приготовления и/или очистки.

Исходные соединения.

Общий способ 1А. Приготовление бороновой кислоты.

При температуре -78°C диизопропиламид лития (2М в тетрагидрофуране/гептане/этилбензоле) был добавлен в раствор соответствующего производного пиридина в тетрагидрофуране (3 мл/ммоль), смесь перемешивали в течение 2-4 ч и затем быстро добавили триизопропил борат. Реакционную смесь удерживали при -78°C в течение еще 2-3 ч, а затем медленно размораживали до комнатной температуры в течение ночи. После добавления воды тетрагидрофуран удаляли при пониженном давлении и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Водную фазу подкисляли водным раствором хлористоводородной кислоты (2М), что закономерно приводило к образованию осадка, который затем отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Комбинированные органические фазы высушивали (сульфат натрия или сульфат магния), отфильтровывали и концентрировали в условиях пониженного давления.

Общий способ 2А. Сочетание по Сузуки.

В колбу, которая была высушена при нагревании и обработана аргоном, были добавлены изначально 1,0 экв. соответствующих бороновых кислот, 1,0 экв. бромистого арила или йодистого арила, 3,0 экв. карбоната калия и 0,1 экв. [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)хлорид/монодихлорметан аддукта или тетраакс(трифенилфосфин)палладия(0). Затем сосуд опорожняли трижды и в каждом случае обрабатывали аргоном. Диоксан (6 мл/ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение нескольких часов до достижения практически полной конверсии. Затем реакционную смесь отфильтровывали через целит и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Вода была добавлена в остаток. После добавления этилацетата и разделения фаз органическую фазу один раз промывали водой и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (сульфат натрия или сульфат магния), отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. После этого сырой продукт был очищен либо хроматографией с нормальными фазами (смеси циклогексан/этилацетат или дихлорметан/метанол), либо препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (градиент вода/ацетонитрил или градиент вода/метанол).

Общий способ 3А. Расщепление метоксипиридина.

20 экв. гидрохлорид пиридиния или гидробромид пиридиния были добавлены к раствору соответствующего метоксипиридина в диметилформамиде (10-12,5 мл/ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение от нескольких часов до суток с возможным дальнейшим добавлением гидрохлорида пиридиния или гидробромид пиридиния до достижения практически полной конверсии. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток перетирали с водой. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали при пониженном давлении.

Общий способ 4А. N-алкилирование производных 2-пиридона с производными соответствующих 2-бром- или 2-хлорпропионового эфира в присутствии карбоната калия.

В атмосфере аргона и при комнатной температуре 1,2 экв. соответствующего производного 2-бром- или 2-хлорпропионового эфира и 1,5 экв. карбоната калия добавляли к раствору 1,0 экв. соответствующего производного 2-пиридинона в диметилформамиде (5-10 мл/ммоль) и смесь перемешивали при 100°C. После удаления диметилформамида и добавления воды/этилацетата и разделения фаз, органическую фазу промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (сульфат натрия или сульфат магния), отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. После этого сырой продукт был очищен либо хроматографией с нормальными фазами (смеси циклогексан/этилацетат или дихлорметан/метанол), либо препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (градиент вода/ацетонитрил или градиент вода/метанол).

Общий способ 5А. Амид в соединении с ТЗР/пиридином.

Раствор соответствующей карбоновой кислоты (1 экв.) и соответствующего амина (1,1-1,5 экв.) в пиридине (0,1М) нагревали до 60 до 80°C, а ТЗР (триоксатрифосфоринан) (50% в этилацетате, 1,5-4 экв.) добавлялся по каплям. В альтернативном варианте ТЗР (триоксатрифосфоринан) добавлялся при комнатной температуре, и затем смесь перемешивали при комнатной температуре или нагревали до комнатной температуры и до 90°C. После истечения периода 1-20 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду и этилацетат. Водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Комбинированные органические фазы промывали водным буферным раствором (рН 5), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Сырой продукт затем очищался (необязательный этап) либо хроматографией с нормальными фазами (подвижная фаза: смесь циклогексан/этилацетат или смесь дихлорметан/метанол), либо препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (градиент вода/ацетонитрил или градиент вода/метанол).

Общий способ 5В. Амид в сочетании с О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-гексафторфосфат тетраметилурином (НАТУ)/N,N-диизопропилэтиламин (DIEA).

В атмосфере аргона и при комнатной температуре амин (1,1 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (2,2 экв.) и раствор НАТУ (1,2 экв.) в небольшом количестве диметилформамида добавляли к раствору соответствующей карбоновой кислоты (1,0 экв.) в диметилформамиде (7-15 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После добавления воды/этилацетата и разделения фаз органическую фазу промывали водой с насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (сульфат натрия или сульфат магния), отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. После этого сырой продукт был очищен либо хроматографией с нормальными фазами (смеси циклогексан/этилацетат или дихлорметан/метанол), либо препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (градиент вода/ацетонитрил или градиент вода/метанол).

Общий способ 6А. Гидролиз трет-бутилового эфира или защищенного трет-бутоксикарбонильной группой амина с применением трифторуксусной кислоты.

При комнатной температуре, 20 экв. трифторуксусной кислоты были добавлены к раствору 1,0 экв. соответствующего производного трет-бутилового эфира в дихлорметане (5-10 мл/ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение периода от 1 до 8 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток совместно выпаривали несколько раз с дихлорметаном и толуолом и сушили при пониженном давлении. После этого сырой продукт очищали (необязательный этап) либо хроматографией с нормальными фазами (смеси циклогексан/этилацетат или смеси дихлорметан/метанол), либо препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (градиент вода/ацетонитрил или градиент вода/метанол).

Общий способ 6В. Гидролиз бромистого/этилового или бензилового эфира с гидроксидом лития.

При комнатной температуре гидроксид лития (2-4 экв.) добавили к раствору 1,0 экв. соответствующего метилового или этилового эфира в тетрагидрофуране/воде (3:1, 7-15 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре в диапазоне от комнатной до 60°C и затем доводили кислотность смеси до рН 1 раствором соляной кислоты (1N). После добавления воды/этилацетата и разделения фаз водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Комбинированные органические фазы высушивали (сульфат натрия или сульфат магния), отфильтровывали и концентрировали в условиях пониженного давления. После этого сырой продукт был очищен либо хроматографией с нормальными фазами (смеси циклогексан/этилацетат или дихлорметан/метанол), либо препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (градиент вода/ацетонитрил или градиент вода/метанол).

Общий способ 6С. Гидролиз трет-бутилового эфира с использованием гидроксида лития.

При комнатной температуре гидроксид лития (2-5 экв.) добавляли к раствору 1,0 экв. соответствующего трет-бутилового эфира в тетрагидрофуране/этаноле (1:2, 15-50 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре в диапазоне от комнатной до 60°C, затем насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли и смесь доводили до рН 1, используя водный раствор соляной кислоты (1N). После добавления воды/этилацетата и разделения фаз водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Комбинированные органические фазы высушивали (сульфат натрия или сульфат магния), отфильтровывали и концентрировали в условиях пониженного давления. После этого сырой продукт был очищен либо хроматографией с нормальными фазами (смеси циклогексан/этилацетат или дихлорметан/метанол), либо препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (градиент вода/ацетонитрил или градиент вода/метанол).

Общий способ 6D. Гидролиз трет-бутилового эфира с использованием хлористого водорода в диоксане.

Раствор 1,0 экв. соответствующего производного трет-бутилового эфира в 4М хлористого водорода в диоксане (концентрация производного трет-бутилового эфира 0,1М) также перемешивали при комнатной температуре в течение от 2 до 48 ч и обрабатывали в ультразвуковой ванне в течение 2-5 с. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток совместно выпаривали не-

сколько раз с тетрагидрофураном и высушивали при пониженном давлении. Сырому продукту была придана форма без дальнейшего очищения.

Общий способ 7А. Приготовление трифлатов.

Раствор соответствующего спирта (1 экв.) изначально был добавлен в дихлорметан (0,1-1М), а при температуре в диапазоне от -78 до 0°C добавлялись последовательно лугидин (1,1-1,5 экв.) или триэтиламин (1,1-1,5 экв.) или N,N-диизопропилэтиламин (1,1-1,5 экв.) и трифторметансульфоновый ангидрид (1,05-1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре от -78 до 0°C в течение еще 1 ч и затем разбавляли тройным количеством (по объему реакции) метил трет-бутилового эфира. Органическую фазу промывали три раза в соотношении 3:1 смесью из насыщенного водного раствора хлорида натрия/1N соляной кислоты и, наконец, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, просушивали (сульфат натрия или сульфат магния) и отфильтровывали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

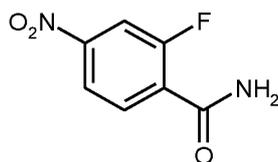
Общий способ 8А. Алкилирование сложных эфиров уксусной кислоты трифлатами.

В атмосфере аргона и при температуре -78°C бис(триметилсилил)амида лития (1,0М в тетрагидрофуране, 1,1-1,3 экв.) добавляли по каплям к раствору соответствующего эфира уксусной кислоты (1 экв.) в тетрагидрофуране (0,1-0,2М), смесь перемешивали в течение 15 мин. Соответствующий алкил трифлат (1,5-2,0 экв.) затем добавляли в чистом виде или в виде раствора в тетрагидрофуран. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение еще 15 мин и при комнатной температуре еще в течение 1 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли к реакционной смеси. После разделения фазы водная фаза экстрагировалась с этилацетатом. Комбинированные органические фазы высушивали (сульфат натрия или сульфат магния), отфильтровывали и концентрировали в условиях пониженного давления. После этого сырой продукт был очищен либо хроматографией с нормальными фазами (смеси циклогексан/этилацетат или дихлорметан/метанол), либо препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (градиент вода/ацетонитрил или градиент вода/метанол).

Общий способ 9А. Восстановление нитрогруппы железом.

Соответствующее нитросоединение растворяли в смеси этанол/вода (5:1) (2-3М) и добавляли концентрированную соляную кислоту (0,5-1 экв.) и железный порошок (3-8 экв.). Реакционную смесь нагревали при температуре в диапазоне от 80 до 100°C до завершения реакции (от 1 до 6 ч). Горячая реакционная смесь отфильтровывалась через кизельгур. Осадок на фильтре промывали метанолом и фильтрат упаривали при пониженном давлении. После этого сырой продукт был очищен либо хроматографией с нормальными фазами (подвижная фаза: смеси циклогексан/этилацетат или дихлорметан/метанол), либо препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (градиент вода/ацетонитрил или градиент вода/метанол).

Пример 1.1А. 2-Фтор-4-нитробензамид.

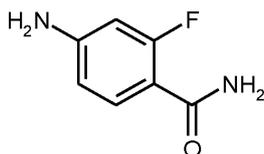


5,00 г (27 ммоль) 2-фтор-4-нитробензойной кислоты и 2,17 г (40,5 ммоль, 1,5 экв.) хлорида аммония вводили в реакцию согласно общему методу 5а. Сырой продукт был очищен методом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: дихлорметан/метанол 2-5%). Выход: 2,65 г (53% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,48$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 185$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,19 (dd, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,05 (br, s, 1H), 7,91 (br, s, 1H), 7,86 (dd, 1H).

Пример 1.1В. 4-Амино-2-фторбензамид.

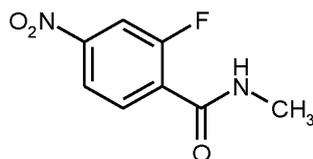


2,65 г (14,4 ммоль) 2-фтор-4-нитробензамид вводили в реакцию согласно общему методу 9а. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: дихлорметан/метанол 5-10%). Выход: 1,64 г (74% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 5]:  $R_t = 0,89$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 155$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,48 (t, 1H), 7,15 (br, s, 1H), 6,97 (br, s, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,93 (s, 2H).

Пример 1.2А. 2-Фтор-*N*-метил-4-нитробензамид.

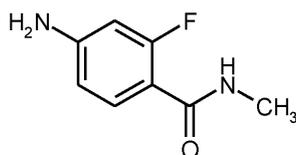


1,00 г (5,40 ммоль) 2-фтор-4-нитробензойной кислоты и 547 г (8,10 ммоль, 1,5 экв.) метиламин гидрохлорида были введены в реакцию согласно общему методу 5А. Выход: 1,07 г (94% чистого, 94% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 199$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,58 (br, s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 2,80 (d, 3H).

Пример 1.2В. 4-Амино-2-фтор-*N*-метилбензамид.

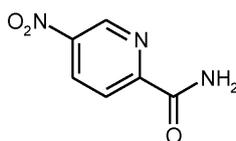


1,07 г (5,07 ммоль) 2-фтор-*N*-метил-4-нитробензамид вводили в реакцию согласно общему методу 9А. Сырой продукт был очищен методом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: дихлорметан/метанол 5-10%). Выход: 624 мг (72% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 5]:  $R_t = 1,20$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 169$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,54 (br, s, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,88 (s, 2H), 2,72 (d, 3H).

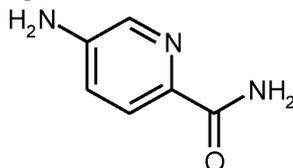
Пример 1.3А. 5-Нитропиридин-2-карбоксамид.



4,00 г (23,8 ммоль) 5-нитропиридин-2-карбоновой кислоты и 1,91 г (35,7 ммоль, 1,5 экв.) хлорида аммония были введены в реакцию в соответствии с общим способом 5А. После выделения продукта реакции сырой продукт был использован для следующей стадии без дальнейшего очищения.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,39$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 168$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 1.3В. 5-Аминопиридин-2-карбоксамид.

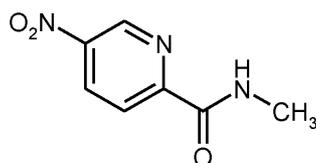


Сырой продукт (23,8 ммоль) 5-нитропиридин-2-карбоксамид прореагировал в соответствии с общим способом 9А. Полученный продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (9:1) с 1,5% концентрированным аммиаком). Выход: 1,40 г (42% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 5]:  $R_t = 0,50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 138$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,89 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,64 (br, s, 1H), 7,11 (br, s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 5,90 (s, 2H).

Пример 1.4А. *N*-метил-5-нитропиридин-2-карбоксамид.



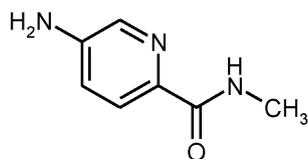
500 мг (2,97 ммоль) 5-нитропиридин-2-карбоновой кислоты и 301 мг (4,46 ммоль, 1,5 экв.) метиламин гидрохлорида были введены в реакцию согласно общему способу 5А. Выход: 459 мг (83% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 3]:  $R_t = 1,26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 181$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,36 (d, 1H), 9,11-8,92 (m, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H),

2,85 (d, 3H).

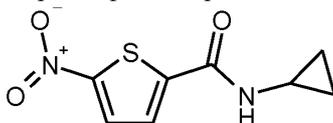
Пример 1.4В. 5-Амино-N-метилпиридин-2-карбоксамид.



487 мг (2,55 ммоль, 1 экв.) N-метил-5-нитропиридин-2-карбоксамида были введены в реакцию в соответствии с общим методом 9А. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: дихлорметан/метанол 5-10%). Выход: 225 мг (чистота 86%, 50% от теоретического значения).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8,32-8,19 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 5,88 (s, 2H), 2,75 (d, 3H).

Пример 1.5А. N-циклопропил-5-нитротиофен-2-карбоксамид.

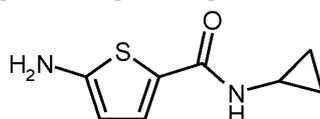


2,00 г (11,6 ммоль) 5-нитротиофен-2-карбоновой кислоты и 1,2 мл (17 ммоль, 1,5 экв.) циклопропанамина были введены в реакцию в соответствии с общим методом 5А. Выход: 1,67 г (68% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 11]: R<sub>t</sub> = 1,32 мин; MS (ESIpos): m/z = 213 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8,94 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 0,79-0,70 (m, 2H), 0,63-0,54 (m, 2H).

Пример 1.5В. 5-Амино-N-циклопропилтиофен-2-карбоксамид.

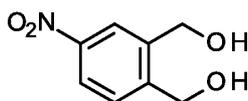


1,67 г (7,87 ммоль) N-циклопропил-5-нитротиофен-2-карбоксамид вводили в реакцию в соответствии с общей способом 9А. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 50-100%). Выход: 791 мг (48% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 11]: R<sub>t</sub> = 0,84 мин; MS (ESIpos): m/z = 183 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,85 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,78 (d, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 0,67-0,55 (m, 2H), 0,50-0,39 (m, 2H).

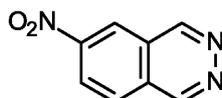
Пример 1.6А. (4-Нитро-1,2-фенилен)диметанол.



В перемешиваемый раствор 10,0 г (47,4 ммоль) 4-нитрофталевой кислоты в 300 мл тетрагидрофурана добавили по каплям 189,5 мл (189,5 ммоль, 4,0 экв., 1 ммоль/л в тетрагидрофуране) тетрагидрофурани-борановый комплекс при температуре 0°C. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь осторожно залили 200 мл метанола и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали способом колоночной хроматографии с силикагелем (элюент: петролейный эфир -этилацетат в соотношении от 100:1 до 2:1). Выход: 6,00 г (65% от теоретического значения).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8,26-8,25 (m, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 5,50-5,43 (m, 2H), 4,61-4,58 (m, 4H).

Пример 1.6В. 6-Нитрофалазин.

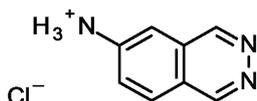


В атмосфере азота к раствору 6,3 мл (72,1 ммоль, 2,2 экв.) оксалилхлорида в 240 мл дихлорметана добавили раствор 9,3 мл (131,0 ммоль, 4,0 экв. диметилсульфоксида в 10,0 мл дихлорметана по каплям при температуре -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин и затем раствор 6,00 г (32,8 ммоль) (4-нитро-1,2-фенилен)диметанол в 10 мл диметилсульфоксида и 10 мл дихлорметана по каплям добавляли при -78°C. После перемешивания в течение 10 мин при той же температуре добавляли медленно 57,0 мл (327,6 ммоль, 10,0 экв.) N,N-диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре -78°C и затем доводили медленно до комнатной температуры. К смеси до-

бавляли ледяную воду (200 мл) и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Комбинированные органические фазы высушивались над безводным сульфатом магния, отфильтровывали и фильтрат использовали для следующего этапа без дальнейшего очищения. Данный раствор 32,75 ммоль сырого 4-нитрофталалдоксида в 450 мл дихлорметане разбавляли 50,0 мл этанола и 10,0 мл (164 ммоль, 5,0 экв.) 80% гидразин гидрата добавляли по каплям при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали способом колоночной хроматографии с силикагелем (элюент: петролейный эфир-этилацетат в соотношении от 1:1 до 0:1). Выход: 2,50 г (41% от теоретического значения).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,96-9,90 (m, 2H), 9,17-9,16 (m, 1H), 8,76-8,70 (m, 1H), 8,44-8,40 (m, 1H).

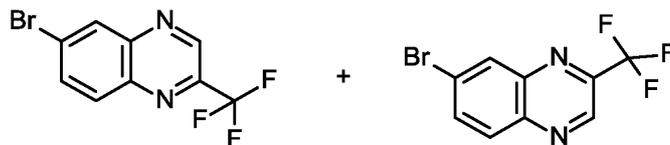
Пример 1.6С. Фталазин-6-аминийхлорид.



К раствору 3,70 г (21,2 ммоль) 6-нитрофталазина в 100,0 мл метанола добавляли 300 мг 10% палладия на углероде. Полученная смесь была откачана и обработана три раза азотом с последующей обработкой водородом. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (2 атм). После фильтрации через целит фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 20 мл метанола, а затем добавляли к смеси 30 мл 4 моль/л раствора хлористого водорода в диоксане. Твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали в вакууме. Выход: 1,40 г (35% от теоретического значения).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,68 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,06 (m, 1H).

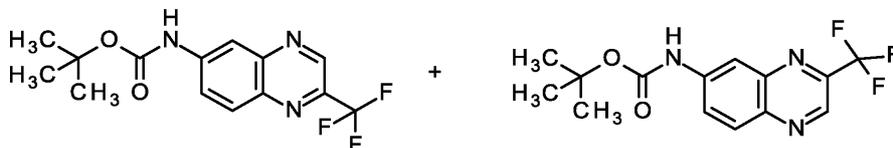
Пример 1.7А. 6-Бromo-2-(трифторметил)хиноксалин и 7-бromo-2-(трифторметил)хиноксалин (смесь региоизомеров).



Раствор 14,41 г (53,40 ммоль, 2,33 экв.) 3,3-дибром-1,1,1-трифторацетона и 17,52 г (213,60 ммоль, 9,3 экв.) ацетата натрия в 100 мл метанола и 100 мл воды нагревали до 98°C в течение 30 мин. При этой температуре добавили 4,30 г (22,96 ммоль) 4-бромбензин-1,2-диамина, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. Полученную суспензию отфильтровали и твердое вещество промыли водой. Твердое вещество собрали и высушивали в условиях высокого вакуума. Продукт может быть использован в следующей реакции без дальнейшего очищения. Выход: 6,20 г (97% от теоретического значения).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,50-9,47 (m, 1H), 8,60-8,55 (m, 1H), 8,27-8,17 (m, 2H).

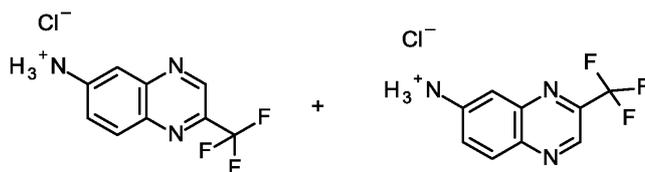
Пример 1.7В. трет-Бутил-[2-(трифторметил)хиноксалин-6-ил]карбамат и трет-бутил-[3-(трифторметил)хиноксалин-6-ил]карбамат (смесь региоизомеров).



Суспензию, содержащую 2,0 г (7,2 ммоль) 6-бromo-2-(трифторметил)хиноксалина и 7-бromo-2-(трифторметил)хиноксалина (смесь региоизомеров), 1,27 г (10,83 ммоль, 1,5 экв.) трет-бутилкарбамата, 81 мг (0,36 ммоль, 0,05 экв.) палладия(II) ацетата, 344 мг (0,722 ммоль, 0,1 экв.) 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила и 4,70 г (14,44 ммоль, 2,0 экв.) карбоната цезия в 100 мл диоксана окропляли азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота в течение 5 ч при температуре 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали способом колоночной хроматографии с силикагелем (размер ячейки фильтра 100-200, 100 г, циклогексан:этилацетат 5:1). Выход: 2,0 г (84% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]: R<sub>t</sub> = 1,41 мин; MS (ESI<sup>neg</sup>): m/z = 312 (M-H)<sup>-</sup>.

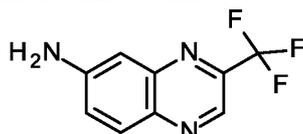
Пример 1.7С. 2-(Трифторметил)хиноксалин-6-аминийхлорид и 3-(трифторметил)хиноксалин-6-аминийхлорид (смесь региоизомеров).



2,0 г (6,4 ммоль) трет-бутил-[2-(трифторметил)хиноксалин-6-ил]карбамата и трет-бутил-[3-(трифторметил)хиноксалин-6-ил]карбамата (смесь региоизомеров) растворяли в 16,0 мл (63,840 ммоль, 10,0 экв.) 4М раствора хлористого водорода в диоксане и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь обрабатывали диэтиловым эфиром и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали диэтиловым эфиром. Продукт может быть использован без дальнейшего очищения. Выход: 1,20 г (76% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,00$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 212$  (M-H)<sup>-</sup>.

Пример 1.7D. 3-(Трифторметил)хиноксалин-6-амин.



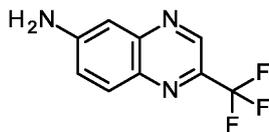
Отделением региоизомера 2-(трифторметил)хиноксалин-6-аминийхлорида и 3-(трифторметил)хиноксалин-6-аминийхлорида (смесь региоизомеров) (300 мг) (пример 1.7C) было получено 110 мг заявленного соединения.

Разделительная колонка:  $R_t = 5,06$  мин.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak IF 5 мкм 250×20 мм; подвижная фаза: n-гептан 80%/этанол 20%; температура: 25°C; скорость потока: 40 мл/мин; -детектирование: 265 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,36$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 214$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 1.7E. 2-(Трифторметил)хиноксалин-6-амин.



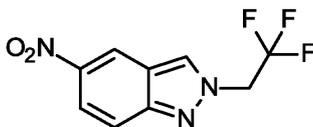
Отделением региоизомера 2-(трифторметил)хиноксалин-6-аминийхлорида и 3-(трифторметил)хиноксалин-6-аминийхлорида (смесь региоизомеров) (300 мг) (пример 1.7C) было получено 150 мг заявленного соединения.

Разделительная колонка:  $R_t = 6,91$  мин.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak IF 5 мкм 250×20 мм; подвижная фаза: n-гептан 80%/этанол 20%; температура: 25°C; скорость потока: 40 мл/мин; УФ-детектирование: 265 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,36$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 214$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 1.8A. 5-Нитро-2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-индазол.

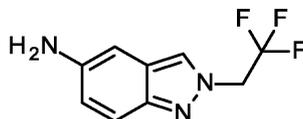


1,00 г (6,13 ммоль) 5-нитро-1H-индазола было растворено в 15,0 мл N,N-диметилформамиде и 5,99 г (18,39 ммоль) карбонате цезия, а также было добавлено 1,72 мл (7,36 ммоль) 2,2,2-трифторэтил 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфоната. Затем смесь перемешивали в течение ночи и разбавили 50 мл этилацетата и 50 мл воды. Водная фаза была окислена до pH 1 1М соляной кислотой и экстрагирована дважды с 20 мл этилацетата. Комбинированные органические экстракты промывали 30 мл воды, а затем 30 мл водного насыщенного натрия хлорида раствора, высушивали на сульфате магния, отфильтровывали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток был помещен в 5 мл дихлорметана и очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат-градиент). Выход: 350 мг (23% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,58$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 246$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,82-8,78 (m, 1H), 8,72-8,69 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 5,68 (q, 2H).

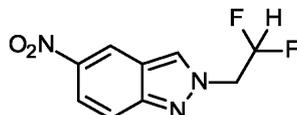
Пример 1.8B. 2-(2,2,2-Трифторэтил)-2H-индазол-5-амин.



350 мг (1,43 ммоль) 5-нитро-2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-индазол были растворены в 8,7 мл этанола. К этому раствору добавили 76,0 мг палладия (10% на активированном угле) и смесь перемешивали при давлении водорода 1 атм при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем смесь отфильтровывали через целит, осадок промывали 50 мл этанола и комбинированный фильтрат концентрировали при пониженном давлении для образования 296 мг продукта, который использовался сырым в следующем этапе.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,28$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 216$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 1.9А. 2-(2,2-Дифторэтил)-5-нитро-2H-индазол.

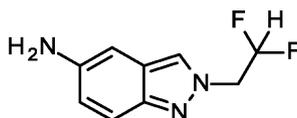


1,00 г (6,13 ммоль) 5-нитро-1H-индазола было растворено в 15,0 мл N,N-диметилформамиде и 5,99 г (18,39 ммоль) карбоната цезия, а также было добавлено 1,57 мл (7,36 ммоль) 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната. Затем смесь перемешивали в течение ночи и разбавляли 50 мл этилацетата и 50 мл воды. Водная фаза была окислена до pH 1 1M соляной кислотой и экстрагирована дважды с 20 мл этилацетата. Комбинированные органические экстракты были промыты 30 мл воды, а затем 30 мл водного насыщенного натрия хлорида раствора, а затем высушены на сульфате магния, отфильтрованы и концентрированы в условиях пониженного давления. Остаток очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 352 мг (25% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,41$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 228$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 8,96 (d, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 6,41 - 6,72 (m, 1H), 5,05 - 5,17 (m, 2H).

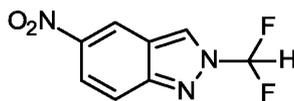
Пример 1.9В. 2-(2,2-Дифторэтил)-2H-индазол-5-амин.



352 мг (1,55 ммоль) 2-(2,2-дифторэтил)-5-нитро-2H-индазола были растворены в 9,5 мл этанола. К этому раствору добавили 82,4 мг палладия (10% на активированном угле) и смесь перемешивали при давлении водорода 1 атм при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем смесь отфильтровывали через целит, осадок промывали 50 мл этанола и комбинированный фильтрат концентрировали при пониженном давлении для образования 307 мг продукта, который использовался сырым в следующем этапе.

ЖХ/МС [способ 21]:  $R_t = 3,39$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 198$  (M+H)<sup>+</sup>.

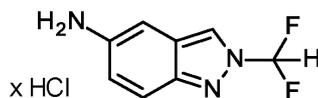
Пример 1.10А. 2-(Дифторметил)-5-нитро-2H-индазол.



0,75 г (4,60 ммоль) 5-нитро-1H-индазола растворили в 22,5 мл этилацетата и добавили 1,27 г (9,20 ммоль) карбоната калия, а также 1,64 г (9,20 ммоль) дифтор(фторсульфонил)уксусной кислоты. Затем смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре (до прекращения выделения газа) и разбавляли порционно с помощью водного насыщенного раствора карбоната натрия. Затем смесь экстрагировали три раза этилацетатом и комбинированные органические фазы промывали водой и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили (сульфат магния), отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 617 мг (63% от теоретического значения).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 9,31 (d, 1H), 8,97 - 8,99 (m, 1H), 8,14 - 8,41 (m, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,92 - 7,97 (m, 1H).

Пример 1.10В. 2-(Дифторметил)-2H-индазол-5-амин гидрохлорид.

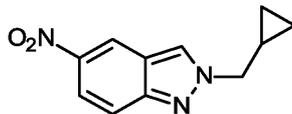


605 мг (2,84 ммоль) 2-(дифторметил)-5-нитро-2H-индазол были растворены в 15 мл этанола. К этому раствору добавляли 151 мг палладия (10% на активированном угле) и смесь перемешивали при давлении водорода 1 атм при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь отфильтровывали через целит, осадок промывали 100 мл этанола и комбинированный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток был помещен в 10 мл диоксана и затем добавили 2 мл соляной кислоты (4M). За-

тем полученную суспензию разбавили 5 мл диоксана и ототфильтровывали. Отфильтрованные твердые вещества промывали 20 мл диэтилового эфира и сушили при пониженном давлении, для получения 369 мг продукта, который был использован сырым на следующем этапе.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 0,52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 184$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 1.11A. 2-(Циклопропилметил)-5-нитро-2H-индазол.

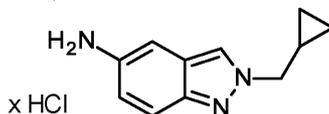


1,50 г (9,20 ммоль) 5-нитро-1H-индазола растворили в 22,5 мл N,N-диметилформаида и 2,54 г (18,39 ммоль) углекислого калия, также добавили 1,35 мл (13,79 ммоль) (бромметил)циклопропана. Затем смесь перемешивали в течение 1,5 ч при температуре 40°C и разбавили 50 мл этилацетата и 50 мл воды. Водная фаза была окислена 1M соляной кислоты и экстрагирована дважды с 20 мл этилацетата. Комбинированные органические экстракты были промыты 30 мл воды, а затем 30 мл водного насыщенного натрия хлорида раствора, а затем высушены на сульфате магния, отфильтрованы и концентрированы в условиях пониженного давления. Остаток очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 1,05 г (52% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 218$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,83 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 4,40 (d, 2H), 1,23 - 1,37 (m, 1H), 0,37 - 0,56 (m, 4H).

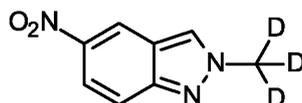
Пример 1.11B. 2-(Циклопропилметил)-2H-индазол-5-амин гидрохлорид.



1,05 мг (4,81 ммоль) 2-(циклопропилметил)-5-нитро-2H-индазол растворили в 25 мл этанола. К этому раствору добавили 256 мг палладия (10% на активированном угле) и смесь перемешивали при давлении водорода 1 атм при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь отфильтровали через целит, осадок промывали 100 мл этанола и комбинированный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток был помещен в 10 мл диоксана и затем добавили 5 мл соляной кислоты (4M). Полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении для получения 1,10 г продукта, который был использован сырым в следующем этапе.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 0,54$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 188$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 1.11A. 2-(Тридейтеро)метил-5-нитро-2H-индазол.

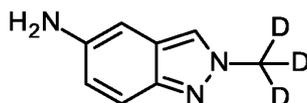


1,00 г (6,13 ммоль) 5-нитро-1H-индазола было растворено в 15,0 мл N,N-диметилформаида и 6,00 г (18,39 ммоль) углекислого цезия, также добавили 0,46 мл (7,36 ммоль) иодметан-d<sub>3</sub>. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и разбавили 50 мл этилацетата, а также 50 мл воды. Водную фазу окислили 1M соляной кислоты и экстрагировали дважды с 20 мл этилацетата. Комбинированные органические экстракты были промыты 30 мл воды, а затем 30 мл водного насыщенного натрия хлорида раствора, а затем высушены на сульфате магния, отфильтрованы и концентрированы в условиях пониженного давления. Остаток очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 286 мг (26% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 181$  (M+H)<sup>+</sup>.

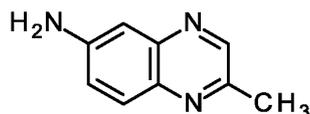
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,88 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H).

Пример 1.11B. 2-(Тридейтеро)метил-2H-индазол-5-амин.



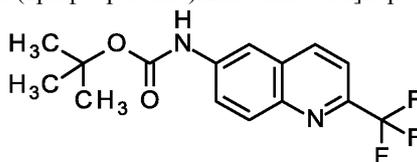
286 мг (1,59 ммоль) 2-(тридейтеро)метил-5-нитро-2H-индазол растворили в 9,7 мл этанола. К этому раствору добавляли 84 мг палладия (10% на активированном угле) и смесь перемешивали при давлении водорода 1 атм при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем смесь отфильтровывали через целит, осадок промывали 50 мл этанола и комбинированный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали непосредственно на следующем этапе.

Пример 1.12А. 2-Метилхиноксалин-6-амин.



1,16 г (6,13 ммоль) 2-метил-6-нитрохиноксалин(синтезированный в соответствии с Европейским изданием медицинской химии (European Journal of Medicinal Chemistry), 2015, 467-479) растворили в 32 мл этанола. К этому раствору добавили 326 мг палладия (10% на активированном угле) и смесь перемешивали при давлении водорода 1 атм при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь отфильтровали через целит, осадок промывали 100 мл этанола и комбинированный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт был очищен методом хроматография с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат-градиент). Выход: 416 мг (38% от теоретического значения).

Пример 1.13А. трет-Бутил-[2-(трифторметил)хинолин-6-ил]карбамат.

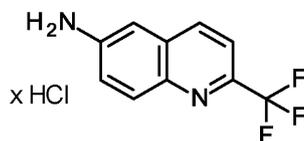


2,00 г (7,2 ммоль, 1,0 экв.) 16-бромо-2-(трифторметил)хинолина, 1,27 г (10,8 ммоль, 1,5 экв.) трет-бутил карбамата, 81 мг (0,4 ммоль, 0,05 экв.) ацетата палладия(II), (0,7 ммоль, 0,1 экв.) 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила 345 мг и 4,72 г (14,5 ммоль, 2,0 экв.) цезия карбоната были скомбинированы в 15,0 мл 1,4-диоксана и продувались азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре 100°C и затем доводили медленно до комнатной температуры. После фильтрации через целит фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали способом колоночной хроматографии с силикагелем (элюент: петролейный эфир - этилацетат 5:1) для получения 1,86 г (81% от теоретического значения) заявленного соединения.

ЖХ/МС [способ 22]:  $R_t = 1,21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 313$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,97 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Пример 1.13В. 2-(Трифторметил)хинолин-6-амина гидрохлорид.



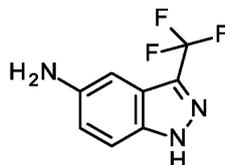
К раствору 2,88 г (9,2 ммоль, 1,0 экв.) трет-бутил-[2-(трифторметил)хинолина-6-ил]карбамата в 20 мл 1,4-диоксана добавляли 35 мл раствора хлористого водорода в 1,4-диоксане (4M). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Твердые вещества собирались путем фильтрации, промывались ацетонитрилом (2×200 мл), а затем высушивались в вакууме для получения 1,22 г (53% от теоретического значения) заявленного соединения.

ЖХ/МС [способ 23]:  $R_t = 1,23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 213$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,24 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,82 (brs, 2H).

<sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = -65,51 - -65,79 (m, 3F).

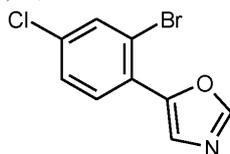
Пример 1.14А. 3-(Трифторметил)-1H-индазол-5-амин.



500 мг (2,16 ммоль) 5-нитро-3-(трифторметил)-1H-индазола растворили в 10 мл этанола. К этому раствору добавили 115 мг палладия (10% на активированном угле) и смесь перемешивали при давлении водорода 1 атм при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь отфильтровывали через целит, осадок промывали 50 мл этанола и комбинированный фильтрат концентрировали при пониженном давлении для образования заявленного соединения, которое использовалось без дальнейшей очистки. Выход: 462 мг (80% чистота, 85% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 0,86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 202$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 2.1А. 5-(2-Бром-4-хлорфенил)-1,3-оксазол.

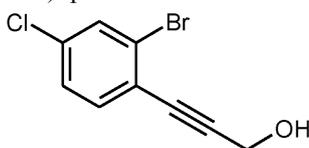


При комнатной температуре 12,7 г (91,8 ммоль) карбоната калия добавили к смеси из 10,0 г (45,9 ммоль) 2-бром-4-хлорбензальдегида и 9,8 г (50,5 ммоль) изоцианометил 4-метилфенилсульфона в 100 мл метанола и смесь перемешивали при температуре 75°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. После добавления воды остаток перемешивали и осадок отфильтровывали, высушивали при пониженном давлении и растирали в порошок с гексаном. Выход: 9,8 г (83% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 12]:  $R_t = 2,18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 259$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,58 (d, 1H).

Пример 2.2А. 3-(2-Бром-4-хлорфенил)проп-2-ин-1-ол.

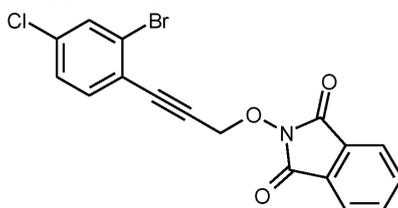


32 мл диэтиламина добавили к 2,00 г (6,30 ммоль) 2-бром-4-хлор-1-йодбензола, 451 мкл (7,56 ммоль, 1,2 экв.) в проп-2-ин-1-ол, 137 мг (0,19 ммоль, 0,03 экв.) бис(трифенилфосфин)палладия(II)дихлорида и 60 мг (0,32 ммоль, 0,05 экв.) йодида меди(I), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Используя ледяную ванну охладили реакционную смесь и добавили 100 мл дихлорметана и 100 мл воды. Водная фаза была экстрагирована дважды с дихлорметаном. Комбинированные органические фазы промывали водой, а затем насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 20-50%). Выход: 1,17 г (76% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 9]:  $R_t = 5,85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 245,9$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,86 (d, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 5,42 (t, 1H), 4,35 (d, 2H).

Пример 2.2В. 2-{{3-(2-Бром-4-хлорфенил)проп-2-ин-1-ил}окси}-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион.

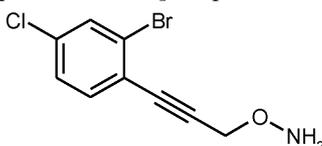


Раствор 1,50 г (6,11 ммоль) и 3-(2-бром-4-хлорфенил)проп-2-ин-1-ола, 1,20 г (7,33 ммоль, 1,2 экв.) 2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона в 2,40 г (9,17 ммоль, 1,5 экв.) трифенилфосфина в 24 мл дихлорметана охлаждали до 0°C, добавляли 1,80 мл (9,17 ммоль, 1,5 экв.) диизопропил-(Е)-диазол-1,2-дикарбоксилата и смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин и затем в течение ночи, в то же время доводя до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 10-20%). Выход: 1,63 г (66% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,17$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 390$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,94-7,84 (m, 5H), 7,59-7,47 (m, 2H), 5,20 (s, 2H).

Пример 2.2С. 1-[3-(Аминоокси)проп-1-ин-1-ил]-2-бром-4-хлорбензол.



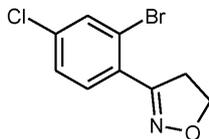
Раствор 1,63 г (4,01 ммоль) 2-{{3-(2-бром-4-хлорфенил)проп-2-ин-1-ил}окси}-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона в 20 мл дихлорметана был охлажден до температуры 0°C, добавили 974 мкл (20,03 ммоль, 5 экв.) гидрата гидразина и смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли 20 мл 5%-го водного

раствора карбоната натрия и экстрагировали три раза в каждом случае 20 мл этилацетата. Комбинированные органические фазы промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, изократный, 50%). Выход: 997 мг (91% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 262$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,89-7,87 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,47 (s, 2H).

Пример 2.2D. 3-(2-Бром-4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол.

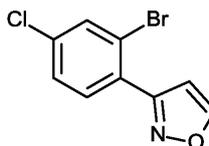


997 мг (3,65 ммоль) 1-[3-(аминоокси)проп-1-ин-1-ил]-2-бром-4-хлорбензола растворили в 39 мл дихлорметана, добавили 56 мг (0,07 ммоль, 0,02 экв.) [(2-бифенил)-ди-трет-бутилфосфин]золота(I)гексафторантимонат-ацетонитрил моноаддукт и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавили 509 мкл (3,65 ммоль, 1 экв.) триэтиламина. Реакционная смесь была отфильтрована через силикагель и промыта дихлорметаном. Фильтрат концентрировали и остаток очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 10-20%). Выход: 705 мг (73% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 2]:  $R_t = 2,77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 262$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,91-7,89 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,43 (t, 2H).

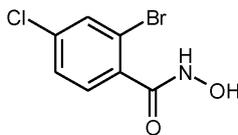
Пример 2.2E. 3-(2-Бром-4-хлорфенил)-1,2-оксазол.



3,34 г (38,4 ммоль) в диоксомарганце добавили к раствору 667 мг (2,56 ммоль) 3-(2-бром-4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1,2-тиазола в 37 мл смеси толуол/диоксан (10:1). Водяной сепаратор Дина-Старка был подключен к реакционной колбе, а реакционная смесь была нагрета до рефлюкса. Через 24 ч при нагревании в условиях рефлюкса добавили 900 мг диоксомарганца и реакционную смесь нагревали в условиях рефлюкса в течение еще 24 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли метанолом и отфильтровывали через кизельгур. Фильтрат концентрировали и сырой продукт очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 0-15%). Выход: 380 мг (чистота 95%, 55% от теоретического значения).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,09 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 6,98 (d, 1H).

Пример 2.3A. 2-Бром-4-хлор-N-гидроксибензамид.

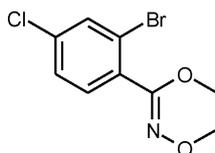


1,00 г (4,25 ммоль) 2-бром-4-хлорбензойной кислоты было изначально добавлено в 30 мл N,N-диметилформамида, добавили 1,30 г (8,49 ммоль, 2 экв.) гидрата 1-гидрокси-1H-бензотриазола и 1,79 г (9,34 ммоль, 2,2 экв.) гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили 1,48 г (21,23 ммоль, 5 экв.) гидрохлорида гидроксиламина и 2,96 мл (21,23 ммоль, 5 экв.) триэтиламина и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь отфильтровывали всасывающим фильтром, фильтрпрессная лепёшка была промыта 3 мл ацетонитрила и фильтрат был очищен способом препаративной ВЭЖХ (колонка RP18; подвижная фаза: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0,1% муравьиной кислоты). Выход: 815 мг (74% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 0,97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 252$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,98 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H).

Пример 2.3B. 3-(2-Бром-4-хлорфенил)-5,6-дигидро-1,4,2-диоксазин.

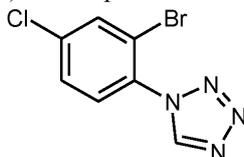


0,81 г (3,14 ммоль) 2-бром-4-хлор-N-гидроксибензамид и 1,01 г (7,28 ммоль, 2,32 экв.) калия карбонат были первоначально добавлены в 20 мл этанола, добавили 338 мкл (3,92 ммоль, 1,25 экв.) 1,2-дибромэтана и смесь перемешивали в условиях рефлюкса в течение 7 ч. Реакционная смесь была концентрирована, и в осадок добавили этилацетат и воду. После разделения фазы органическая фаза была промыта сначала водой, а затем насыщенным водным раствором натрия хлорида, высушена (сульфат натрия) и концентрирована. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 0-20%). Выход: 200 мг (23% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 278$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,88 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 4,53-4,40 (m, 2H), 4,22-4,09 (m, 2H).

Пример 2.4А. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)-1H-тетразол.

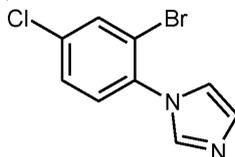


529 мг (2,56 ммоль) 2-бром-4-хлоранилина и 500 мг (7,69 ммоль, 3 экв.) азидата натрия были изначально добавлены в 26 мл уксусной кислоты, затем добавили 1,28 мл (7,69 ммоль, 3 экв.) триэтилортоформиата и данную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток добавили при помешивании в 17,5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали дважды в каждом случае 20 мл диэтилового эфира. Комбинированные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали методом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 20-50%). Выход: 436 мг (81% чистота, 53% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 261$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,91 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,86-7,75 (m, 2H).

Пример 2.5А. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)-1H-имидазол.

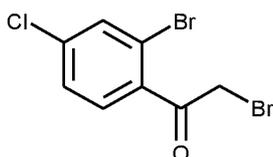


4,00 г (19,4 ммоль) 2-бром-4-хлоранилина были изначально добавлены в 11 мл метанола, добавили 2,20 мл (19,4 ммоль, 1 экв.) глиоксаля и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавили 88 мл метанола, 2,07 г (38,7 ммоль, 2 экв.) хлорида аммония и 3,05 мл (40,7 ммоль, 2,1 экв.) формальдегида (37% в воде), смесь перемешивали в условиях рефлюкса в течение 1 ч. 2 мл 85%-ной фосфорной кислоты добавили по каплям в течение 10 мин и смесь перемешивали в условиях рефлюкса в течение 6 ч. Реакционная смесь была в значительной степени концентрирована в условиях пониженного давления, и к остатку добавлено 200 мл ледяной воды и 200 мл дихлорметана. При энергичном перемешивании и используя карбонат натрия реакционная смесь была доведена точно до pH 9. Фазы были затем разделены, и водную фазу экстрагировали с дихлорметаном. Комбинированные органические фазы высушивали (сульфат натрия) и концентрировали. Остаток очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: дихлорметан/метанол, 0-6%). Фракции продукта были объединены и концентрированы. 10-15 мл этилового эфира добавили в остаток, смесь перемешивали в течение 20 мин и отфильтровывали всасывающим фильтром и данный продукт промывали 3 мл этилового эфира и высушивали. Выход: 1,40 г (28% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 11]:  $R_t = 1,58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 259$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,02 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).

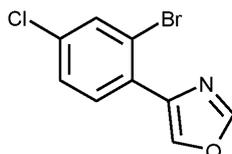
Пример 2.6А. 2-Бром-1-(2-бром-4-хлорфенил)этанон.



5,00 г (21,4 ммоль) 2-бром-4-хлороацетофенона были изначально добавлены в 21,50 мл ледяной уксусной кислоты. 1,10 мл (21,4 ммоль) брома добавили по каплям и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. При помешивании смесь затем нагревали до температуры 40°C, а затем выдерживали при температуре ниже 50°C при охлаждении. После того как реакция пошла к завершению, температура была доведена до значения комнатной температуры в течение 1,5 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток вступал в реакцию без дальнейшей очистки. Выход: 6,60 г (80% чистота, 79% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,38$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 310$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 2.6В. 4-(2-Бром-4-хлорфенил)-1,3-оксазол.

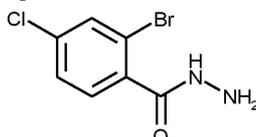


6,60 г (16,90 ммоль) 2-бром-1-(2-бром-4-хлорфенил)этанона были изначально добавлены в 21,0 мл муравьиной кислоты, затем добавили 4,26 г (67,61 ммоль) безводного формиата аммония и смесь нагревали при кипении в течение 8 ч. Остаточная муравьиная кислота была затем удалена в условиях пониженного давления, и остаток был разбавлен водой и этилацетатом. Смесь подщелачивали с помощью карбоната натрия, органическая фаза была отделена и водную фазу промывали этилацетатом. Собранные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток был отделен способом флэш-хроматографии с нормальными фазами (силикагель, петролейный эфир/этилацетат-градиент) и сырой продукт, полученный таким образом, был очищен препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, подвижная фаза: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0,1% муравьиной кислоты). Выход: 0,9 г (21% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 258$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,74-8,79 (m, 1H), 8,55-8,59 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H).

Пример 2.7А. 2-Бром-4-хлорбензогидразид.

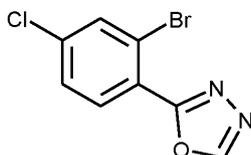


В атмосфере аргона 1,50 г (6,18 ммоль) 2-бром-4-хлорбензойной кислоты были изначально добавлены в 58,2 мл тетрагидрофурана, добавили 1,50 г (9,27 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола и 0,38 г (3,09 ммоль) 4-диметиламинопиридина и смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 3 ч. Реакция затем была охлаждена до комнатной температуры, и в одну порцию добавили 8,03 мл (8,03 ммоль) раствора гидразина (1М в тетрагидрофуране). Через 75 мин добавили к смеси еще 8,03 мл раствора гидразина. После истечения еще 30 мин при перемешивании добавили 60 мл дихлорметана и 60 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Органическая фаза была удалена и водную фазу экстрагировали дважды с дихлорметаном. Комбинированные органические фазы промывали водой, высушивали над сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали способом флэш-хроматографии с нормальными фазами (силикагель, градиент дихлорметан/метанол). Выход: 1,30 г (82% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 11]:  $R_t = 1,11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 249$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,58 (br, s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,49 (br, s, 2H).

Пример 2.7В. 2-(2-Бром-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол.



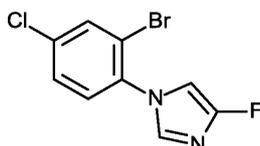
1,30 г (5,05 ммоль) 2-бром-4-хлорбензогидразида были изначально добавлены в 16,81 мл (101,08

ммоль) триэтилортоформиата, затем добавили 20 мг паратолуолсульфоновой кислоты и смесь нагревали при рефлюксе в течение ночи. Затем раствор был доведен до комнатной температуры, и выделившиеся кристаллы отфильтровывали всасывающим фильтром и промывали пентаном. Маточный раствор концентрировали, остаток перемешивали с пентаном и образовавшиеся кристаллы отфильтровывали всасывающим фильтром, промывали пентаном и высушивали. Суммарный выход: 1,11 г (80% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 258$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,48 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (d, 1H).

Пример 2.8А. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)-4-фтор-1H-имидазол.

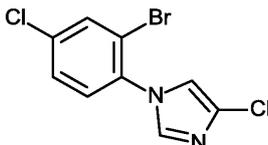


930 мкл (7,3 ммоль) 2-бром-4-хлор-1-фторбензола, 631 мг (7,33 ммоль) 4-фтор-1H-имидазола, 3,04 г (22,0 ммоль) карбоната калия и 32 мл N,N-диметилформаида были разделены на два сосуда для микроволновой установки и затем их содержимое перемешивали в микроволновой печи при 130°C в течение 3 ч. После охлаждения две реакционные смеси были скомбинированы и при перемешивании добавили 200 мл воды. Данную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. Полученную суспензию затем отфильтровывали и твердое вещество промывали водой. Остаток очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: градиент циклогексан/этилацетат 0-30%). Выход: 970 мг (48% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 274$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,04 (d, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,23 (dd, 1H).

Пример 2.9А. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)-4-хлор-1H-имидазол.

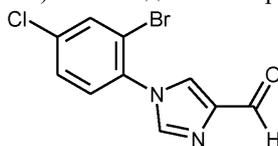


890 мкл (7,0 ммоль) 2-бром-4-хлор-1-фторбензола, 720 мг (7,02 ммоль) 4-хлор-1H-имидазола, 2,91 г (21,1 ммоль) карбоната калия и 30 мл N,N-диметилформаида были разделены на два сосуда для микроволновой установки и затем их содержимое перемешивали в микроволновой печи при 130°C в течение 3 ч. После охлаждения две реакционные смеси скомбинировали и добавили 150 мл воды при перемешивании. Данную смесь перемешивали в течение 5 мин. Полученную суспензию затем отфильтровывали и твердое вещество промывали ледяной водой и высушивали в условиях высокого вакуума. Выход: 1,33 г (64% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 293$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,05 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,68-7,59 (m, 3H).

Пример 2.10А. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-карбальдегид.

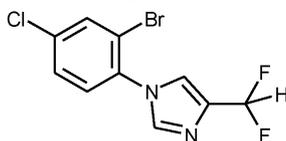


440 мкл (3,4 ммоль) 2-бром-4-хлор-1-фторбензола, 337 мг (3,44 ммоль) 1H-имидазола-4-карбальдегида, 1,43 г (10,3 ммоль) углекислого калия и 17 мл N,N-диметилформаида перемешивали в микроволновой печи при температуре 130°C в течение 3 ч. После охлаждения добавили метил трет-бутиловый эфир и органическая фаза промывалась три раза насыщенным водным раствором натрия хлорида. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Выход: 430 мг (43% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,44$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 287$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,83 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H).

Пример 2.10В. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)-4-(диформетил)-1H-имидазол.

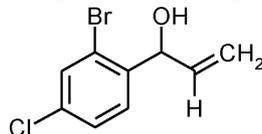


При 0°C 650 мкл (чистота 90%, 4,4 ммоль) N-этил-N-(трифтор-λ4-сульфанил)этанамин добавили к раствору 430 мг (1,48 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-карбальдегида в 8,4 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, добавляли по каплям 25 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия до прекращения выделения углекислого газа. Затем данную смесь экстрагировали дважды с дихлорметаном. Комбинированные органические фазы высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления.

Остаток очищали способом флэш-хроматографии с нормальными фазами (силикагель, градиент циклогексан/этилацетат 0-50%). Выход: 235 мг (52% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 307$  (M+H)<sup>+</sup>.

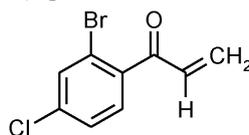
Пример 2.11A. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)проп-2-ин-1-ол (рацемат).



16,0 г (72,9 ммоль) 2-бром-4-хлорбензальдегида растворили в 320 мл тетрагидрофурана и 94,8 мл (с = 1 моль/л, 94,8 ммоль, 1,3 экв.) раствора винилмагний бромида в тетрагидрофуране добавили по каплям при перемешивании при температуре -70°C. Через 2 ч при температуре -70°C добавили насыщенный водный раствор хлорида аммония и реакционную смесь экстрагировали с этилацетатом. Комбинированные органические фазы промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Выход: 19,0 г (89% от теоретического значения).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,70 (d, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 5,94-5,83 (m, 2H), 5,35-5,32 (m, 1H), 5,28-5,22 (m, 1H), 5,14-5,09 (m, 1H).

Пример 2.11B. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он.

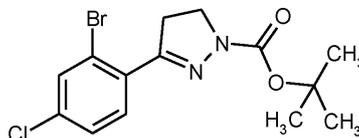


19,0 г (65,2 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил) проп-2-ен-1-ола (рацемат) растворили в 600 мл этилацетата и добавили 54,8 г (195,7 ммоль, 3,0 экв.) 2-иодооксibenзойной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 12 ч и затем отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток поместили в дихлорметан и органическую фазу промывали последовательно насыщенным водным раствором сульфата натрия, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическая фаза затем была высушена над сульфатом магния, отфильтрована и концентрирована в условиях пониженного давления. Сырой продукт был очищен способом ВЭЖХ (нормальная фаза, петролейный эфир:этилацетат 50:1). Выход: 13,0 г (86% чистота, 70% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 13]:  $R_t = 1,13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 247$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,90 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,69-6,76 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,03 (d, 1H).

Пример 2.11C. трет-Бутил 3-(2-бром-4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксилат.



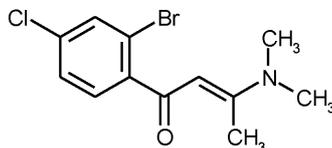
4,0 г (16,3 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)проп-2-ен-1-она растворили в 200 мл метанола и добавили 3,1 г (48,9 ммоль, 3,0 экв.) гидрата гидразина. Реакционную смесь перемешивали при температуре 30°C в течение 72 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток был помещен в дихлорметан и органические фазы промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Сырой продукт (3,07 г, чистота 33%) растворили в 40 мл дихлорметана и добавили 1,54 г (7,06 ммоль, 0,43 экв.) ди-трет-бутилдикарбоната, 0,95 г триэтиламина (9,3 ммоль, 0,57 экв.) и 57 мг (0,47 ммоль, 0,03 экв.) 4-диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 6 ч и затем разбавили дихлорметаном. Органическую фазу промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт был очищен способом ВЭЖХ (нормальная фаза, петролейный эфир:этилацетат 8:1), а затем препаративной тонкослойной хро-

матографией (петролейный эфир:этилацетат 5:1) концентрированного продукта, содержащего фракции. Выход: 250 мг (94% чистота, 14% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 15]:  $R_t = 1,87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 305$  (M-t-Bu+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,88 (d, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 1,47 (s, 9H).

Пример 2.12А. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)-3-(диметиламино) бут-2-ен-1-он (один диастереомер).

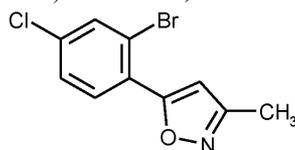


1,4 г (6,0 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)этанон и 2,8 г (21,0 ммоль, 3,5 экв.) 1,1-диметокси-N,N-димилэтанамин растворили в 20 мл диоксана и смесь нагревали в условиях рефлюкса в течение 24 ч. Реакционную смесь впоследствии охлаждали до комнатной температуры, добавили водный насыщенный раствор бикарбоната натрия и этилацетат и отделили водную фазу. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (дважды). Комбинированные органические фазы промывали водным насыщенным раствором хлорида аммония, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали способом флэш-хроматографии (50 г силикагеля, нормальная фаза, циклогексан/этилацетат в диапазоне разведения от 5:1 до 1:1). Согласно <sup>1</sup>H-ЯМР образуются чистые диастереомеры Z или E. Выход: 1,35 г (73% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 302$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,70 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,13-2,89 (m, 6H), 2,56 (s, 3H).

Пример 2.12В. 5-(2-Бром-4-хлорфенил)-3-метил-1,2-оксазол.



1,09 г (3,59 ммоль) (2E)-1-(2-бром-4-хлорфенил)-3-(диметиламино)бут-2-ен-1-он и 499 мг (7,18 ммоль, 2,0 экв.) хлорида гидросиламмония в 23 мл воды и 23 мл 1,2-диметоксиэтана встряхивали при температуре 60°C. Через 24 ч реакционная смесь была охлаждена и разбавлена этилацетатом, и добавлен насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (дважды). Комбинированные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в условиях пониженного давления. Выход: 930 мг (95% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,17$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 272$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,00 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,33 (s, 3H).

Пример 2.13А. 2-(2-Бром-4-хлорфенил)-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол.



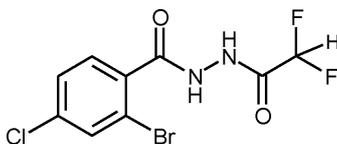
5,00 г (20,0 ммоль) 2-бром-4-хлорбензогидразида растворяли в 100 мл дихлорметана и 5,47 г (26,1 ммоль, 1,3 экв.) трифторуксусного ангидрида добавили при температуре 0°C. Затем добавили по каплям 3,45 г (34,1 ммоль, 1,7 экв.) триэтиламина при температуре 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном (300 мл) и органическую фазу промывали дважды в каждом случае 300 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и дважды в каждом случае 300 мл насыщенного водного раствора натрия хлорида. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и фильтрат был концентрирован в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в 137 мл хлористым тионилом и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток был помещен в 500 мл этилацетата. Органическую фазу промывали один раз 500 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, один раз 500 мл воды и один раз 500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали, фильтрат был концентрирован в условиях пониженного давления. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: петролейный эфир). Выход: 1,30 г (20% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 15]:  $R_t = 1.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 328$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,30-7,85 (m, 2H), 7,85-7,59 (m, 1H).

<sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = -64,26 (s).

Пример 2.14А. 2-Бром-4-хлор-N<sup>1</sup>-(дифторацетил)бензогидразид.

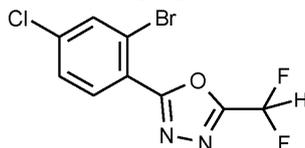


11,00 г (44,0 ммоль) 2-бром-4-хлорбензогидразида растворили в 400 мл дихлорметана и добавили 9,98 г (57,3 ммоль, 1,3 экв.) дифторуксусного ангидрида при температуре 0°C. Затем добавили по каплям 7,58 г (74,9 ммоль, 1,7 экв.) триэтиламина при температуре 0°C, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном (500 мл) и органическую фазу промывали дважды в каждом случае 500 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и дважды в каждом случае 500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и фильтрат был концентрирован в условиях пониженного давления. Сырой продукт использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. Выход: 5,20 г (36% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 16]:  $R_t = 0,81$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 328$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,17 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,42 (t, 1H).

Пример 2.14В. 2-(2-Бром-4-хлорфенил)-5-(диформетил)-1,3,4-оксадиазол.

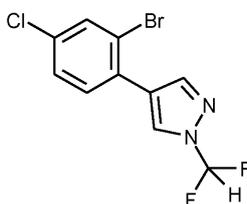


2,60 г (7,90 ммоль) 2-бром-4-хлор-N<sup>1</sup>-(дифторацетил)бензогидразида растворили в 75 мл хлористого тионила и реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток был помещен в 100 мл этилацетата. Органическую фазу один раз промывали 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, один раз 100 мл воды и один раз 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и фильтрат был концентрирован в условиях пониженного давления. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: петroleйный эфир/этилацетат 20:1). Выход: 1,80 г (71% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 17]:  $R_t = 1,60$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 310$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,12 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,60 (t, 1H).

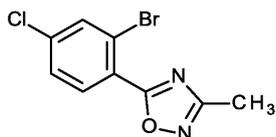
Пример 2.15А. 4-(2-Бром-4-хлорфенил)-1-(диформетил)-1H-пиразол.



В атмосфере аргона и в сосуде для микроволновой установки были изначально помещены 610 мг (2,50 ммоль) 1-(диформетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол [описано в WO 2014/159218 A1, параграф 00218], 662 мг (2,08 ммоль) 2-бром-4-хлорйодбензола и 663 мг (6,25 ммоль) карбоната натрия в смесь из 5,57 мл N,N-диметилформамида и 1,73 мл воды, данный раствор продувался аргоном. Добавили 170 мг (0,21 ммоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий/дихлорметан и смесь встряхивали в закрытом сосуде при температуре 85°C в течение ночи. Реакционная смесь была разбавлена этилацетатом и водой, фазы были разделены, а водная фаза была повторно экстрагирована три раза с этилацетатом. Собранные органические фазы высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали способом колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (градиент циклогексан/этилацетат). Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 401 мг (52% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2.15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 307$  (M+H)<sup>+</sup>.

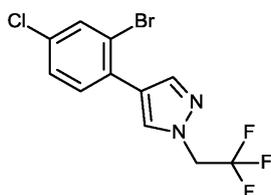
Пример 2.16А. 5-(2-Бром-4-хлорфенил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол.



1,00 г (4,25 ммоль) 2-бром-4-хлорбензойной кислоты было изначально добавлено в 20,0 мл дихлорметана, и добавили 0,445 мл оксалилхлорида (5,10 ммоль), а затем несколько капель (2-3) N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавили еще 0,445 мл оксалилхлорида и смесь перемешивали при комнатной температуре еще 2 ч. Смесь концентрировали и раствор 0,315 г (4,25 ммоль) N-гидроксиацетамидина в 6,0 мл пиридина добавили по каплям к этому остатку (экзотермической реакция). После того как добавка закончилась, продолжали перемешивание при нагревании в условиях рефлюкса всю ночь. Смесь, полученную таким образом, концентрировали и остаток отделяли способом колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (градиент циклогексан/этилацетат). Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 483 мг (42% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 273$  (M+H)<sup>+</sup>.

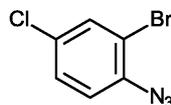
Пример 2.17A. 4-(2-Бром-4-хлорфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол.



Аналогично примеру 2.15 А 242 мг (0,88 ммоль) 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразола [описано в заявке WO 2015/116886] были введены в реакцию с 232 мг (0,73 ммоль) 2-бromo-4-хлоридбензола. Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 137 мг (46% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 339$  (M+H)<sup>+</sup>.

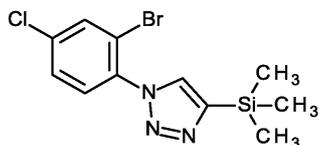
Пример 2.18A. 1-Азидо-2-бром-4-хлорбензол.



При температуре 0°C 2,75 г (26,6 ммоль) нитрита трет-бутила добавили по каплям к раствору 5,00 г (24,2 ммоль) 2-бром-4-хлоранилина и 3,35 г (29,1 ммоль) триметилсилил азид в 120,0 мл ацетонитрила. Затем смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 72 ч. Затем смесь концентрировали и остаток очищали способом колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (дихлорметан). Выход: 5,60 г (99% от теоретического значения).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,80 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H).

Пример 2.18B. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)-4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол.

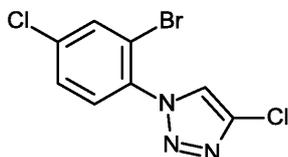


7,60 г (77,4 ммоль) этинил (триметилсилил) силана добавили в раствор 6,00 г (25,8 ммоль) 1-азидо-2-бром-4-хлорбензола в 48,0 мл толуола и смесь перемешивали при температуре 110°C в течение 12 ч. Смесь доводили до комнатной температуры и концентрировали, остаток очищали способом колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (смесь петролейный эфир/этилацетат 10:1). Выход: 7,80 г (91% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 13]:  $R_t = 1,21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 332$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,54 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 0,31 (s, 9H).

Пример 2.18C. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)-4-хлор-1H-1,2,3-триазол.



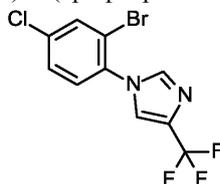
38,77 г (290,3 ммоль) N-хлорсукцинимид и 8,43 г (145,1 ммоль) фторида калия добавили к раство-

ру 8,0 г (24,2 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазола в 250,0 мл ацетонитрила и смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 40 ч. Затем смесь отфильтровывали при комнатной температуре и фильтрат концентрировали и очищали способом колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (градиент петролейный эфир/этилацетат). Выход: 5,00 г (69% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 14]:  $R_t = 1,55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 294$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,88 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H).

Пример 2.19А. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол.

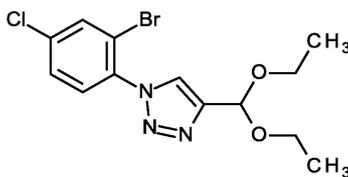


93 мкл (730 мкмоль) 2-бром-4-хлор-1-фторбензола, 100 мг (735 мкмоль) 4-(трифторметил)-1H-имидазола, 305 мг (2,20 ммоль) углекислого калия и 3,7 мл N,N-диметилформамида перемешивали в микроволновой печи при температуре 130°C в течение 3 ч. После охлаждения добавили 40 мл метил трет-бутилового эфира и 15 мл воды. После разделения фазы водная фаза экстрагировалась с метил трет-бутиловым эфиром. Комбинированные органические фазы высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиент ацетонитрил/вода с добавлением 0,1% муравьиной кислоты). Выход: 58 мг (24% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 327$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,18 (t, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H).

Пример 2.20А. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)-4-(диэтоксиметил)-1H-1,2,3-триазол.

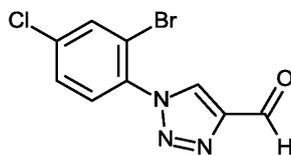


4,96 г (38,7 ммоль) 3,3-диэтоксипроп-1-ин добавили в раствор 6,00 г (25,8 ммоль) 1-азидо-2-бром-4-хлорбензол в 60,0 мл толуола и смесь перемешивали при температуре 110°C в течение 15 ч. Смесь доводилась до комнатной температуры и концентрировалась, остаток очищали способом колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (смесь петролейный эфир/этилацетат 10:1). Выход: 8,10 г (78% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 13]:  $R_t = 1,12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 362$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,49 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 5,78-5,77 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 4H), 1,17 (t, 6H).

Пример 2.20В. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбальдегид.

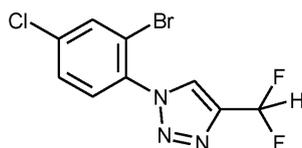


2,00 г (5,50 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-4-(диэтоксиметил)-1H-1,2,3-триазола добавили к раствору 13,32 г (221,8 ммоль) уксусной кислоты в 60 мл воды, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь была разбавлена 40 мл воды и экстрагирована с 300 мл дихлорметана. Органическая фаза дважды была промыта в каждом случае 200 мл воды и два раза в каждом случае 200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушена над сульфатом натрия, отфильтрована и концентрирована. Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 1,50 г (91% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 13]:  $R_t = 0,98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 288$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,12 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H).

Пример 2.20С. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)-4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол.



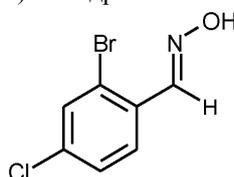
3,15 г (19,5 ммоль) диэтиламиносернистого трифторида добавили к раствору 2,80 г (9,8 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбальдегида в 60 мл дихлорметана и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь добавили к 200 мл охлажденного на льду насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали трижды в каждом случае 200 мл дихлорметана. Собранные органические фазы промывали в каждом случае 500 мл воды и 500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Сырой продукт, полученный таким образом, очищали способом колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (смесь петролейный эфир/этилацетат 10:1). Выход: 2,07 г (68% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 14]:  $R_t = 1.49$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 310$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,01 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,34 (t, 1H).

<sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = -112,23 (s, 2F).

Пример 2.21A. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)-N-гидроксиметанимин (смесь E/Z).

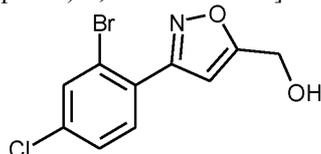


8,00 г (36,4 ммоль) 2-бром-4-хлорбензальдегида растворяли в 80 мл метанола, добавили 5,38 г (65,6 ммоль, 1,8 экв.) ацетата натрия. 2,79 г (40,1 ммоль) гидроксилamina гидрохлорида, затем добавляли понемногу и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток был помещен в 200 мл дихлорметана. Органическую фазу промывали 100 мл воды и 100 мл насыщенного водного раствора натрия хлорида, высушивали над сульфатом натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт вводили в реакцию на следующем этапе без дальнейшей очистки. Выход: 6,50 г (72% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 18]:  $R_t = 0,92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 236$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,74 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 1H).

Пример 2.21B. [3-(2-Бром-4-хлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]метанол.



3,00 г (12,8 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-N-гидроксиметанимина (смесь E/Z) растворили в 60 мл дихлорметана и добавили 17,9 г (19,2 ммоль, 1,5 экв.) 8%-го водного раствора гипохлорита натрия и 1,44 г (25,6 ммоль, 2,0 экв.) проп-2-ин-1-ола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч и затем разбавили 100 мл дихлорметана. Органическая фаза была дважды промыта в каждом случае 100 мл воды и один раз 100 мл водного насыщенного раствора хлорида натрия, высушена над сульфатом натрия и отфильтрована, фильтрат был концентрирован при пониженном давлении. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат 3:1). Выход: 2,74 г (74% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 19]:  $R_t = 1,05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 290$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,95 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,74 (t, 1H), 4,63 (d, 2H).

Пример 2.21C. 3-(2-Бром-4-хлорфенил)-1,2-оксазол-5-карбальдегид.



1,20 г (4,20 ммоль) из [3-(2-бром-4-хлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]метанол растворяют в 15 мл дихлорметана, а раствор 2,3 г (5,4 ммоль, 1,3 экв.) периодинан Десса-Мартина в 15 мл дихлорметана добав-

лялся по каплям при температуре 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем разбавляли 50 мл дихлорметана. Органическую фазу один раз промывали 50 мл 1:1 смеси водного насыщенного раствора тиосульфата натрия и водного насыщенного раствора бикарбоната натрия, дважды в каждом случае 50 мл воды и один раз 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органическая фаза была затем высушена над сульфатом натрия, отфильтрована и фильтрат был концентрирован в условиях пониженного давления. Сырой продукт использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. Выход: 1,20 г (99% от теоретического значения).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,97 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H).

Пример 2.21D. 3-(2-Бром-4-хлорфенил)-5-(дифторметил)-1,2-оксазол.



1,20 г (4,20 ммоль) 3-(2-бром-4-хлорфенил)-1,2-оксазол-5-карбальдегида растворяли в 24 мл дихлорметана и добавили 1,35 г (8,4 ммоль, 2,0 экв.) диэтиламиносернистого трифторида.

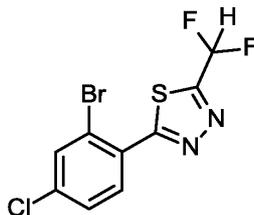
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч и затем разбавили 60 мл дихлорметана. Органическая фаза была дважды промыта в каждом случае 60 мл воды и один раз 60 мл водного насыщенного раствора хлорида натрия, высушена над сульфатом натрия и отфильтрована, фильтрат был концентрирован при пониженном давлении. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат 20:1). Выход: 1,21 г (93% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 15]: R<sub>t</sub> = 1,78 мин; MS (ESIpos): m/z = 310 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8,00 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,56-7,30 (m, 2H).

<sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = -118,03 (d).

Пример 2.22A. 2-(2-Бром-4-хлорфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол.

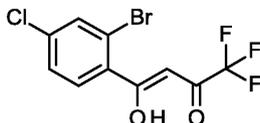


Смесь из 2,60 г (7,9 ммоль) 2-бром-4-хлор-N'-(дифторацетил)бензогидразида и 3,5 г (15,9 ммоль, 2,0 экв.) пентасульфида фосфора в 100 мл толуола нагревали при температуре 130°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры данную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток был разделен между 500 мл этилацетата и 500 мл воды. Органический слой был отделен, промыт 100 мл 0,78 мм водного раствора гипохлорита натрия, 100 мл воды и дважды 100 мл солевого раствора, высушен над безводным сульфатом натрия, отфильтрован и концентрирован в условиях пониженного давления. Сырой продукт очищали способом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир-этилацетат 10:1). Выход: 1,28 г (49% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 15]: R<sub>t</sub> = 1,80 мин; MS (ESIpos): m/z = 327 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8,13-8,10 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,69 (t, 1H).

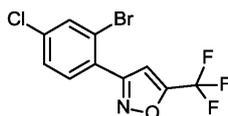
Пример 2.23A. 4-(2-Бром-4-хлорфенил)-1,1,1-трифтор-4-гидроксибут-3-ен-2-он (смесь E/Z).



К раствору 1,34 г (9,4 ммоль, 1,1 экв.) трифторацетата этила в 15 мл метил-трет-бутилового эфира добавили 2,22 г (10,3 ммоль, 1,2 экв.) 25% метоксида натрия в метаноле по каплям, а затем раствор 2,00 г (8,6 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)этанон в 5 мл метил-трет-бутилового эфира. После перемешивания в течение 15 ч при комнатной температуре смесь разбавляли 50 мл метил-трет-бутилового эфира, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл), водой (30 мл) и соляным раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и выпаривали при пониженном давлении. Выход: 2,57 г (91% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 19]: R<sub>t</sub> = 1,09 мин; MS (ESIpos): m/z = 330 (M+H)<sup>+</sup>.

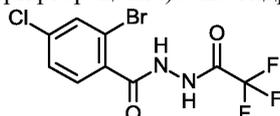
Пример 2.23B. 3-(2-Бром-4-хлорфенил)-5-(трифторметил)-1,2-оксазол.



К раствору 2,37 г (7,2 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-диона в 10 мл уксусной кислоты добавили 0,60 г (8,6 ммоль, 1,2 экв.) гидроксилamina гидрохлорида. После перемешивания в течение 15 ч при температуре 90°C смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали способом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир-этилацетат 20:1). Выход: 2,20 г (94% чистота, 88% от теоретического значения).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77-7,67 (m, 2H).

Пример 2.24A. 2-Бром-4-хлор-N'-(трифторацетил)бензогидразид.



К раствору 5,00 г (20,0 ммоль) 2-бром-4-хлорбензогидразида в дихлорметане (100 мл) добавили 5,47 г (26,1 ммоль) трифторуксусного ангидрида при температуре 0 °С, с последующим добавлением 3,45 г (34,1 ммоль) триэтиламина при той же температуре. После перемешивания в течение 22 ч при комнатной температуре смесь разбавили дихлорметаном (300 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×300 мл) и соляным раствором (2×300 мл), просушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и выпаривали при пониженном давлении для получения 5,00 г (69% от теоретического значения) заявляемого соединения.

ЖХ/МС [способ 19]: R<sub>t</sub> = 0,94 мин; MS (ESIpos): m/z = 345 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 11,85 (brs, 1H), 10,84 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H).

<sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = -73,73 (s, 3F).

Пример 2.24B. 2-(2-Бром-4-хлорфенил)-5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол.



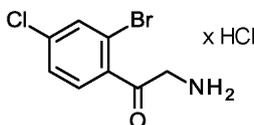
Смесь из 2,00 г (5,8 ммоль) 2-бром-4-хлор-N'-(трифторацетил)бензогидразида и 2,57 г (11,6 ммоль) пентасульфида фосфора в толуоле (100 мл) нагревали при температуре 130°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры данную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток был разделен между этилацетатом (500 мл) и водой (500 мл). Органический слой был отделен, промыт 0,78M натрия гипохлорита (200 мл), водой (200 мл) и соевым раствором (2×200 мл), высушен над безводным сульфатом натрия, отфильтрован и концентрирован в условиях пониженного давления. Сырой продукт был очищен способом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир) для получения 1,29 г (60% от теоретического значения) заявленного соединения.

ЖХ/МС [способ 20]: R<sub>t</sub> = 1,37 мин; MS (ESIpos): m/z = 345 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8,34-8,12 (m, 2H), 7,75-7,72 (m, 1H).

<sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = -57,92 (s, 3F).

Пример 2.25A. 2-Амино-1-(2-бром-4-хлорфенил)этанон гидрохлорид.

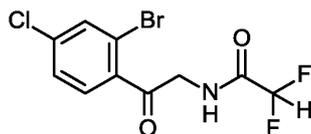


К раствору 5,00 г (16,0 ммоль, 1,0 экв.) 2-бром-1-(2-бром-4-хлорфенил)этанона в хлороформе (50 мл) добавили 2,29 г (16,3 ммоль, 1,02 экв.) гексаметилентетрамина при комнатной температуре. После перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (50 мл), сушили в вакууме до образования твердого вещества, которое было растворено в метаноле (50 мл), а затем добавили к смеси 20 мл концентрированной соляной кислоты и нагревали с обратным холодильником (в условиях рефлюкса) в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении для получения 7,00 г заявленного соединения, которое было использовано для следующего этапа сразу без дальнейшего очищения.

ЖХ/МС [способ 13]: R<sub>t</sub> = 0,71 мин; MS (ESIpos): m/z = 250 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8,43 (br s, 3H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 1H), 4,49 (s, 2H).

Пример 2.25B. N-[2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-оксоэтил]-2,2-дифторацетамид.

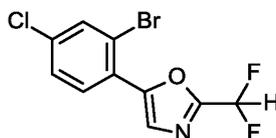


К раствору 6,00 г (21,0 ммоль, 1,0 экв.) гидрохлорида 2-амино-1-(2-бром-4-хлорфенил)этанона в дихлорметане (200 мл) добавили 4,76 г (27,3 ммоль, 1,3 экв.) дифторуксусного ангидрида и 3,62 г (35,7 ммоль, 1,7 экв.) триэтиламина при температуре 0°C. После перемешивания в течение 22 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавили дихлорметаном (300 мл), промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×300 мл) и соевым раствором (2×300 мл), просушили на безводном сульфате натрия, отфильтровывали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали способом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир-этилацетат 3:1) для получения заявленного соединения. Выход: 3,00 г (95% чистота, 41% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 13]:  $R_t = 1,02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 327$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,29 (brs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 6,34 (t, 1H), 4,53 (d, 2H).

Пример 2.25С. 5-(2-Бром-4-хлорфенил)-2-(дифторметил)-1,3-оксазол.

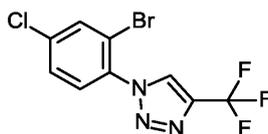


К раствору 3,00 г (9,2 ммоль, 1,0 экв.) N-[2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-оксоэтил]-2,2-дифторацетамида в хлороформе (300 мл) добавили 3,91 г (27,5 ммоль, 3,0 экв.) фосфорпентоксида. Полученную смесь нагревали в течение 24 ч при температуре 60°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавили водой (500 мл) и экстрагировали с этилацетатом (500 мл). pH водного слоя был приведен к 7 карбонатом натрия и далее водный слой экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Комбинированные органические слои промывали соляным раствором (2×500 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали способом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир-этилацетат 50:1) для получения заявленного соединения. Выход: 1,21 г (42% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 15]:  $R_t = 1,77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 310$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,00-7,98 (m, 2H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,31 (t, 1H).

Пример 2.26А. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)-4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол.

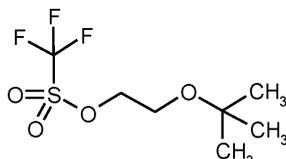


(10,4 г, 44,7 ммоль) 1-азидо-2-бром-4-хлорбензола было растворено в ацетонитриле (600 мл) в 3-горлой лабораторной колбе (оснащенной пустым воздушным шаром для сбора избыточного газа и предотвращения излишнего увеличения давления: он однако оставался пустым во время реакции) и добавили (690 мг, 4,8 ммоль) оксидамеди(I). Раствор был осторожно продут трифторпропином (5 г цилиндр) в течение 10-15 мин до опустошения цилиндра. После укупорки колбы и 3 дней перемешивания наблюдалось 80% конверсии к продукту, еще добавили 1 г газа из второго 5 г цилиндра и раствор перемешивали в течение ночи. Раствор концентрировали и остаток отфильтровывали через пробку из силикагеля со смесью гептан/дихлорметан 1:1. Элюированный материал был кристаллизован из гептана для получения 9,5 г основного вещества, другие 0,9 г осаждали из маточного раствора. Партии были объединены. Выход: 10,4 г (71% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 328$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,42 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H).

Пример 3.1А. 2-трет-Бутоксиэтил трифторметансульфонат.

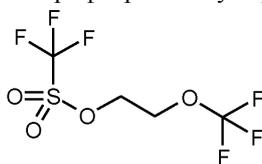


При температуре -78°C 473 мг (4,00 ммоль) 2-трет-бутоксиэтанола и 0,75 мл (4,40 ммоль, 1,1 экв.)

трифторметансульфонового ангидрида были введены в реакцию в присутствии 0,61 мл (4,4 ммоль, 1,1 экв.) триэтиламина согласно общему методу 7А. Сырой продукт вводили в реакцию на следующем этапе без дальнейшей очистки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4,38 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 1,19 (s, 9H).

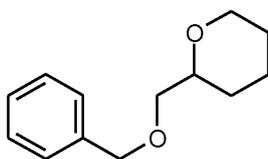
Пример 3.2А. 2-(Трифторметокси)этил трифторметансульфонат.



При температуре  $-78^\circ\text{C}$  200 мг (1,54 ммоль) 2-(трифторметокси)этанола и 0,29 мл (1,69 ммоль, 1,1 экв.) трифторметансульфонового ангидрида в присутствии 0,24 мл (1,69 ммоль, 1,1 экв.) триэтиламина были введены в реакцию согласно общему способу 7А. Сырой продукт вводили в реакцию на следующем этапе без дальнейшей очистки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4,59-4,52 (m, 2H), 4,41-4,35 (m, 2H).

Пример 3.3А. 2-[(Бензилокси)метил]тетрагидро-2H-пиран (рацемат).

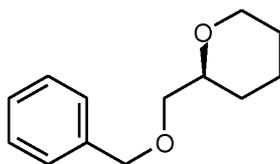


При температуре  $0^\circ\text{C}$  раствор 25,0 г (215 ммоль) тетрагидро-2H-пиран-2-илметанола (рацемат) в 500 мл тетрагидрофурана медленно добавляли по каплям к суспензии 9,47 г (237 ммоль, 60% в минеральном масле) гидроксида натрия в 500 мл тетрагидрофурана, и после того, как добавка закончилась, смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение еще 30 мин. Затем добавили 25,7 мл (215 ммоль) бромистого бензила и смесь перемешивали при температуре  $0^\circ\text{C}$  в течение еще 30 мин и при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Реакция была прекращена путем добавления 200 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, и фазы были отделены. Водную фазу дважды экстрагировали с 200 мл метил трет-бутиловым эфиром. Комбинированные органические фазы высушивали над сульфатом магния и отфильтровывали, растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Сырой продукт был очищен способом колоночной хроматографии (градиент этилацетат/циклогексан, 340 г патрон с силикагелем, расход 1000 мл/мин), образуя указанное в заголовке соединение. Выход: 41,9 г (94% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 3]:  $R_t$  = 2,18 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 207 ( $M+H$ ) $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,37-7,25 (m, 5H), 4,47 (s, 2H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,47-3,28 (m, 4H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,58-1,37 (m, 4H), 1,25-1,13 (m, 1H).

Пример 3.3В. (S)-2-[(бензилокси)метил]тетрагидро-2H-пиран.

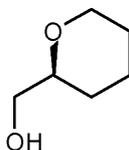


Разделением на энантимеры 41,9 г рацемата из примера 3.3А было получено [в дополнение к 16,7 г (R)-энантиомера (энантиомер 1): хиральная ВЭЖХ:  $R_t$  = 5,28 мин; 99% ee, чистота 93%, оптическое вращение:  $[\alpha]_{589}^{20,0} = +14,9^\circ$  (с 0,43 г/100  $\text{cm}^3$ , хлороформ)] 17,0 г заявленного соединения примера 3.3В (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t$  = 7,36 мин; 96% ee. Оптическое вращение:  $[\alpha]_{589}^{20,0} = -13,9^\circ$  (с 0,61 г/100  $\text{cm}^3$ , хлороформ).

Разделительный способ: колонка: OD-H 5  $\mu\text{m}$  250 мм  $\times$  20 мм; подвижная фаза: 95% изогексан, 5% 2-пропанол; температура:  $25^\circ\text{C}$ ; скорость потока: 25 мл/мин; детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: OD-H 5  $\mu\text{m}$  250 мм  $\times$  4,6 мм; подвижная фаза: 95% изогексан, 5% 2-пропанол; скорость потока: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм.

Пример 3.3С. (2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-илметанол.



3,51 г (3,30 ммоль) палладия на углеводе (10%) добавили в раствор 17,0 г (82,4 ммоль) (S)-2-[(бензилокси)метил]тетрагидро-2H-пирана (96% ee, чистота 96%) в 120 мл этанола, смесь гидрогенизи-

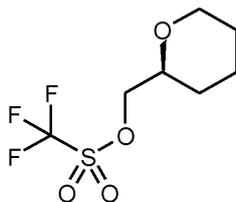
рвали при комнатной температуре и при стандартном давлении в течение ночи. Затем добавили еще 1,75 г (1,65 ммоль) палладия на углеводе (10%), смесь была гидрогенизирована при комнатной температуре еще 72 ч. Затем реакционную смесь отфильтровывали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографически (силикагель, градиент дихлорметан/метанол) и фракции продукта были отделены от растворителя при температуре <25°C и давлении >50 мбар. Выход: 8,23 г (86% от теоретического значения).

Оптическое вращение:  $[\alpha]_{589}^{20,0} = +9.1^\circ$  (с 0,36 г/100 см<sup>3</sup>, хлороформ), cf. A. Aponick, B. Biannic, Org. Lett. 2011, 13, 1330-1333.

ГХ/МС[способ 7]:  $R_t = 1,82$  мин; MS:  $m/z = 116$  (M)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,51 (t, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,37-3,18 (m, 4H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,19-1,05 (m, 1H).

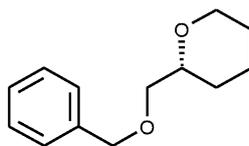
Пример 3.3D. (2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-илметил трифторметансульфонат.



330 мг (2,84 ммоль) (2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-илметанола и 0,57 мл (3,41 ммоль, 1,2 экв.) ангидрида трифторметансульфонокислоты в присутствии 0,48 мл (3,41 ммоль, 1,2 экв.) триэтиламина были введены в реакцию согласно общему способу 7A. Сырой продукт вводили в реакцию на следующем этапе без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,32 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,56-1,41 (m, 4H), 1,28-1,14 (m, 1H).

Пример 3.4A. (R)-2-[(Бензилокси)метил]тетрагидро-2H-пиран.



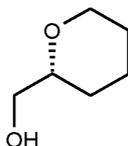
Разделением на энантиомеры 41,9 г рацемата из примера 3.3A было получено 16,7 г заявленного соединения. Пример 3.4A (энантиомер 1): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 5,28$  мин; 99% ee, чистота 93%.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_{589}^{20,0} = +14.9^\circ$  (с 0,43 г/100 см<sup>3</sup>, хлороформ).

Разделительный способ: колонка: OD-H 5 мкм 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: 95% изогексан, 5% 2-пропанол; температура: 25°C; скорость потока: 25 мл/мин; детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: OD-H 5 мкм 250 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 95% изогексан, 5% 2-пропанол; скорость потока: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм.

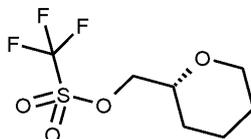
Пример 3.4B. (2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-илметанол.



2,06 г (1,94 ммоль) палладия на углеводе (10%) добавили в раствор 10,0 г (48,5 ммоль) (R)-2-[(бензилокси)метил]тетрагидро-2H-пирана (99% ee) в 70 мл этанола, смесь была гидрогенизирована при комнатной температуре и в условиях стандартного давления в течение ночи. Затем добавили еще 1,03 г (0,97 ммоль) палладия на углеводе (10%), и смесь была гидрогенизирована при комнатной температуре еще 72 ч. Затем реакционную смесь отфильтровывали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток был использован в следующем этапе без дальнейшего очищения. Выход: 5,36 г (95% от теоретического значения).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,51 (t, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,37-3,18 (m, 4H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,19-1,05 (m, 1H).

Пример 3.4C. (2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-илметил трифторметансульфонат.

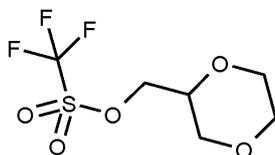


2,50 мг (21,5 ммоль) (2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-илметанола и 3,98 мл (23,7 ммоль, 1,1 экв.) ангид-

рида трифторметансульфокислоты в присутствии 3,3 мл (23,7 ммоль, 1,1 экв.) триэтиламина были введены в реакцию согласно общему способу 7А. Сырой продукт вводили в реакцию на следующем этапе без дальнейшей очистки. Выход: 5,4 г (99% от теоретического значения).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4,32 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,56-1,41 (m, 4H), 1,28-1,14 (m, 1H).

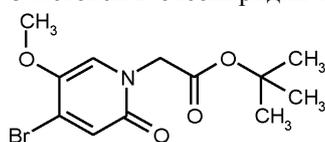
Пример 3.5А. 1,4-Диоксан-2-илметил трифторметансульфонат (рацемат).



1,0 г (8,04 ммоль) 1,4-диоксан-2-илметанола и 1,42 мл (8,44 ммоль, 1,05 экв.) ангидрида трифторметансульфокислоты в присутствии 1,34 мл (9,65 ммоль, 1,2 экв.) триэтиламина были введены в реакцию согласно общему способу 7А. Сырой продукт вводили в реакцию на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ГХ/МС [способ 9]:  $R_t = 2,91$  мин; MS:  $m/z = 250$  (M) $^+$ .

Пример 4.1А. трет-Бутил (4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетат.

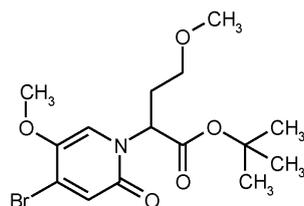


12,0 г (58,8 ммоль) 4-бром-5-метоксипиридин-2(1H)-она [описано в заявке WO 2014/154794] и 12,2 г (88,2 ммоль, 1,5 экв.) углекислого калия добавили изначально в 267 мл N,N-диметилформаида, затем добавили 10,6 мл (70,6 ммоль, 1,2 экв) трет-бутил бромацетата и смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 80 мин. Затем реакционную смесь концентрировали. Добавили 120 мл воды, смесь перемешивали в течение 5 мин и отфильтровывали всасывающим фильтром и промывали водой, суспендировали в ацетонитриле и концентрировали. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: дихлорметан/метанол 0-12%). Выход: 15,0 г (80% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,49$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 318$  (M+H) $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,53 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Пример 4.1В. трет-Бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метоксибуаноат (рацемат).



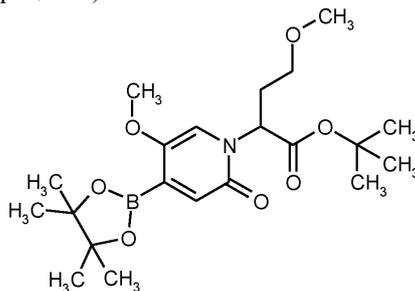
В атмосфере аргона и при температуре -70°C, 15 мл (1,0М в тетрагидрофуране, 1,35 экв.) бис(триметилсилил)амида лития добавили по каплям в раствор 3,6 г (10,9 ммоль) трет-бутил (4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил) ацетата в 138 мл тетрагидрофурана и смесь перемешивали в течение 20 мин. 1,93 мл (12,5 ммоль, 1,15 экв.) 2-метоксиэтил трифторметансульфоната добавили по каплям и смесь перемешивали при температуре -70°C в течение 15 мин и при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционная смесь была охлаждена до -70°C снова, после этого добавили по каплям 4,9 мл (1,0М в тетрагидрофуране, 0,45 экв.) бис(триметилсилил) амида лития через 15 мин добавили 0,65 мл (4,2 ммоль, 0,39 экв.) 2-метоксэтил трифторметансульфоната и смесь перемешивали при температуре -70°C в течение 15 мин и при комнатной температуре в течение 3 ч. В реакционную смесь в первую очередь добавили 40 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, затем 40 мл воды и 350 мл этилацетата. После разделения фазы органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, высушивали (сульфат натрия) и концентрировали. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 0-60%). Yield 3,09 г (95% чистота, 72% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 376$  (M+H) $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,36 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,04 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,39-3,29 (m, 1H), 3,20-3,03 (m, 4H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Пример 4.1С. трет-Бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-

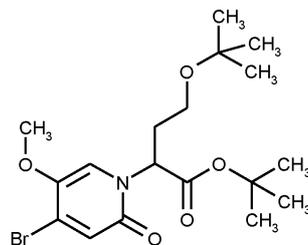
2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноат (рацемат).



В атмосфере аргона 6,00 г (15,5 ммоль) трет-бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил-4-метоксибутаноата (рацемат), 4,32 г (17,0 ммоль, 1,1 экв.) бис(пинаколато)диборона и 4,55 г (46,4 ммоль, 3 экв.) уксуснокислого калия были изначально добавлены в 84 мл диоксана, 379 мг (0,464 ммоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан добавили и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 6 ч. Реакционная смесь была охлаждена и отфильтрована через кизельгур, а фильтпрессная лепёшка промыта диоксаном. Фильтрат концентрировали и высушили при температуре 40°C в условиях высокого вакуума. Выход: 9,90 г (чистота 66%, кол.).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,09 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,00 (dd, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,36-3,27 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,27 (s, 12H).

Пример 4.2А. трет-Бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-трет-бутоксидибутаноат (рацемат).

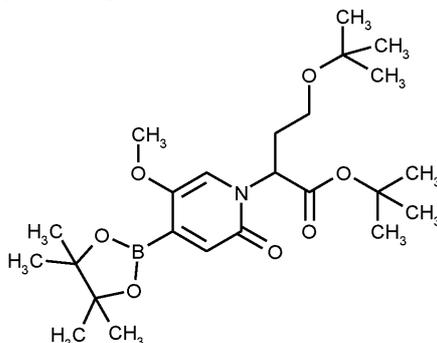


В атмосфере аргона и при температуре -70°C 22,9 мл (1,0М в тетрагидрофуране, 1,35 экв.) бис(триметилсилил)амида лития добавили по каплям в раствор 5,4 г (16,9 ммоль) трет-бутил (4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетата в 250 мл тетрагидрофурана и смесь перемешивали в течение 20 мин. 5,3 г (чистота 92%, 19,5 ммоль, 1,15 экв.) 2-трет-бутоксидиэтилтрифторметансульфоната добавили по каплям и смесь перемешивали при температуре -70°C в течение 15 мин и при комнатной температуре в течение 1,5 ч. В реакционную смесь в первую очередь добавили 100 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, затем 100 мл воды и 300 мл этилацетата. После разделения фазы органическая фаза была промыта насыщенным водным раствором натрия хлорида, высушена (сульфат натрия) и концентрирована. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 0-50%). Выход: 4,73 г (65% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]: R<sub>t</sub> = 1,14 мин; MS (ESIpos): m/z = 418 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,36 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,08 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,37-3,22 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,37-2,15 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,04 (s, 9H).

Пример 4.2В. трет-Бутил 4-трет-бутоксиди-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноат (рацемат).

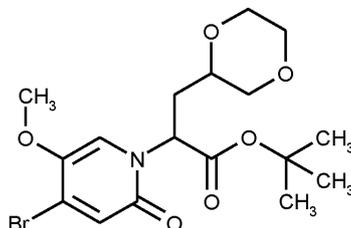


В атмосфере аргона, 4,7 г (11,3 ммоль) трет-бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-трет-бутоксидибутаноата (рацемат), 3,15 г (12,4 ммоль, 1,1 экв.) бис(пинаколато)диборона и 3,32 г (33,9 ммоль, 3 экв.) уксуснокислого калия были изначально добавлены в 110 мл диоксана, добавили 277 мг (0,339 ммоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и

смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 16 ч. Реакционная смесь была охлаждена и отфильтрована через кизельгур, а фильтпрессная лепёшка промыта дихлорметаном и ацетонитрилом. Фильтрат был концентрирован и высушен при температуре 40°C в условиях высокого вакуума. Выход: 7,68 г (чистота 68%, колич.).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,08 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,03 (dd, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,31-2,13 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,26 (s, 12H), 1,05 (s, 9H).

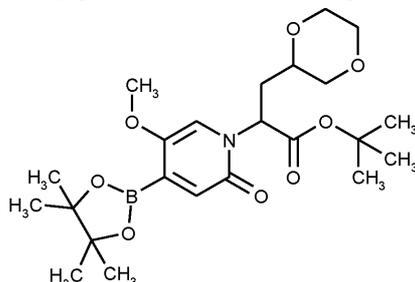
Пример 4.3А. трет-Бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-(1,4-диоксан-2-ил)пропаноат (смесь диастереомеров).



В атмосфере аргона и при температуре -70°C 6,7 мл (1,0М в тетрагидрофуране, 1,35 экв.) бис(триметилсилил)амида лития добавили по каплям в раствор 1,64 г (4,95 ммоль) трет-бутил (4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетата в 63 мл тетрагидрофурана и смесь перемешивали в течение 20 мин, добавили по каплям 1,5 г (5,7 ммоль, 1,15 экв.) 1,4-диоксан-2-илметилтрифторметансульфоната, смесь перемешивали при температуре -70°C в течение 15 мин и при комнатной температуре в течение 1,5 ч. В реакционную смесь в первую очередь добавили 30 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, затем 30 мл воды и 150 мл этилацетата. После разделения фазы органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, высушивали (сульфат натрия) и концентрировали. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 0-65%). Выход: 1,59 г (73% от теоретического значения).

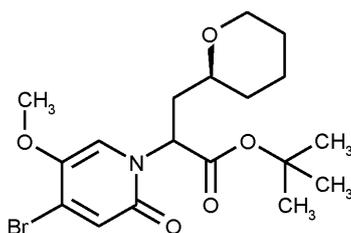
ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 420$  (M+H) $^+$ .

Пример 4.3В. трет-Бутил 3-(1,4-диоксан-2-ил)-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]пропаноат (смесь диастереомеров).



В атмосфере аргона 560 мг (1,3 ммоль) трет-бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-(1,4-диоксан-2-ил)пропаноата (смесь диастереомеров), 366 мг (1,44 ммоль, 1,1 экв.) бис(пинаколато)дидборана и 386 мг (3,9 ммоль, 3 экв.) уксуснокислого калия были изначально добавлены в 13,6 мл диоксана, 32 мг (39 мкмоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан добавили и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 4,5 ч. Реакционная смесь была охлаждена и отфильтрована через кизельгур, а фильтпрессная лепёшка промыта диоксаном. Фильтрат концентрировали и высушивали при температуре 40°C в условиях высокого вакуума. Сырой продукт использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. Выход: 1,13 г (53% чистота, 98% от теоретического значения).

Пример 4.4А. трет-Бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пирин-2-ил]пропаноат (смесь диастереомеров).

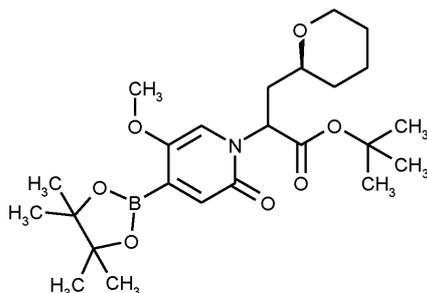


В атмосфере аргона и при температуре -70°C, 7,4 мл (1,0М в тетрагидрофуране, 1,35 экв.) бис(триметилсилил)амида лития добавили по каплям в раствор 1,75 г (5,50 ммоль) трет-бутил (4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетата в 80 мл тетрагидрофурана, смесь перемешивали в течение 20

мин. 1,62 г (6,33 ммоль, 1,15 экв.) (2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил трифторметансульфоната добавили по каплям и смесь перемешивали при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин и при комнатной температуре в течение 1,5 ч. В реакционную смесь в первую очередь добавили 30 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, затем 30 мл воды и 100 мл этилацетата. После разделения фазы органическая фаза была промыта насыщенным водным раствором натрия хлорида, высушена (сульфат натрия) и концентрирована. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 20-35%). Yield 1,77 г (94% чистота, 72% от теоретического значения).

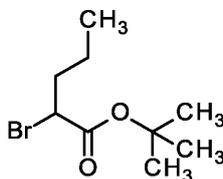
ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 416$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 4.4В. трет-Бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2Н)-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноат (смесь диастереомеров).



В атмосфере аргона 1,77 г (3,98 ммоль, чистота 94%) трет-бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноата (смесь диастереомеров), 1,11 г (4,37 ммоль, 1,1 экв.) бис(пинаколато)диборона и 1,17 г (11,9 ммоль, 3 экв.) уксуснокислого калия были изначально добавлены в 40 мл диоксана, 97,4 мг (119 мкмоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан добавили и смесь перемешивали при температуре  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционная смесь была охлаждена и отфильтрована через кизельгур, а фильтрпрессная лепёшка промыта диоксаном. Фильтрат концентрировали и высушивали при температуре  $40^{\circ}\text{C}$  в условиях высокого вакуума. Сырой продукт использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. Выход: 2,74 г (67% чистота, 100% от теоретического значения).

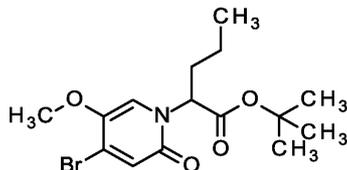
Пример 4.5А. трет-Бутил 2-бромпентаноат (рацемат).



2-Бромовалериановая кислота (3,00 г, 16,6 ммоль) была растворена в трет-бутилацетате (56 мл, 410 ммоль), при комнатной температуре добавили перхлорную кислоту (71 мкл, чистота 70%, 830 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавили 75 мл воды. Органическая фаза была отделена и промыта 50 мл 5% водного раствора карбоната натрия и 20 мл воды. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Сырой продукт использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. Выход: 3,40 г (94% чистота, 81% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 9]:  $R_t = 2,89$  мин; MS (Epos):  $m/z = 221$  [M-15]<sup>+</sup>.

Пример 4.5В. трет-Бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)пентаноат (рацемат).

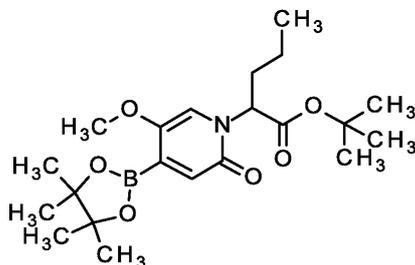


В атмосфере аргона и при комнатной температуре (3,28 г, 23,7 ммоль) углекислого калия и трет-бутил 2-бромпентаноата (рацемат) (5,00 г, чистота 90%, 19,0 ммоль) добавили в раствор 4-бromo-5-метоксипиридин-2(1Н)-она (3,40 г, чистота 95%, 15,8 ммоль) [описано в заявке WO 2014/154794] в 70 мл диметилформаида, затем смесь перемешивали при температуре  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 70 мин. После удаления диметилформаида и добавления 120 мл воды и 120 мл этилацетата и разделения фаз органическую фазу промывали водой и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали (сульфат натрия), отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (циклогексан/этилацетат-градиент 0-50%). Выход: 3,10 г (53% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 360$   $[M+H]^+$ .

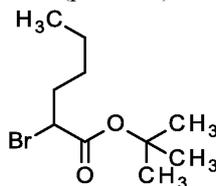
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,36 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,13-1,94 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,27-1,09 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Пример 4.5С. трет-Бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]пентаноат (рацемат).



В атмосфере аргона 1,55 г (4,22 ммоль) трет-бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентаноата (рацемат), 1,18 г (4,64 ммоль, 1,1 экв.) бис(пинаколато)диборона и 1,24 г (12,7 ммоль, 3 экв.) уксуснокислого калия были изначально добавлены в 42 мл диоксана, 207 мг (0,253 ммоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан добавили и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 16 ч. Реакционная смесь была охлаждена и отфильтрована через кизельгур, а фильтпрессная лепёшка промыта диоксаном. Фильтрат был концентрирован и высушен при температуре 40°C в условиях высокого вакуума. Выход: 3,02 г (57% чистота, 100% от теоретического значения). Сырой продукт использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

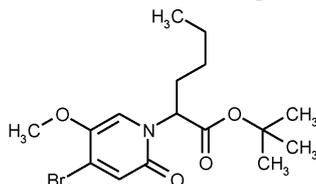
Пример 4.6А. трет-Бутил 2-бромпентаноат (рацемат).



2-Бромокапроновая кислота (2,9 мл, 21 ммоль) растворили в трет-бутилацетате (69 мл, 510 ммоль), и при комнатной температуре добавили перхлорную кислоту (88 мкл, чистота 70%, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавили 100 мл воды. Органическая фаза была отделена и промыта 70 мл 5% водного раствора карбоната натрия и 20 мл воды. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Сырой продукт использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. Выход: 5,22 г (95% чистота, 96% от теоретического значения).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4,35 (t, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,38-1,22 (m, 4H), 0,89-0,84 (m, 3H).

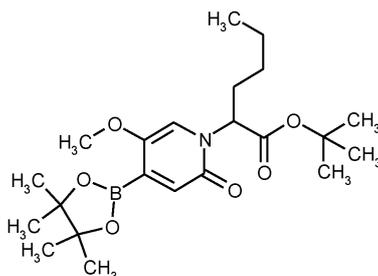
Пример 4.6В. трет-Бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)гексаноат (рацемат).



В атмосфере аргона и при комнатной температуре (196 мг, 60% в минеральном масле, 4,89 ммоль) гидрида натрия добавили в раствор 4-бром-5-метоксипиридин-2(1H)-она (1,00 г, чистота 95%, 4,66 ммоль) [описано в WO 2014/154794] в 2,4 мл диметилформамида и 9,4 мл 1,2-диметоксиэтана, смесь перемешивали в течение 5 мин, добавили (809 мг, 9,31 ммоль) бромида лития и реакционная смесь была обработана в ультразвуковой ванне в течение 10 мин. Раствор (1,72 г, чистота 95%, 6,52 ммоль) трет-бутил 2-бромгексаноат (рацемат) в 1,8 мл 1,2-диметоксиэтана добавили по капле и смесь перемешивали при температуре 65°C в течение 4 ч. После охлаждения диметилформамид был удален при пониженном давлении, а остаток был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (циклогексан/этилацетат-градиент, 20-50%). Выход: 1,25 г (72% от теоретического значения).

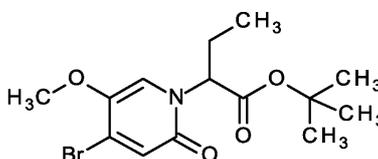
ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 374$   $[M+H]^+$ .

Пример 4.6С. трет-Бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]гексаноат (рацемат).



В атмосфере аргона 600 мг (1,60 ммоль) трет-бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)гексаноата (рацемат), 448 мг (1,76 ммоль, 1,1 экв.) бис(пинаколато)дидборона и 472 мг (4,81 ммоль, 3 экв.) уксуснокислого калия были изначально добавлены в 16 мл диоксана, 78,5 мг (96,2 мкмоль, 0,06 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан добавили и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 16 ч. Реакционная смесь была охлаждена и отфильтрована через кизельгур, а фильтпрессная лепёшка промыта диоксаном. Фильтрат был концентрирован и высушен при температуре 40°C в условиях высокого вакуума. Выход: 1,16 г (57% чистота, 98% от теоретического значения). Сырой продукт использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

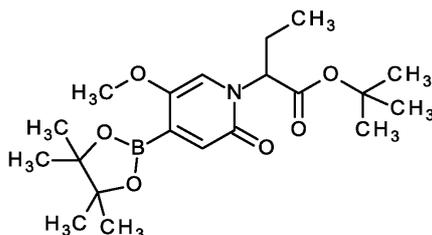
Пример 4.7А. трет-Бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)бутаноат (рацемат).



В атмосфере аргона и при температуре -78°C 21,22 мл (1,0М в тетрагидрофуране, 1,35 экв.) бис(триметилсилил)амида лития добавили по каплям в раствор 5,00 г (15,72 ммоль) трет-бутил (4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетата в 295 мл тетрагидрофурана, смесь перемешивали в течение 15 мин. 2,14 мл (16,50 ммоль, 1,05 экв.) этилтрифторметансульфоната добавили по каплям и смесь перемешивали при температуре -70°C в течение 15 мин и при комнатной температуре в течение ночи. В первую очередь добавили 30 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, а реакционная смесь затем была экстрагирована дважды, в каждом случае 20 мл трет-бутил метиловым эфиром. Собранные органические фазы высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 3,26 г (60% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 346$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 4.7В. трет-Бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноат (рацемат).

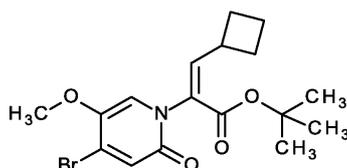


В атмосфере аргона 5,00 г (14,4 ммоль) трет-бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)бутаноата (рацемат), 4,03 г (15,9 ммоль) бис(пинаколато)дидборона и 4,25 г (43,32 ммоль) уксуснокислого калия были изначально добавлены в 105 мл диоксана, 354 мг (0,433 ммоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан добавили и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1,5 ч. Реакционная смесь была охлаждена и отфильтрована через кизельгур, а фильтпрессная лепёшка промыта этилацетатом. Фильтрат был концентрирован и высушен в условиях высокого вакуума.

Выход: 9,69 г (чистота 50%, 58% от теоретического значения). Сырой продукт использовался без дальнейшего очищения.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,24$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 312$  (M+H)<sup>+</sup> [фрагмент бороновой кислоты].

Пример 4.8А. трет-Бутил (2E)-2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-циклобутилакрилат (рацемат).

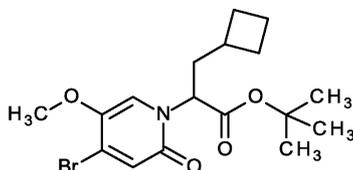


3,00 г (9,43 ммоль) трет-бутил (4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетата было изначально добавлено в 60,0 мл тетрагидрофурана, смесь охлаждали до температуры  $-78^{\circ}\text{C}$  и затем добавили по каплям 13,20 мл (13,20 ммоль) бис(триметилсилил)лития амида (1M в тетрагидрофуране) при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$ . Затем реакционную смесь перемешивали при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин и затем довели до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 180 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония затем добавили и реакционную смесь и далее экстрагировали три раза этилацетатом. Собранные органические фазы промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 2,27 г (62% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 384$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,15 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,15-1,70 (m, 6H), 1,41 (s, 9H).

Пример 4.8В. трет-Бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-циклобутилпропаноат (рацемат).

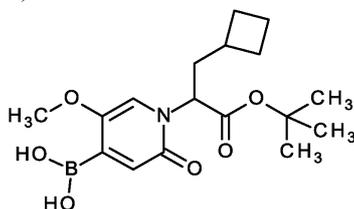


При комнатной температуре 5,93 мл раствора комплекса 1,2-фениленбис(дифенилфосфин)-гидро-медь (1:1) в толуоле [раствор реагента "Hot Stryker's", подготовленный аналогично В.А. Baker et al. Org. Lett. 2008, 10, 289-292] добавлялось к 318 мг (0,83 ммоль) трет-бутил (2E)-2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-циклобутилакрилату, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем в смесь добавили насыщенный водный раствор хлорида аммония, фазы были отделены, а водная фаза была экстрагирована три раза с этилацетатом. Собранные органические фазы высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 271 мг (85% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 386$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,35 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,03-4,88 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,84-1,58 (m, 4H), 1,56-1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

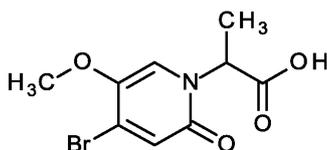
Пример 4.8С. [1-(1-трет-Бутокси-3-циклобутил-1-оксопропан-2-ил)-5-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]борная кислота (рацемат).



В атмосфере аргона 1,00 г (2,59 ммоль) трет-бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-циклобутилпропаноата (рацемат), 723 мг (2,85 ммоль) бис(пинаколато)диборона и 762 мг (7,77 ммоль) уксуснокислого калия были изначально добавлены в 27 мл диоксана, 63,4 мг (0,078 ммоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан добавили и смесь перемешивали при температуре  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционная смесь была охлаждена и отфильтрована через кизельгур, а фильтрпрессная лепёшка промыта дихлорметаном и ацетонитрилом. Фильтрат был концентрирован и высушен в условиях высокого вакуума. Выход: 1,77 г (чистота 51%, колич.). Сырой продукт использовался без дальнейшего очищения.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 352$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 4.9А. 2-(4-Бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропановая кислота (рацемат).

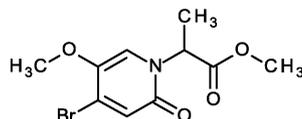


500 мг (2,45 ммоль) 4-бром-5-метоксипиридин-2(1H)-она [описан в заявке WO 2014/154794], 289 мг (2,57 ммоль) трет-бутоксид калия и 836 мг (4,90 ммоль) магния-ди-трет-бутоксид были изначально помещены в 10,0 мл тетрагидрофурана, а смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. При 0°C затем 375 мг (2,45 ммоль) 2-бромпропионовой кислоты добавили по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и при температуре 50°C в течение 2 дней. Смесь была подкислена добавлением 4M соляной кислоты и разбавлена 20 мл этилацетата и 20 мл воды. Органическая фаза была отделена и водная фаза была повторно извлечена 20 мл этилацетата. Собранные органические фазы высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток был очищен способом препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (градиент вода/ацетонитрил). Во время концентрации продукта, содержащего фракции, формировались кристаллы, которые были отфильтрованы, промыты водой и высушены при пониженном давлении при температуре 40°C. Выход: 188 мг (28% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 276$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,93 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,16-5,05 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,56 (d, 3H).

Пример 4.9В. Метил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропаноат (рацемат).

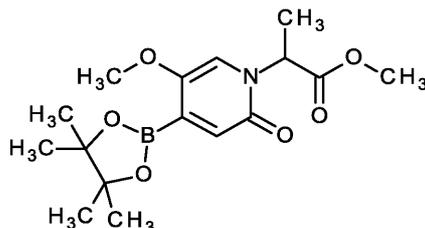


236 мг (0,86 ммоль) и 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропановой кислоты (рацемат) были изначально добавлены к смеси из 6,00 мл толуола и 3,00 мл метанола. 0,86 мл (диазометил)(триметил)силана (2.0M в диэтиловом эфире) затем добавили в реакционную смесь и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь затем концентрировалась, и остаток очищали способом колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (смесь циклогексан/этилацетат 10:1). Выход: 210 мг (85% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,14$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 290$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,47 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,16-5,06 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,55 (d, 3H).

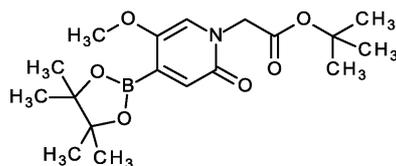
Пример 4.9С. Метил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]пропаноат.



В атмосфере аргона 210,0 мг (0,72 ммоль) метил 4-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропаноата (рацемат), 201,2 мг (0,80 ммоль) бис(пинаколато)диборона и 213,2 мг (2,17 ммоль) уксуснокислого калия были изначально добавлены в 6,91 мл диоксана, 17,7 мг (0,022 ммоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан добавили и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 4 ч. Реакционная смесь была охлаждена и отфильтрована через кизельгур, а фильтрпрессная лепёшка промыта дихлорметаном и ацетонитрилом. Фильтрат был концентрирован и высушен в условиях высокого вакуума. Выход: 399 мг (чистота 61%, колич.). Сырой продукт использовался без дальнейшего очищения.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 0,95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 256$  (M+H)<sup>+</sup> [фрагмент бороновой кислоты].

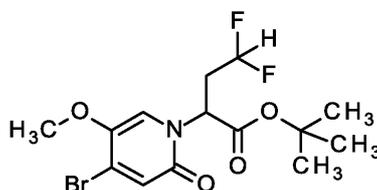
Пример 4.10А. трет-Бутил [5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]ацетат.



В атмосфере аргона 800,0 мг (2,51 ммоль) трет-бутил (4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетата, 702,4 мг (2,77 ммоль) бис(пинаколато)диборона и 740,3 мг (7,54 ммоль) уксуснокислого калия были изначально добавлены в 24,0 мл диоксана, 61,6 мг (0,075 ммоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан добавили и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 4 ч. Реакционная смесь была охлаждена и отфильтрована через кизельгур, а фильтпрессная лепёшка промыта дихлорметаном и ацетонитрилом. Фильтрат был концентрирован и высушен в условиях высокого вакуума. Выход: 1,40 г (чистота 51%, колич.). Сырой продукт использовался без дальнейшего очищения.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 0,95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 284$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 4.11А. трет-Бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4,4-дифторбутаноат (рацемат).

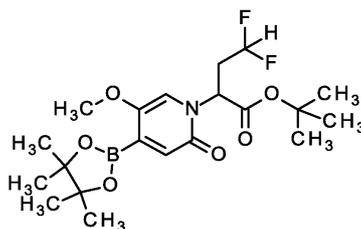


В атмосфере аргона и при температуре -78°C 6,20 мл (1,0М в тетрагидрофуране, 1,1 экв.) бис(триметилсилил)амида лития добавили по каплям в раствор 1,79 г (5,64 ммоль) трет-бутил (4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетата в 43,6 мл тетрагидрофурана и смесь перемешивали в течение 15 мин. 1,81 г (8,46 ммоль, 1,5 экв.) 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната (синтезирован в соответствии с US 6867284, стр. 29) добавили по каплям и смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 45 мин и при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавили 50 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, реакционная смесь затем была экстрагирована дважды, в каждом случае 100 мл этилацетата. Собранные органические фазы высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 1,06 г (49% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 382$  (M+H)<sup>+</sup>.

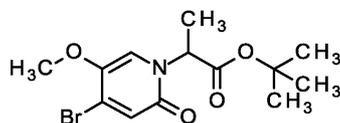
<sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,48 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,32-5,98 (m, 1H), 5,20-5,12 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,76-2,60 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Пример 4.11В. трет-Бутил 4,4-дифтор-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноат (рацемат).



В атмосфере аргона 1,06 г (2,76 ммоль) трет-бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4,4-дифторбутаноата (рацемат), 0,77 г (3,04 ммоль) бис(пинаколато)диборона и 0,81 г (8,28 ммоль) уксуснокислого калия были изначально добавлены в 26 мл диоксана, 67,6 мг (0,08 ммоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан добавили и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 2 ч. Реакционная смесь была охлаждена и отфильтрована через целит, а фильтпрессная лепёшка промыта дихлорметаном и ацетонитрилом. Фильтрат был концентрирован при пониженном давлении и высушен в условиях высокого вакуума, для получения 1,94 г сырого продукта (61% чистота), который был использован без дальнейшего очищения.

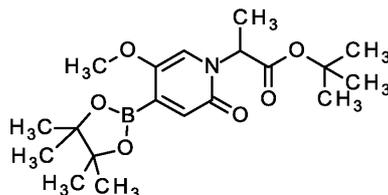
Пример 4.12А. трет-Бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропаноат (рацемат).



В атмосфере аргона 12,00 г (58,82 ммоль) 4-бром-5-метоксипиридин-2(1H)-она [описан в заявке WO 2014/154794] смешивали с 20,32 г (147,04 ммоль) карбоната калия в 210 мл N,N-диметилформамида. К этой суспензии добавили 11,71 мл (7,058 ммоль) трет-бутил-2-бромпропаноата (рацемат) и смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 2 ч. Реакционная смесь затем была разбавлена 1080 мл 10% водного раствора хлорида натрия и экстрагирована с 480 мл этилацетата. Фазы были отделены и водная фаза была повторно экстрагирована 480 мл этилацетата. Комбинированные органические фазы промывали снова 10% водным раствором натрия хлорида, высушивали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 8,70 г (45% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 332$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 4.12B. трет-Бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]пропаноат (рацемат).



В атмосфере аргона 13,0 г (39,13 ммоль) трет-бутил 2-(4-бром-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропаноата (рацемат), 10,93 г (43,05 ммоль) бис(пинаколато)диборона и 11,42 г (117,40 ммоль) уксуснокислого калия были изначально добавлены в 284 мл диоксана. В эту суспензию добавили 0,96 г (1,17 ммоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1,5 ч. Реакционная смесь была охлаждена и отфильтрована через целит, а фильтрпрессная лепёшка промыта 90 мл этилацетата. Фильтрат был концентрирован при пониженном давлении и высушен в условиях высокого вакуума для получения 1,94 г сырого продукта (50% чистоты), который был использован без дальнейшего очищения.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 298$  (M+H)<sup>+</sup> [фрагмент бороновой кислоты].

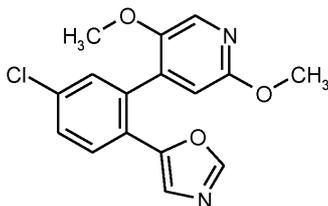
Пример 5.1A. 2,5-Диметоксипиридин-4-илбороновая кислота.



11,53 г (82,9 ммоль) 2,5-диметоксипиридин вводили в реакцию согласно общему способу 1A. Желаемый продукт выпал в осадок после подкисления водной фазы. Выход: 9,53 г (61% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,47$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 184$  (M+H)<sup>+</sup>.

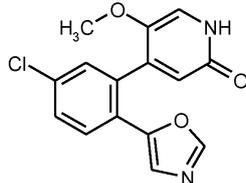
Пример 5.1B. 4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-2,5-диметоксипиридин.



2,59 г (10,0 ммоль) 5-(2-бром-4-хлорфенил)-1,3-оксазола и 2,38 г (13,0 ммоль) 2,5-диметоксипиридин-4-илбороновой кислоты в присутствии 0,08 экв. [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)хлорид/моноаддукт дихлорметана и 3,0 экв. углекислого калия в диоксане были введены в реакцию согласно общему способу 2A. Выход: 1,92 г (61% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 317$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 5.1C. 4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метоксипиридин-2(1H)-он.

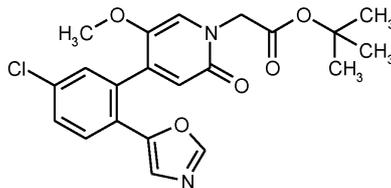


1,92 г (6,07 ммоль) 4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-2,5-диметоксипиридин и 20 экв. пиридиния гидрохлорида в диметилформамиде были введены в реакцию согласно общему способу 3A при тем-

пературе 100°C. Выход: 1,67 г (94% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 303$  (M+H)<sup>+</sup>.

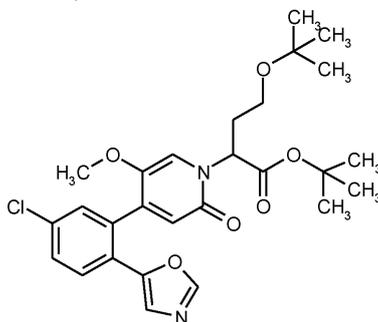
Пример 5.1D. трет-Бутил {4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}ацетат.



1,16 г (3,75 ммоль) 4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метоксипиридин-2(1H)-она и 1,2 экв. трет-бутилбромацетата в присутствии 1,5 экв. карбоната калия в 11 мл диметилформамиде были введены в реакцию согласно общему методу 4А при температуре 100°C. Сырой продукт был очищен способом флэш-хроматографии (патрон с силикагелем, смесь дихлорметан/метанол). Выход: 1,19 г (76% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>.

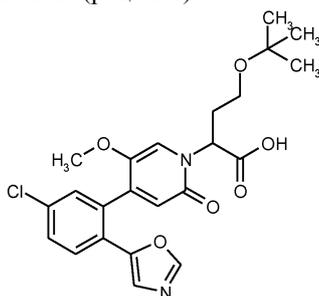
Пример 6.1А. трет-Бутил-4-трет-бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноат (рацемат).



333 мг (0,80 ммоль) трет-бутил {4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}ацетата, 320 мг (1,28 ммоль, 1,6 экв.) 2-трет-бутоксидэтил трифторометансульфоната и 0,96 мл (0,96 ммоль, 1,2 экв.) бис(триметилсилил) амида лития (1М в тетрагидрофуране) в 8 мл тетрагидрофурана были введены в реакцию согласно общему способу 8А. После водной обработки сырой продукт был очищен способом флэш-хроматографии (патрон с силикагелем, градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 270 мг (65% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 517$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 6.1В. 4-трет-Бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноил)амино]бутановая кислота (рацемат).

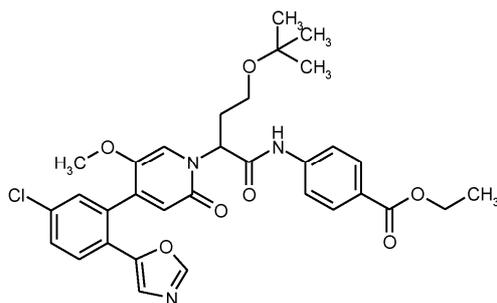


270 мг (0,52 ммоль) трет-бутил 4-трет-бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) в 15 мл этанола и 7,5 мл тетрагидрофурана в присутствии 63 мг (2,61 ммоль, 5,0 экв.) гидроксида лития были введены в реакцию согласно общему способу 6С. Выход: 217 мг (90% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 461$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,94 (br, s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,20 (br, s, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,10 (s, 9H).

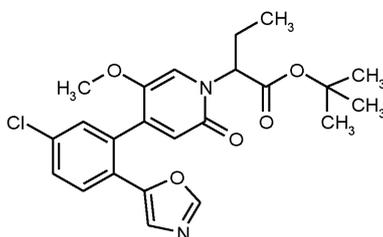
Пример 6.1С. Этил 4-[(4-трет-бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноил)амино]бензоат (рацемат).



217 мг (0,47 ммоль) 4-трет-бутоксид-2-[[4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 86 мг (0,52 ммоль, 1,1 экв.) этил 4-аминобензоата в 8 мл диметилформамида были введены в реакцию в присутствии 2,2 экв. N,N-диизопропилэтиламина и 1,2 экв. гексафторфосфата тетраметилурония при комнатной температуре согласно общему методу 5B. Сырой продукт был очищен способом флэш-хроматографии (патрон с силикагелем, смесь циклогексан/этилацетат). Выход: 145 мг (49% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,22$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 608$  (M+H)<sup>+</sup>.

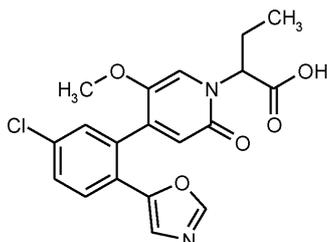
Пример 6.2A. трет-Бутил 2-[[4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]буаноат (рацемат).



292 мг (0,70 ммоль) трет-бутил [[4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]ацетата, 187 мг (1,05 ммоль, 1,5 экв.) этилтрифторметансульфоната и 0,84 мл (0,84 ммоль, 1,2 экв.) бис(триметилсилил)амида лития (1M в тетрагидрофуране) в 7 мл тетрагидрофурана были введены в реакцию согласно общему способу 8A. После водной обработки сырой продукт был очищен способом флэш-хроматографии (патрон с силикагелем, градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 137 мг (43% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 445$  (M+H)<sup>+</sup>.

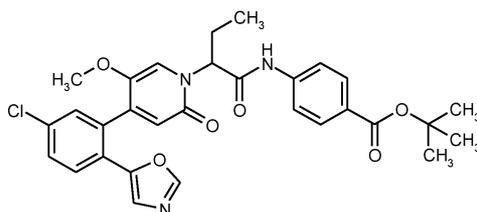
Пример 6.2B. 2-[[4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат).



137 мг (0,30 ммоль) трет-бутил 2-[[4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) в 5 мл дихлорметана в присутствии 0,47 мл (6,04 ммоль, 20 экв.) трифторуксусной кислоты были введены в реакцию согласно общему способу 6A. Выход: 150 мг (чистота 85%, кол.).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,45$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 389$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 6.2C. трет-Бутил 4-[[2-[[4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]буаноил]амино]бензоат (рацемат).

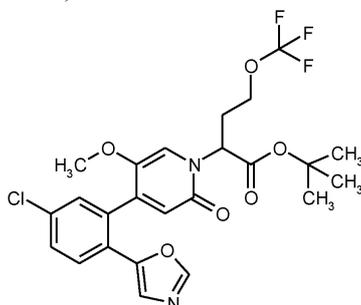


150 мг (чистота 85%, 0,33 ммоль) 2-[[4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 69 мг (0,36 ммоль, 1,1 экв.) трет-бутил 4-аминобензоата в 5 мл диметилформамида были введены в реакцию в присутствии 2,2 экв. N,N-

диизопропилэтиламина и 1,2 экв. гексафторфосфата тетраметилурония при комнатной температуре согласно общему способу 5В. Сырой продукт был очищен способом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (Reposil C18, градиент ацетонитрил/вода). Выход: 138 мг (75% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 564$  (M+H)<sup>+</sup>.

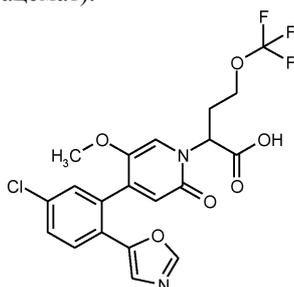
Пример 6.3А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-(трифторметокси)бутаноат (рацемат).



В трех сериях всего 633 мг (1,52 ммоль) трет-бутил {4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}ацетата и 617 мг (2,35 ммоль, 1,5 экв.) 2-(трифторметокси)этил трифторметансульфоната в присутствии 1,2 экв. бис(триметилсилил)амида лития (1M в тетрагидрофуране) были введены в реакцию согласно общему методу 8А. После водной обработки комбинированный сырой продукт был очищен способом флэш-хроматографии (патрон с силикагелем, градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 231 мг (28% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 529$  (M+H)<sup>+</sup>.

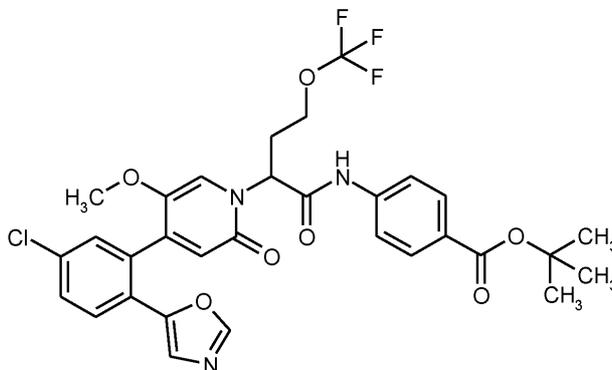
Пример 6.3В. 2-{4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-(трифторметокси)бутановой кислоты (рацемат).



231 мг (0,42 ммоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-(трифторметокси)бутановой кислоты (рацемат) в 5 мл дихлорметана в присутствии 0,65 мл (8,39 ммоль, 20 экв.) трифторуксусной кислоты были введены в реакцию согласно общему способу 6А. Выход: 266 мг (колич.).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 473$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 6.3С. трет-Бутил 4-{2-[4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-(трифторметокси)бутаноил}амино}бензоат (рацемат).

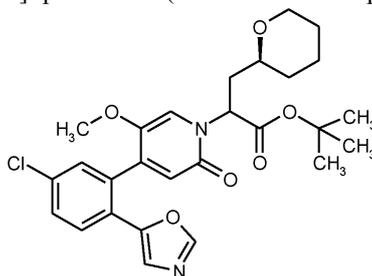


266 мг (0,56 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-(трифторметокси)бутановой кислоты (рацемат) и 120 мг (0,62 ммоль, 1,1 экв.) трет-бутил 4-аминобензоата в 8 мл диметилформамина были введены в реакцию в присутствии 2,2 экв. N,N-диизопропилэтиламина и 1,2 экв. гексафторфосфата тетраметилурония (HATU at RT) при комнатной температуре согласно общему методу 5А. Сырой продукт был очищен способом флэш-хроматографии (патрон с силикагелем, смесь циклогексан/этилацетат). Выход: 172 мг (чистота 94%, 44% от теоретиче-

ского значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,34$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 648$  (M+H)<sup>+</sup>.

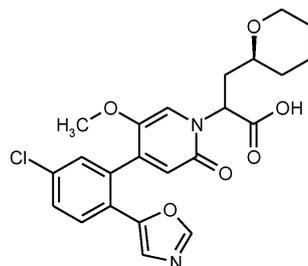
Пример 6.4А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноата (смесь энантиомерно чистых диастереомеров).



365 мг (0,88 ммоль) трет-бутил {4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}ацетата, 386 мг (чистота 90%, 1,40 ммоль, 1,6 экв.) (2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-илметил трифторметансульфоната и 1,05 мл (1,05 ммоль, 1,2 экв.) бис(триметилсилил)амида лития (1M в тетрагидрофуране) в 10 мл тетрагидрофурана были введены в реакцию согласно общему методу 8А. После водной обработки сырой продукт был очищен способом флэш-хроматографии (патрон с силикагелем, градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 198 мг (43% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,17$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 515$  (M+H)<sup>+</sup>.

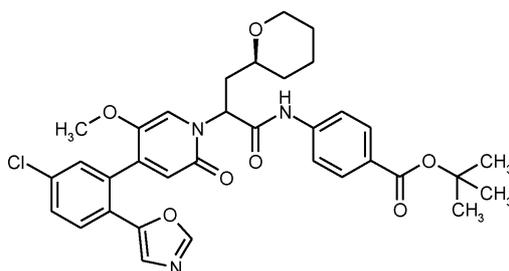
Пример 6.4В. 2-{4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропановая кислота (смесь энантиомерно чистых диастереомеров).



198 мг (0,37 ммоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноата (смесь энантиомерно чистых диастереомеров) в 5 мл дихлорметана в присутствии 0,58 мл (7,46 ммоль, 20 экв.) трифторуксусной кислоты были введены в реакцию согласно общему способу 6А. Выход: 222 мг (чистота 88%, колич.).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,61$  мин/1,64 мин; MS (ESIpos):  $m/z = 459$  (M+H)<sup>+</sup>/459 (M+H)<sup>+</sup>.

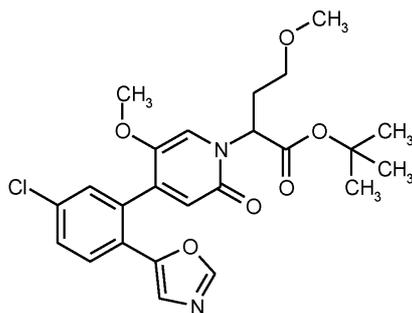
Пример 6.4С. трет-Бутил 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино]бензоат (смесь энантиомерно чистых диастереомеров).



222 мг (чистота 88%, 0,43 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропановой кислоты (смесь энантиомерно чистых диастереомеров) и 90 мг (0,47 ммоль, 1,1 экв.) трет-бутил 4-аминобензоата в 10 мл диметилформамида вводились в реакцию в присутствии 2,2 экв. N,N-диизопропилэтиламина и 1,2 экв. НАТУ при комнатной температуре в соответствии с общим способом 5А. Сырой продукт был очищен способом флэш-хроматографии (патрон с силикагелем, смесь циклогексан/этилацетат). Выход: 241 мг (чистота 86%, 77% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,38$  мин/2,42 мин; MS (ESIpos):  $m/z = 634$  (M+H)<sup>+</sup>/634 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 6.5А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибуаноат (рацемат).

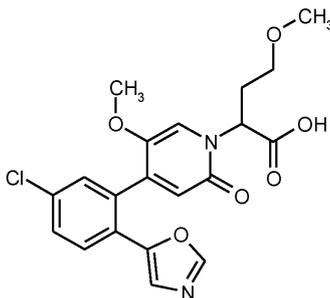


20 мл диоксана добавили к 1270 мг (1,95 ммоль, чистота 65%) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат), 504 мг (1,95 ммоль, 1 экв.) 5-(2-бромо-4-хлорфенил)-1,3-оксазола и 808 мг (5,85 ммоль, 3 экв.) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 48 мг (0,06 ммоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметана и данную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 дня. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном/ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен методом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: дихлорметан/метанол 0-6%). Фракции продукта были объединены и очищены способом препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка RP18, подвижная фаза: ацетонитрил/вода градиент с добавлением 0,1%-муравьиной кислоты). Выход: 660 мг (71% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 475$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,38 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,18-4,95 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 4H), 3,24-3,13 (m, 4H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Пример 6.5В. 2-{4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат).

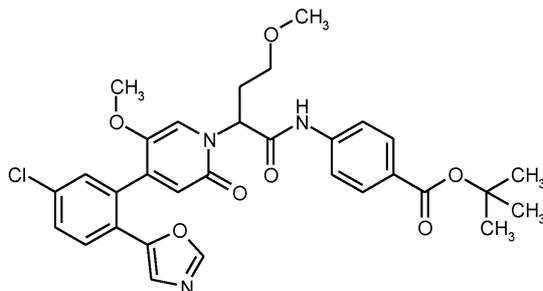


660 мг (1,38 ммоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноата (рацемат) были введены в реакцию в 13,4 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6D. Выход: 700 мг (чистота 80%, 97% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,39$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 419$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,38 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,14 (br, s, 1H), 4,82 (br, s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 4H), 2,45-2,27 (m, 2H).

Пример 6.5С. трет-Бутил 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензоат (рацемат).

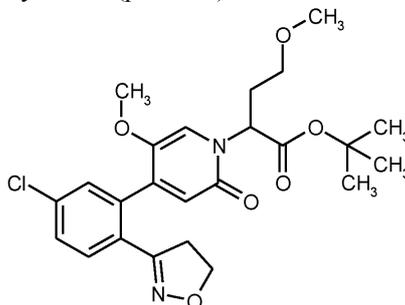


209 мг (чистота 80%, 0,400 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 116 мг (0,600 ммоль) трет-бутил 4-аминобензоата в 3,3 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5А. Выход: 210 мг (88% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 594$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,71 (br, s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,80-7,73 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,76 (br, s, 1H), 3,46-3,38 (m, 4H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,46-2,38 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

Пример 6.6А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноат (рацемат).

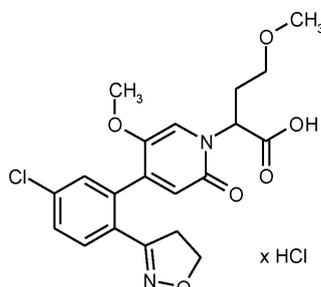


5,5 мл диоксана добавили к 150 мг (0,58 ммоль) 3-(2-бromo-4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазола, 343 мг (0,58 ммоль, чистота 70%, 1 экв.) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат) и 235 мг (1,70 ммоль, 3 экв.) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 14 мг (0,02 ммоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 50-100%). Выход: 166 мг (95% чистота, 58% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 477$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,64 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,09-4,98 (m, 1H), 4,33-4,16 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,39-3,08 (m, 7H), 2,36-2,18 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Пример 6.6В. 2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат).

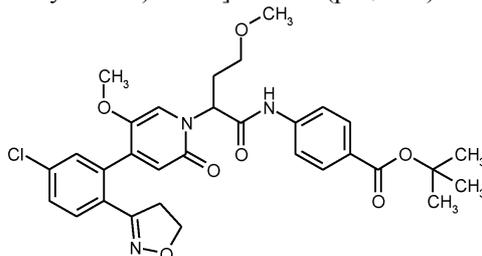


149 мг (0,297 ммоль, чистота 95%) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноата (рацемат) были введены в реакцию в 3,0 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6D. Выход: 134 мг (чистота 95%, 94% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 421$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,64 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,21-4,92 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,40-3,04 (m, 7H), 2,38-2,25 (m, 2H).

Пример 6.6С. трет-Бутил 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензоат (рацемат).



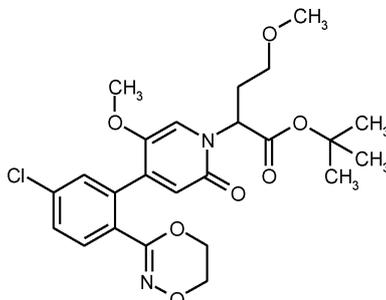
66 мг (0,137 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат) и 39,7 мг (0,206 ммоль) трет-бутил 4-аминобензоата в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5А. Выход: 69,7 мг

(84% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,17$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,70 (br, s, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,78-5,65 (m, 1H), 4,34-4,20 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,29-3,15 (m, 6H), 2,43-2,27 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

Пример 6.7А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(5,6-дигидро-1,4,2-диоксазин-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноат (рацемат).

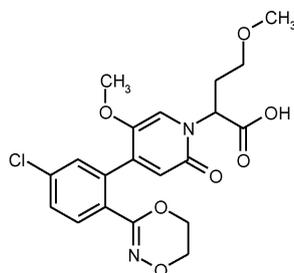


7,3 мл диоксана добавили к 528 мг (0,72 ммоль, чистота 58%) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат), 200 мг (0,72 ммоль, 1 экв.) 3-(2-бромо-4-хлорфенил)-5,6-дигидро-1,4,2-диоксазина и 300 мг (2,17 ммоль, 3 экв.) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 18 мг (0,02 ммоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и данную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 дня. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном/ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 0-100%). Выход: 70 мг (20% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 493$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,65-7,60 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 4,07-3,95 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,40-3,27 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Пример 6.7В. 2-{4-[5-Хлор-2-(5,6-дигидро-1,4,2-диоксазин-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат).

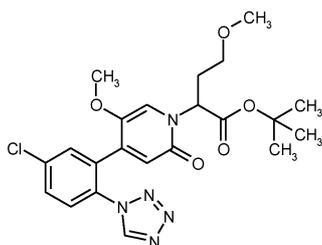


1,3 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) добавили к 70 мг (0,142 ммоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(5,6-дигидро-1,4,2-диоксазин-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноата (рацемат), данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена способом препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, подвижная фаза: градиент ацетонитрил/вода с добавлением 0,1%-муравьиной кислоты). Выход: 36 мг (92% чистота, 54% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,32$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 437$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,91 (br, s, 1H), 7,67-7,49 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,17-5,04 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,40-3,27 (m, 1H), 3,24-3,08 (m, 5H), 2,39-2,28 (m, 2H).

Пример 6.8А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноат (рацемат).

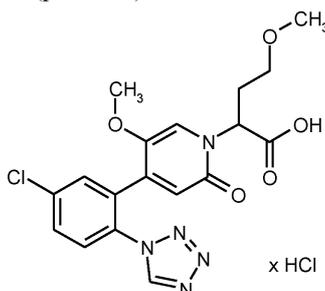


7,0 мл диоксана добавили к 225 мг (0,70 ммоль, чистота 81%) 1-(2-бromo-4-хлорфенил)-1H-тетразола, 425 мг (0,72 ммоль, чистота 70%, 1 экв.) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат) и 291 мг (2,11 ммоль, 3 экв.) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 17 мг (0,02 ммоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и данную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 дней. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен методом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 50-100%). Фракции продукта были объединены и очищены способом препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка RP18, подвижная фаза: ацетонитрил/вода градиент с добавлением 0,1%-муравьиной кислоты). Выход: 64 мг (19% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 476$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,64 (s, 1H), 7,86-7,70 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,01-4,91 (m, 1H), 3,52-3,20 (m, 6H), 3,17 (s, 3H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Пример 6.8В. 2-{4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат).

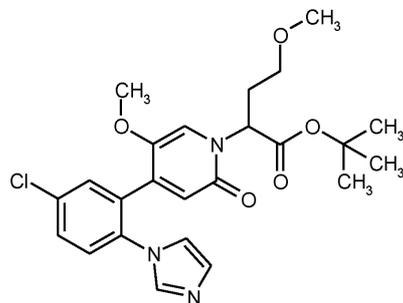


64 мг (0,134 ммоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноата (рацемат) были введены в реакцию в 1,3 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6D. Выход: 58 мг (чистота 95%, 90% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 420$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,66 (s, 1H), 7,87-7,73 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,61 (br, s, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,04-2,91 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 2H).

Пример 6.9А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноат (рацемат).



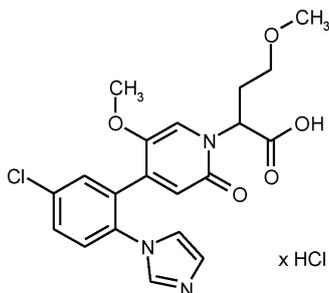
5 мл диоксана добавили к 368 мг (0,504 ммоль, чистота 58%) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат), 130 мг (0,504 ммоль, 1 экв.) 1-(2-бromo-4-хлорфенил)-1H-имидазола и 492 мг (1,51 ммоль, 3 экв.) карбоната цезия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 41 мг (0,05 ммоль, 0,1 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 30-100%). Фракции продукта были объеди-

нены и очищены способом препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка RP18, подвижная фаза: ацетонитрил/вода градиент с добавлением 0,1%-муравьиной кислоты). Выход: 44 мг (18% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 474$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,67 (dd, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,01-4,92 (m, 1H), 3,36-3,24 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Пример 6.9В. 2-{4-[5-Хлор-2-(1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат).

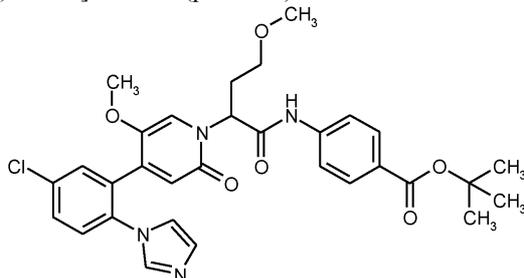


42 мг (0,089 ммоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноата (рацемат) были введены в реакцию в 3,0 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6D. Выход: 43 мг (чистота 92%, 99% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 418$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,38 (s, 1H), 7,88-7,71 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,02 (br, s, 1H), 3,36-3,25 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 2H).

Пример 6.9С. трет-Бутил 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензоат (рацемат).

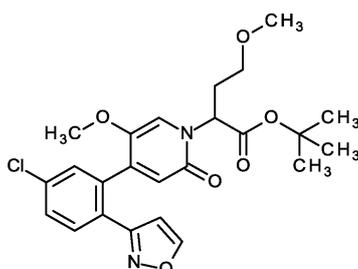


40 мг (чистота 92%, 0,081 ммоль) 2-{4-[5-хлор-(1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат) и 23,5 мг (0,122 ммоль) трет-бутил 4-аминобензоата в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5А. Выход: 34,6 мг (72% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 593$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,65 (br, s, 1H), 7,92-7,81 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,34-3,25 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Пример 6.10А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноат (рацемат).

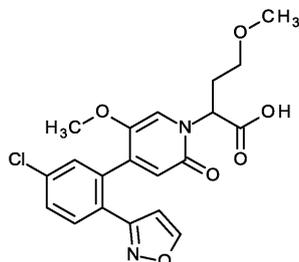


3,8 мл диоксана добавили к 2,8 мл раствора 264 мг (625 мкмоль) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат) в диоксане, 170 мг (чистота 95%, 625 мкмоль) 3-(2-бромо-4-хлорфенил)-1,2-оксазола и 259 мг (1,87 ммоль, 3 экв.) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 30,6 мг (37,5 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и

смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 0-70%). Выход: 210 мг (чистота 80%, 57% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,03$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 475$  (M+H)<sup>+</sup>.

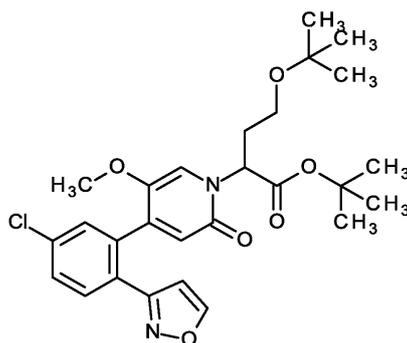
Пример 6.10В. 2-{4-[5-Хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат).



Водный раствор гидроксида лития (3,5 мл, 0,50M, 1,8 ммоль) добавили к раствору 210 мг (чистота 80%, 354 мкмоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноата (рацемат) в 7,6 мл тетрагидрофурана, и данную смесь перемешивали при температуре 35°C в течение 20 ч. После охлаждения реакционная смесь была нейтрализована 1N соляной кислотой. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, подвижная фаза: градиент ацетонитрил/вода с добавлением 0,1% муравьиной кислоты). Выход: 140 мг (94% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 419$  (M+H)<sup>+</sup>.

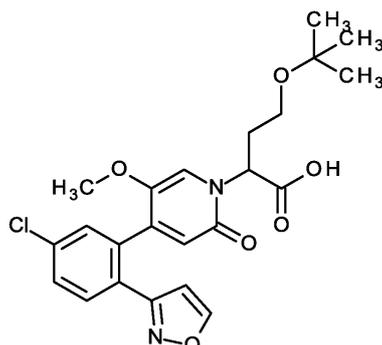
Пример 6.11А. трет-Бутил 4-трет-бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноат (рацемат).



4,6 мл диоксана добавили к 1,7 мл раствора 402 мг (чистота 68%, 588 мкмоль) трет-бутил 4-трет-бутоксид-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат) в диоксане, 160 мг (588 мкмоль) 3-(2-бromo-4-хлорфенил)-1,2-оксазола и 244 мг (1,76 ммоль, 3 экв.) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 28,8 мг (35,3 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 0-35%). Выход: 118 мг (39% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 517$  (M+H)<sup>+</sup>.

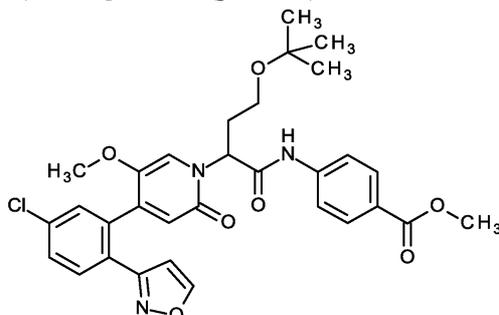
Пример 6.11В. 4-трет-Бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат).



Водный раствор гидроксида лития (1,4 мл, 0,50М, 700 мкмоль) добавили к раствору 90,0 мг (чистота 80%, 139 мкмоль) трет-бутил 4-трет-бутоксипиридин-1(2Н)-ил}бутаноата (рацемат) в 3,0 мл тетрагидрофурана и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем при температуре 40°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь нейтрализовали 1N хлорводородной кислотой (700 мкл, 1,0М, 700 мкмоль). Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, подвижная фаза: градиент ацетонитрил/вода с добавлением 0,1% муравьиной кислоты). Выход: 56 мг (88% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 461$  (M+H)<sup>+</sup>.

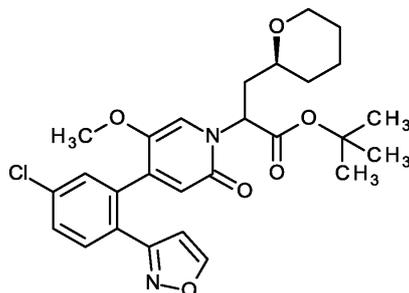
Пример 6.11С. Метил 4-[(4-трет-бутоксипиридин-1(2Н)-ил}бутилоил)амино]бензоат (рацемат).



96,0 мг (208 мкмоль) 4-трет-бутоксипиридин-1(2Н)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 48,2 мг (312 мкмоль) метил 4-аминобензоата в 1,8 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5А. Выход: 108 мг (87% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 594$  (M+H)<sup>+</sup>.

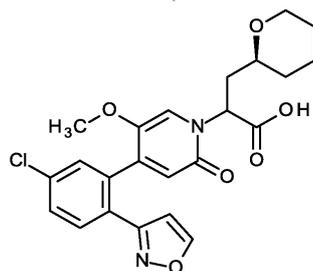
Пример 6.12А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноат (смесь диастереомеров).



332 мг (2,40 ммоль) углекислого калия добавили к 8,7 мл раствора 741 мг (чистота 50%, 800 мкмоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2Н)-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноата (рацемат) в диоксане и 207 мг (800 мкмоль) 3-(2-бromo-4-хлорфенил)-1,2-оксазола. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 39,2 мг (48,0 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 0-50%). Выход: 350 мг (чистота 80%, 68% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 515$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 6.12В. 2-{4-[5-Хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропановая кислота (смесь диастереомеров).

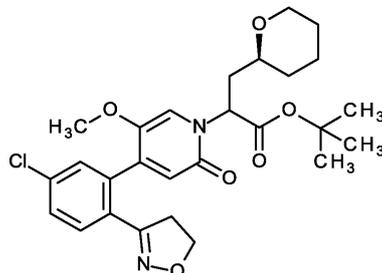


Водный раствор гидроксида лития (5,4 мл, 0,50М, 2,7 ммоль) добавили к раствору 350 мг (чистота 80%, 544 мкмоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноата (смесь диастереомеров) в 12 мл тетрагидрофурана, и

данную смесь перемешивали при температуре 35°C в течение 20 ч. После охлаждения реакционную смесь нейтрализовали 1N соляной кислотой (2,7 мл, 1,0М, 2,7 ммоль). Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, подвижная фаза: градиент ацетонитрил/вода с добавлением 0,1% муравьиной кислоты). Выход: 190 мг (76% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 459$  (M+H)<sup>+</sup>.

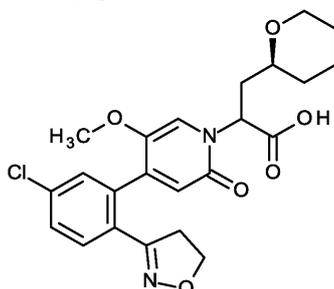
Пример 6.13А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноата (смесь диастереомеров).



9 мл диоксана добавили к 5,0 мл раствора 899 мг (чистота 67%, 1,30 ммоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноата (смесь диастереомеров) в диоксане, 339 мг (1,30 ммоль) 3-(2-бromo-4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазола и 539 мг (3,90 ммоль, 3 экв.) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 63,7 мг (78 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение 9 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 0-50%). Выход: 410 мг (чистота 80%, 49% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 517$  (M+H)<sup>+</sup>.

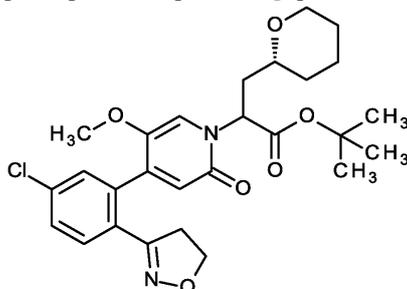
Пример 6.13В. 2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропановая кислота (смесь диастереомеров).



450 мг (чистота 80%, 696 мкмоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноата (смесь диастереомеров) были введены в реакцию в 25 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6D. Выход: 270 мг (84% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 461$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 6.14А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноата (смесь диастереомеров).

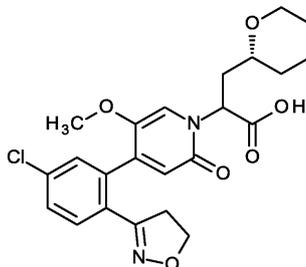


20 мл диоксана добавили к 500 мг (1,92 ммоль) 3-(2-бromo-4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазола, 2,07 г (чистота 43%, 1,92 ммоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]-3-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноата (смесь диастереомеров) и 796 мг (5,76 ммоль) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 47,0 мг (57,6 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферро-

цен]дихлорпалладий-дихлорметана и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 0-50%). Выход: 430 мг (80% чистота, 35% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 517$  (M+H)<sup>+</sup>.

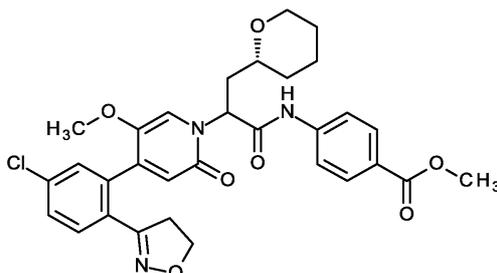
Пример 6.14В. 2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропановая кислота (смесь диастереомеров).



430 мг (чистота 80%, 665 мкмоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноата (смесь диастереомеров) были введены в реакцию в 9,0 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6D. Выход: 286 мг (93% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 461$  (M+H)<sup>+</sup>.

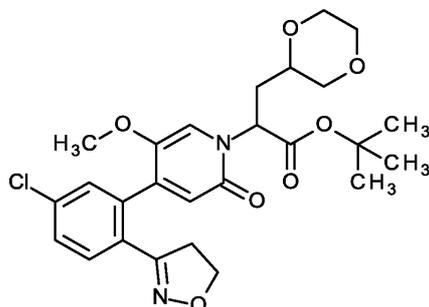
Пример 6.14С. Метил 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино]бензоат (смесь диастереомеров).



86,0 мг (187 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропановой кислоты (смесь диастереомеров) и 43,2 мг (280 мкмоль, 1,5 экв.) метил 4-аминобензоата в 2,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5А. Выход: 98 мг (89% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,01/2,04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 594/594$  (M+H)<sup>+</sup>.

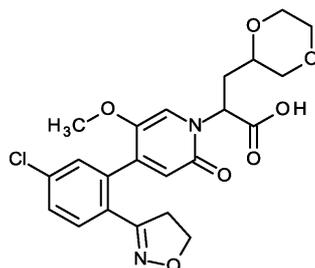
Пример 6.15А. трет-Бутил 3-[1,4-диоксан-2-ил]-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]пропаноат (смесь диастереомеров).



15 мл диоксана добавили к 1,06 г (чистота 67%, 1,52 ммоль) трет-бутил 3-[1,4-диоксан-2-ил]-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]пропаноата (смесь диастереомеров), 400 мг (1,52 ммоль) 3-(2-бromo-4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазола и 630 мг (4,56 ммоль, 3 экв.) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 74,5 мг (91,2 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 0-50%). Выход: 422 мг (94% чистота, 50% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,81$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 519$  (M+H)<sup>+</sup>.

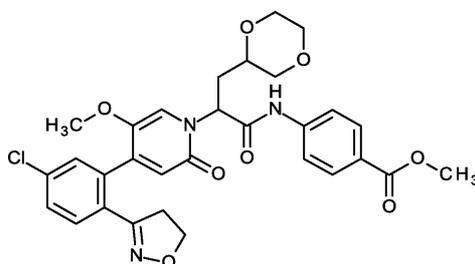
Пример 6.15В. 2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[1,4-диоксан-2-ил]пропановая кислота (смесь диастереомеров).



421 мг (чистота 94%, 763 мкмоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[1,4-диоксан-2-ил]пропаноата (смесь диастереомеров) были введены в реакцию в 7,6 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6D. Выход: 359 мг (чистота 85%, 86% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 463$  (M+H)<sup>+</sup>.

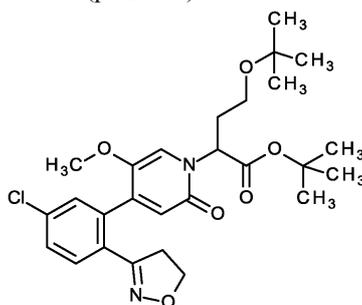
Пример 6.15С. Метил 4-{[2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-(1,4-диоксан-2-ил)пропаноил]амино}бензоат (смесь диастереомеров).



60,0 мг (чистота 85%, 110 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-(1,4-диоксан-2-ил)пропановая кислота (смесь диастереомеров) и 25,5 мг (165 мкмоль, 1,5 экв.) метил 4-аминобензоата в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5А. Выход: 56 мг (84% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,78/1,81$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 596/596$  (M+H)<sup>+</sup>.

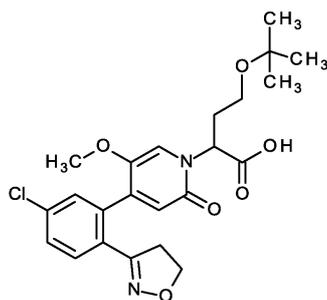
Пример 6.16А. трет-Бутил 4-трет-бутокси-2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноат (рацемат).



6,6 мл диоксана добавили к 190 мг (0,73 ммоль) 3-(2-бromo-4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазола, 500 мг (чистота 68%, 0,73 ммоль) трет-бутил 4-трет-бутокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат) и 303 мг (2,19 ммоль) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 17,9 мг (0,022 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали этилацетатом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (циклогексан/этилацетат-градиент). Выход: 227 мг (58% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,14$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 519$  (M+H)<sup>+</sup>.

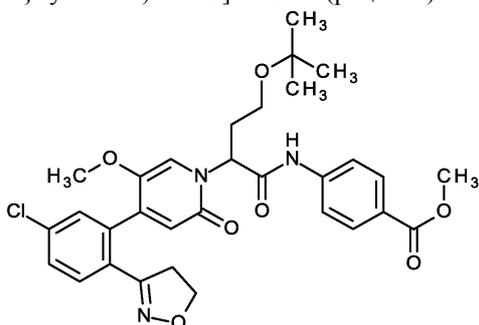
Пример 6.16В. 4-трет-Бутокси-2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат).



225 мг (433 мкмоль) трет-бутил 4-трет-бутоксид-2-[[4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]буаноата (рацемат) были введены в реакцию в 2,5 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6D. Выход: 58 мг (26% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 463$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 6.16C. Метил 4-[[4-трет-бутоксид-2-[[4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]буаноил]амино]бензоат (рацемат).

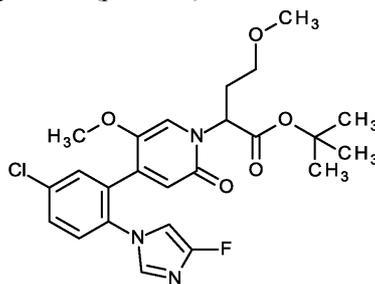


57,0 мг (0,12 ммоль) 4-трет-бутоксид-2-[[4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]буановой кислоты (рацемат) и 27,9 мг (0,19 ммоль) метил 4-аминобензоата в 0,67 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5A. Выход: 53 мг (71% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,73 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,40 (br, s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,79-5,69 (m, 1H), 4,32-4,21 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,40-3,15 (m, partially hidden), 2,38-2,25 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

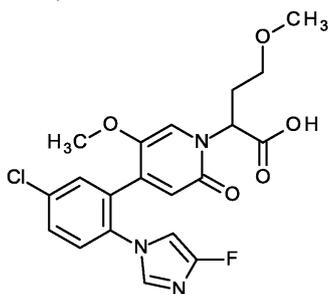
Пример 6.17A. трет-Бутил 2-[[4-[5-хлор-2-(4-фтор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибуаноат (рацемат).



В атмосфере аргона и в микроволновом сосуде 3,5 мл диоксана добавили к 265 мг (чистота 55%, 345 мкмоль) трет-бутил 4-метокси-2-[[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]буаноата (рацемат), 95,0 мг (345 мкмоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-4-фтор-1H-имидазола и 28,2 мг (34,5 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан. Затем добавили 520 мкл (2,0 м, 1,0 ммоль) водного раствора карбоната натрия и смесь перемешивали при температуре 100°C в микроволновой установке в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой материал был комбинирован с дополнительным количеством реакционного продукта, приготовленного из 69,8 мг (чистота 55%, 91 мкмоль) трет-бутил 4-метокси-2-[[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]буаноата (рацемата) и 25,0 мг (91 мкмоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-4-фтор-1H-имидазола. Комбинированный сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 50-100%). Выход: 212 мг (чистота 80%, 78% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 492$  (M+H)<sup>+</sup>.

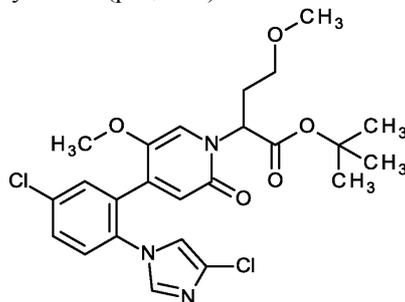
Пример 6.17В. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-фтор-1Н-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат).



210 мг (чистота 80%, 341 мкмоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4-фтор-1Н-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноат (рацемат) были введены в реакцию в 4,0 мл раствора хлороводорода в диоксане (4М) согласно общему способу 6D. Выход: 85,4 мг (57% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 436$  (M+H)<sup>+</sup>.

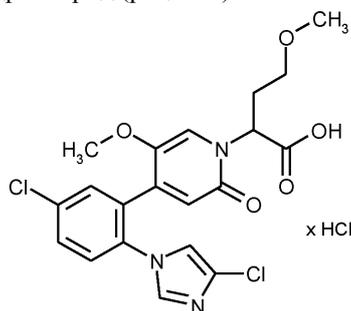
Пример 6.18А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноат (рацемат).



16 мл диоксана добавили к 475 мг (1,56 ммоль) 1-(2-бromo-4-хлорфенил)-4-хлор-1Н-имидазола, 1,20 г (чистота 55%, 1,56 ммоль) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2Н)-ил]бутаноата (рацемат) и 648 мг (4,69 ммоль) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 76,5 мг (94 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч, при 80°C в течение 24 ч и при 90°C в течение 24 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 50-100%). Выход: 345 мг (43% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 508$  (M+H)<sup>+</sup>.

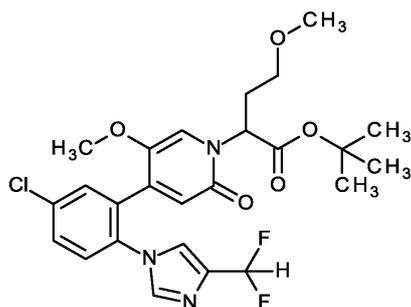
Пример 6.18В. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат).



344 мг (670 мкмоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноата (рацемат) были введены в реакцию в 6,7 мл раствора хлороводорода в диоксане (4М) согласно общему способу 6D. Выход: 345 мг (чистота 92%, 97% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,35$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 452$  (M+H)<sup>+</sup>.

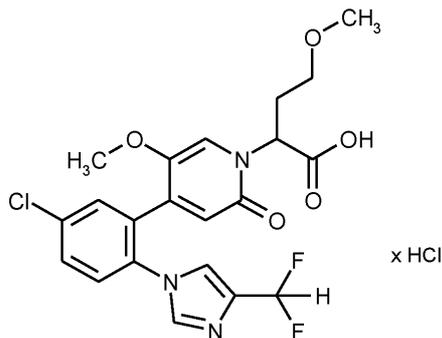
Пример 6.19А. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутаноат (рацемат).



В атмосфере аргона и в сосуде для микроволновой печи 6,5 мл диоксана добавили к 496 мг (чистота 55%, 644 мкмоль) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат), 200 мг (644 мкмоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-4-(дифторметил)-1H-имидазола и 52,6 мг (64,4 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий-дихлорметан. Затем добавили 970 мкл (2,0M, 1,9 ммоль) водного раствора карбоната натрия и смесь перемешивали при температуре 100°C в микроволновой печи в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 50-100%). Выход: 227 мг (чистота 92%, 62% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 524$  (M+H)<sup>+</sup>.

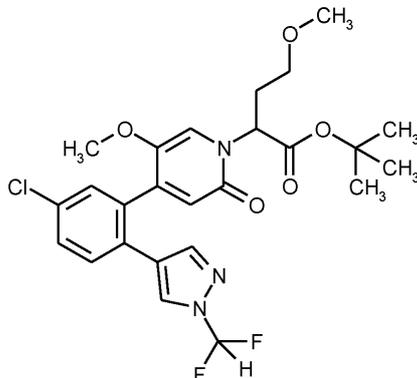
Пример 6.19B. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат).



227 мг (чистота 92%, 399 мкмоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноата (рацемат) были введены в реакцию в 4,0 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6D. Выход: 215 мг (чистота 90%, 96% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 468$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 6.20A. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноат (рацемат).

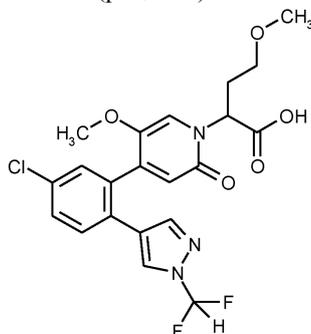


В атмосфере аргона и в сосуде для микроволновой печи 1,32 г (чистота 50%, 1,56 ммоль) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат), 401 мг (1,30 ммоль) 4-(2-бром-4-хлорфенил)-1-(дифторметил)-1H-пиразола и 414 мг (3,91 ммоль) карбоната натрия были изначально помещены в смесь из 3,48 мл N,N-диметилформамида и 1,08 мл воды и раствор продували аргоном. Затем добавили 106 мг (0,13 ммоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий/дихлорметан и данную смесь встряхивали в закрытом

сосуде при температуре 100°C в течение 2 ч. Реакционная смесь была разбавлена этилацетатом и водой, фазы были разделены, а водная фаза была повторно экстрагирована три раза с этилацетатом. Собранные органические фазы высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали способом колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (градиент циклогексан/этилацетат). Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 663 мг (97% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 524$  (M+H)<sup>+</sup>.

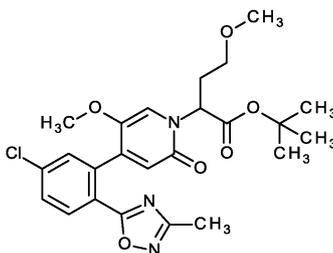
Пример 6.20В. 2-[4-{5-Хлор-2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат).



661 мг (1,26 ммоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутаноата (рацемат) были введены в реакцию в 19,0 мл раствора хлороводорода в диоксане (4М) согласно общему способу 6D. Выход: 636 мг (99% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,54$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 468$  (M+H)<sup>+</sup>.

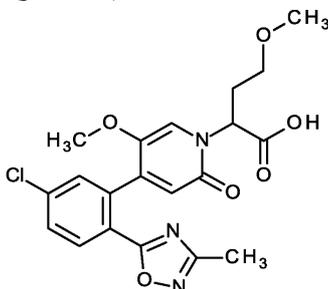
Пример 6.21А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноат (рацемат).



Аналогично примеру 6.20 А 2,36 г (чистота 50%, 2,79 ммоль) трет-бутил-4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2Н)-ил]бутаноата (рацемат) были введены в реакцию с 636 мг (2,33 ммоль) 5-(2-бром-4-хлорфенил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола. Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 720 мг (63% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 490$  (M+H)<sup>+</sup>.

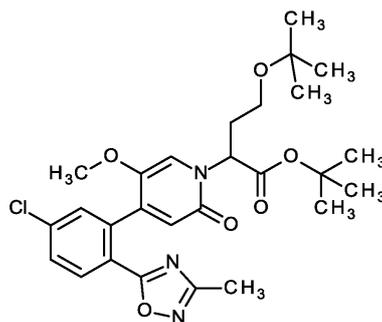
Пример 6.21В. 2-{4-[5-Хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановая кислота (рацемат).



719 мг (1,47 ммоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноата (рацемат) были введены в реакцию в 22,0 мл раствора хлороводорода в диоксане (4М) согласно общему способу 6D. Выход: 505 мг (75% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 434$  (M+H)<sup>+</sup>.

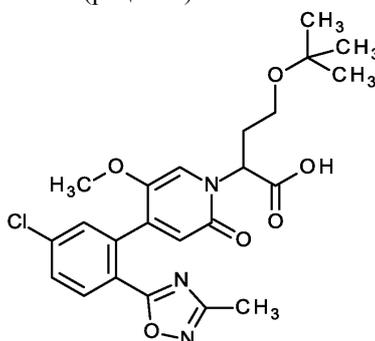
Пример 6.22А. трет-Бутил 4-трет-бутокси-2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутаноат (рацемат).



Аналогично примеру 6.25А 749 мг (чистота 60%, 0,97 ммоль) трет-бутил-4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2Н)-ил]бутаноата (рацемат) были введены в реакцию с 240 мг (0,88 ммоль) 5-(2-бром-4-хлорфенил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола. Выход: 217 мг (46% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,31$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 532$  (M+H)<sup>+</sup>.

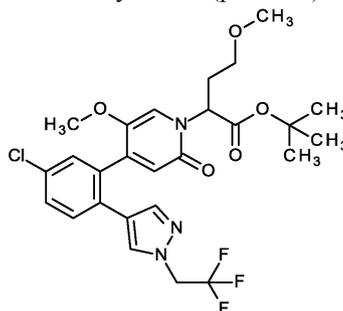
Пример 6.22В. 4-трет-Бутокси-2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутановой кислоты (рацемат).



215 мг (0,40 ммоль) трет-бутил 4-трет-бутокси-2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутаноата (рацемат) были изначально добавлены в 13 мл тетрагидрофурана, затем добавили 4,04 мл (1М, 4,04 ммоль) водного раствора гидроксида лития и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Затем смесь разбавили 21 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и 31 мл соляной кислоты (1М) и экстрагировали три раза с в каждом случае по 30 мл этилацетата. Собранные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Выход: 155 мг (81% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 476$  (M+H)<sup>+</sup>.

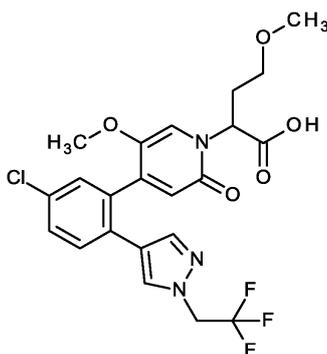
Пример 6.23А. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутаноат (рацемат).



Аналогично примеру 6.20 А 407 мг (чистота 50%, 0,48 ммоль) трет-бутил-4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2Н)-ил]бутаноата (рацемат) были введены в реакцию с 136 мг (0,40 ммоль) 4-(2-бром-4-хлорфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразола. Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 191 мг (86% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 556$  (M+H)<sup>+</sup>.

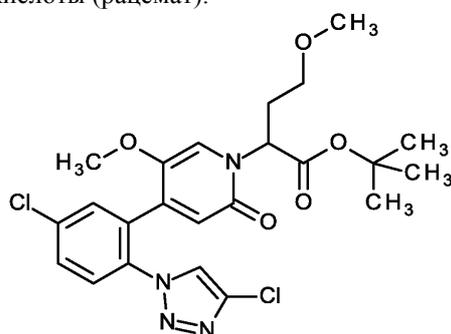
Пример 6.23В. 2-[4-{5-Хлор-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат).



191 мг (0,34 ммоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутаноата (рацемат) были введены в реакцию в 5,1 мл раствора хлороводорода в диоксане (4М) согласно общему способу 6D. Выход: 177 мг (количественный).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,57$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 500$  (M+H)<sup>+</sup>.

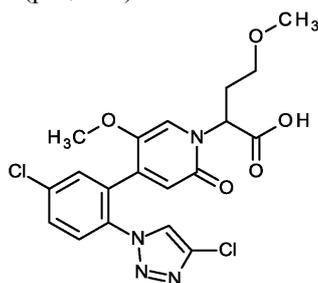
Пример 6.24А. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат).



Аналогично примеру 6.20 А 1,04 г (чистота 50%, 1,23 ммоль) трет-бутил-4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2Н)-ил]бутаноата (рацемат) были введены в реакцию с 300 мг (1,02 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-4-хлор-1Н-1,2,3-триазола. Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 348 мг (54% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 509$  (M+H)<sup>+</sup>.

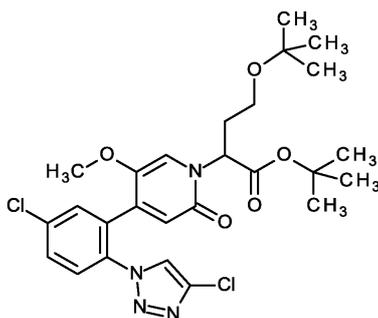
Пример 6.24В. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат).



348 мг (чистота 81%, 553 мкмоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноата (рацемат) были введены в реакцию в 8,29 мл раствора хлороводорода в диоксане (4М) согласно общему способу 6D. Выход: 280 мг (83% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,41$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 453$  (M+H)<sup>+</sup>.

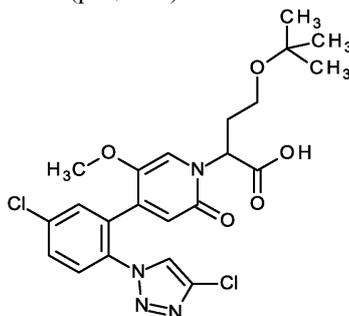
Пример 6.25А. трет-Бутил 4-трет-бутокси-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил) фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутаноат (рацемат).



В атмосфере аргона 891 мг (чистота 50%, 0,95 ммоль) трет-бутил 4-трет-бутоксид-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)пиридин-1(2Н)-ил]бутаноата (рацемат), 279 мг (0,95 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-4-хлор-1Н-1,2,3-триазола и 395 мг (2,85 ммоль) карбоната калия были изначально добавлены в 10,0 мл диоксана, и раствор обрабатывали аргоном, затем добавили 23,3 мг (0,029 ммоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий/дихлорметан, и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 2,5 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Реакционная смесь была отфильтрована через кизельгур, а остаток на фильтре промыт дихлорметаном. Фильтрат концентрировали и остаток отделяли способом колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 117 мг (21% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 551$  (M+H)<sup>+</sup>.

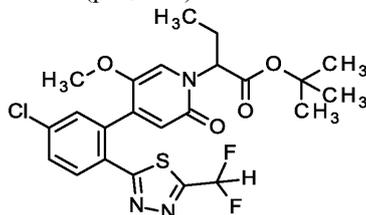
Пример 6.25В. 4-трет-Бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутановой кислоты (рацемат).



1,04 мл (1М, 1,04 ммоль) водного раствора гидроксида лития добавили к раствору 115 мг (0,21 ммоль) трет-бутил 4-трет-бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутаноата (рацемат) в 1,5 мл тетрагидрофурана и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней. Затем смесь разбавили водой, откорректировали pH до 4 с помощью водного раствора соляной кислоты (1Н) и экстрагировали три раза этилацетатом. Комбинированные органические фазы промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Выход: 101 мг (93% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 495$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 6.26А. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутаноат (рацемат).

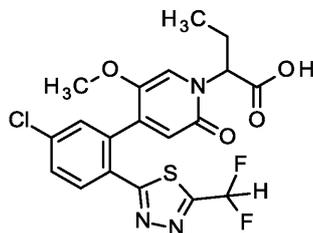


10,0 мл диоксана добавили к 0,30 г (0,92 ммоль, 1,0 экв.) 2-(2-бromo-4-хлорфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола, 1,0 г (1,0 ммоль, 40% чистота) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)пиридин-1(2Н)-ил]бутаноата (рацемат) и 382 мг (2,76 ммоль, 3,0 экв.) углекислого калия. В течение 20 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 23 мг (28 мкмоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 1:0-1:1). Данный продукт был очищен способом препаративной ВЭЖХ. Выход: 423 мг (70% чистота, 63% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 512$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,08 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,99-4,93 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,82 (t, 3H).

Пример 6.26В. 2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат).

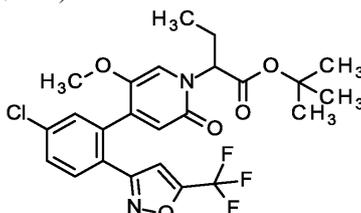


250 мг (0,342 ммоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]буаноата (рацемат) растворили в 9,8 мл дихлорметана и добавили 1,3 мл (17,1 ммоль, 50,0 экв.) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в условиях пониженного давления и очищали способом колоночной хроматографии (125 мм × 40 мм, обращенная фаза, 38 мин, 10-90% ацетонитрил/вода, подкисленная 0,1% муравьиной кислотой, 50 мл/мин). Выход: 142 мг (91% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,57$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 456$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,96 (brs, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,31-7,20 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,37-4,76 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

Пример 6.27А. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]буаноат (рацемат).

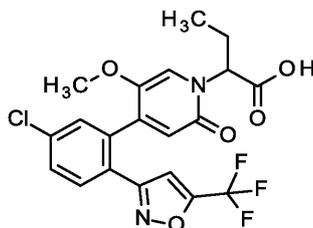


9,0 мл толуола и 0,9 мл воды добавили к 0,30 г (0,92 ммоль) 3-(2-бromo-4-хлорфенил)-5-(трифторметил)-1,2-оксазола, 1,04 г (1,06 ммоль, 40% чистота, 1,15 экв.) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]буаноата (рацемат) и 381 мг (2,76 ммоль, 3,0 экв.) углекислого калия. В течение 10 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 75 мг (92 мкмоль, 0,1 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат в диапазоне разведения от 100:1 до 1:1). Данный продукт был очищен способом препаративной ВЭЖХ. Выход: 290 мг (62% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,32$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 513$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,78 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,01-4,94 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,79 (t, 3H).

Пример 6.27В. 2-[4-{5-Хлор-2-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат).

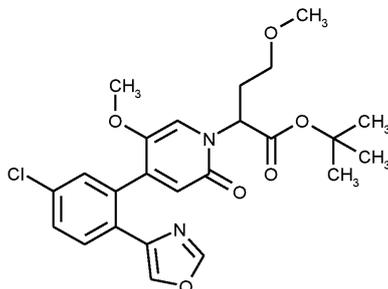


280 мг (0,546 ммоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]буаноата (рацемат) растворили в 14,8 мл дихлорметана и добавили 2,1 мл (27,3 ммоль, 50,0 экв.) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем добавили 4 мл толуола и реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (125 мм × 40 мм, обращенная фаза, 38 мин, 10-90% ацетонитрил/вода, подкисленная 0,1% муравьиной кислотой, 50 мл/мин). Выход: 200 мг (80% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,82$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 457$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,93 (brs, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,31-4,85 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,19-2,03 (m, 2H), 0,77 (t, 3H).

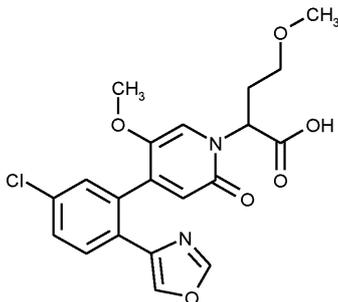
Пример 7.1А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноат (рацемат).



11,4 мл диоксана добавили к 719 мг (чистота 66%, 1,12 ммоль) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат), 290 мг (1,12 ммоль) 4-(2-бромо-4-хлорфенил)-1,3-оксазола и 465 мг (3,37 ммоль) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 27 мг (0,03 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном/ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат-градиент). Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 140 мг (70% чистота, 18% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 475$  (M+H)<sup>+</sup>.

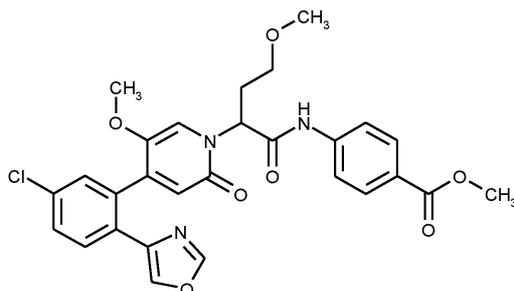
Пример 7.1В. 2-{4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат).



2,3 мл раствора хлороводорода в диоксана (4M) добавили к 140 мг (чистота 70%, 0,21 ммоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноата (рацемат), данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционная смесь была концентрирована при температуре ниже 25°C при пониженном давлении, добавили тетрагидрофуран, и смесь снова была концентрирована при температуре ниже 25°C. Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 135 мг (64% чистота, 99% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 419$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 7.1С Метил 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензоат (рацемат).



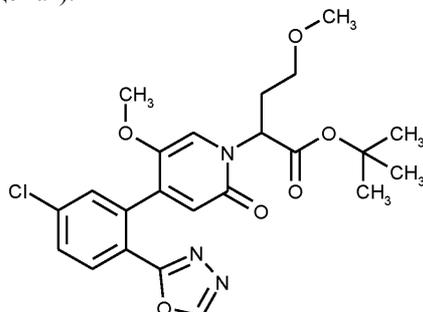
45,0 мг (чистота 64%, 0,07 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 15,6 мг (0,10 ммоль) метил 4-аминобензоата в 0,57 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5А. Выход: 26 мг

(66% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,71 (br, s, 1H), 8,39-8,43 (m, 1H), 7,91-7,97 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,69-5,79 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,38-3,45 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,36-2,44 (m, 2H).

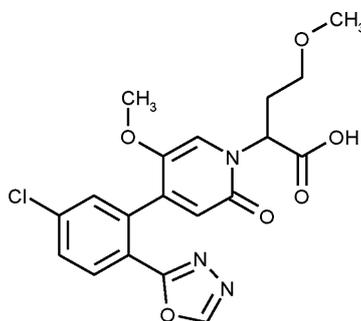
Пример 8.1А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноат (рацемат).



11,1 мл диоксана добавили к 704 мг (чистота 66%, 1,10 ммоль) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат), 300 мг (1,11 ммоль) 2-(2-бromo-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазола и 455 мг (3,30 ммоль) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 27 мг (0,03 ммоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном/ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (силикагель, дихлорметан/метанол-градиент). Выход: 410 мг (70% чистота, 55% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 476$  (M+H)<sup>+</sup>.

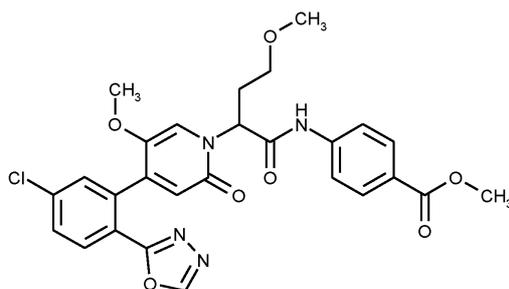
Пример 8.1В. 2-{4-[5-Хлор-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановая кислота (рацемат).



410 мг (чистота 70%, 0,60 ммоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноата (рацемат) были изначально добавлены в 27 мл смеси этанол/тетрагидрофуран (3:1), добавили раствор 127 мг (3,02 ммоль) моногидрата гидроксида лития в 18 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч и затем доводили pH до 7 раствором соляной кислоты (1M). Органические растворители были удалены при пониженном давлении и остаток дважды экстрагировали этилацетатом. Собранные органические фазы высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали способом препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, подвижная фаза: градиент ацетонитрил/вода с добавлением 0,1% муравьиной кислоты). Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 100 мг (86% чистота, 34% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 420$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 8.1С. Метил 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензоат (рацемат).

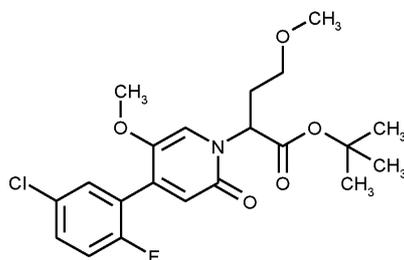


40,0 мг (чистота 86%, 0,08 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 19,0 мг (0,12 ммоль) метил 4-аминобензоата в 1,00 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5А. Выход: 38 мг (84% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 553$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,71-10,79 (m, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,67-5,80 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26-3,29 (m, 1H, partially hidden), 3,23 (s, 3H), 2,31-2,42 (m, 2H).

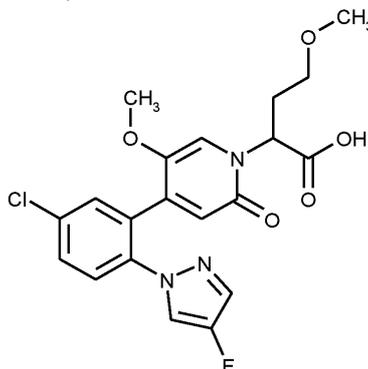
Пример 9.1А. трет-Бутил 2-[4-(5-хлор-2-фторфенил)-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутаноат (рацемат).



8,0 мл диоксана добавили к 496 мг (чистота 66%, 0,77 ммоль) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2Н)-ил]бутаноата (рацемат), 165 мг (0,77 ммоль) 2-бromo-4-хлор-1-фторбензола и 321 мг (2,32 ммоль) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 19 мг (0,02 ммоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 дней. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном/ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом флэш-хроматографии с нормальными фазами (силикагель, циклогексан/этилацетат-градиент). Выход: 337 мг (99% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 426$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 9.1В. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановая кислота (рацемат).

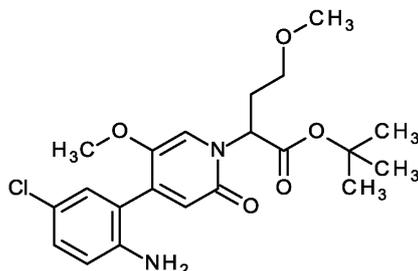


0,61 мл N,N-диметилформамида добавили к 54 мг (0,12 ммоль) трет-бутил 2-[4-(5-хлор-2-фторфенил)-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутаноата (рацемат), 10 мг (0,12 ммоль) 4-фтор-1Н-пиразола и 51 мг (0,37 ммоль) углекислого калия, данную смесь перемешивали при температуре 120°C в течение 1 ч, при температуре 150°C в течение 4 ч и при температуре 200°C в течение 4 ч в микроволновой печи. Температура реакционной смеси была приведена к комнатной температуре и реакционная смесь была отделена препаративной ВЭЖХ (колонка RP18, подвижная фаза: ацетонитрил/вода градиент с добавлением 0,1% муравьиной кислоты). Выход: 7 мг (13% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 436$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12,90 (br, s,, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,04 (br, s,, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,00-3,07 (m, 1H), 2,26-2,33 (m, 2H).

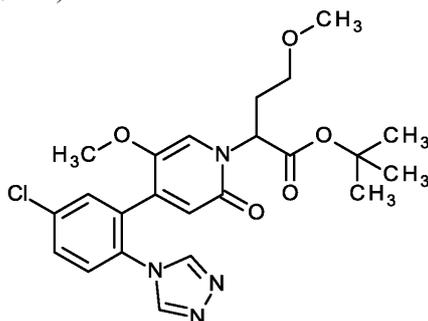
Пример 10.1А. трет-Бутил 2-[4-(2-амино-5-хлорфенил)-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноат (рацемат).



18 мл диоксана добавили к 350 мг (1,70 ммоль) 2-бromo-4-хлоранилина, 718 мг (1,70 ммоль) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат) и 703 мг (5,09 ммоль) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакцию смесь. Затем добавили 83,1 мг (102 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 дней. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 50-100%). Выход: 674 мг (89% чистота, 84% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]: R<sub>t</sub> = 1,81 мин; MS (ESIpos): m/z = 423 (M+H)<sup>+</sup>.

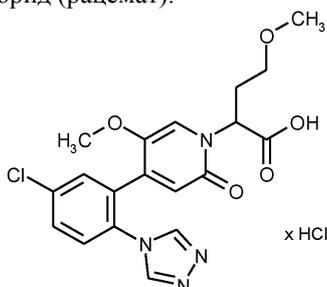
Пример 10.1В. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноат (рацемат).



12 мл пиридина добавили к 550 мг (чистота 89%, 1,16 ммоль) трет-бутил 2-[4-(2-амино-5-хлорфенил)-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноата (рацемат), 306 мг (3,47 ммоль) гидрозида N'-формилмуравьиной кислоты и 1,1 мл (8,1 ммоль) триэтиламина. 2,2 мл (17 ммоль) хлортриметилсилана были затем добавлены по каплям, и данную суспензию перемешивали при температуре 100°C в течение 5 ч. После охлаждения добавили 150 мл этилацетата, а органическую фазу промыли четыре раза 40 мл воды. Органическая фаза была затем высушена над сульфатом натрия и концентрирована. Остаток очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: дихлорметан/метанол, 0-10%). Выход: 310 мг (94% чистота, 53% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]: R<sub>t</sub> = 0,87 мин; MS (ESIpos): m/z = 475 (M+H)<sup>+</sup>.

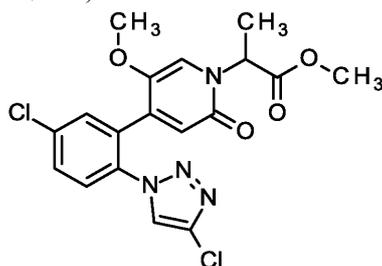
Пример 10.1С. 2-{4-[5-Хлор-2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат).



370 мг (чистота 94%, 732 мкмоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноата (рацемат) были введены в реакцию в 18,0 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6D. Выход: 378 мг (чистота 70%, 79% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]: R<sub>t</sub> = 0,64 мин; MS (ESIpos): m/z = 419 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 11.1А. Метил 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}пропаноат (рацемат).

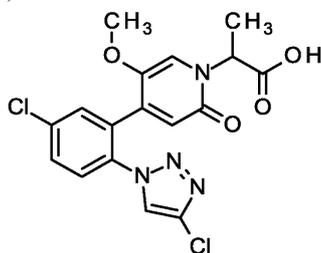


398,0 мг (чистота 61%, 0,72 ммоль) метил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2Н)-ил]пропаноата (рацемат) были введены в реакцию с 210,9 мг (0,72 ммоль) 1-(2-бromo-4-хлорфенил)-4-хлор-1Н-1,2,3-триазола согласно общему способу 2А. Выход: 139 мг (46% от теоретического значения). Сырой продукт перерабатывали без дальнейшего очищения.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>.

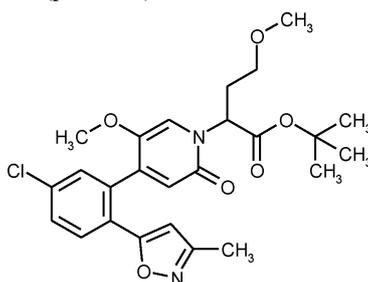
<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,64 (s, 1H), 7,82-7,69 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,53 (d, 3H).

Пример 11.1В. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}пропановая кислота (рацемат).



139 мг (0,33 ммоль) метил 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}пропаноата (рацемат) были изначально добавлены в 9,0 мл тетрагидрофурана, затем добавили 3,28 мл водного раствора гидроксида лития (1М) и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционная смесь была разведена водой и этилацетатом, органическая фаза была отделена и водная фаза была экстрагирована дважды с этилацетатом. Комбинированные органические фазы высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 114 мг (85% от теоретического значения).

Пример 12.1А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноат (рацемат).



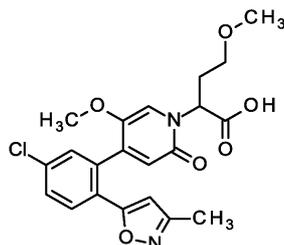
17,2 мл диоксана добавили к 510 мг (1,87 ммоль, 1,1 экв.) 5-(2-бromo-4-хлорфенил)-3-метил-1,2-оксазола, 1,60 г (1,70 ммоль, чистота 45%) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2Н)-ил]бутаноата (рацемат) и 705 мг (5,10 ммоль, 3,0 экв.) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 41 мг (51 мкмоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат в диапазоне разведения от 20:1 до 2:1). Данный продукт был очищен способом препаративной ВЭЖХ. Выход: 220 мг (26% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,40$  мин; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 487$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,81 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,10-5,03 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,35-2,29

(m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Пример 12.1В. 2-[4-[5-Хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановая кислота (рацемат).

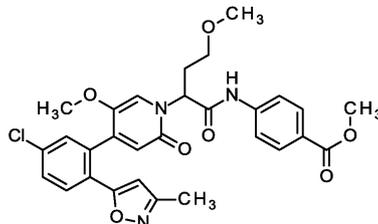


209 мг (0,427 ммоль) трет-бутил 2-[4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноата (рацемат) были введены в реакцию в 8 мл смеси этанол/тетрагидрофуран (2:1) согласно общему способу 6С. Выход: 160 мг (86% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 433$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,96 (brs, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,23-5,04 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Пример 12.1С. Метил 4-[(2-[4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил)амино]бензоат (рацемат).

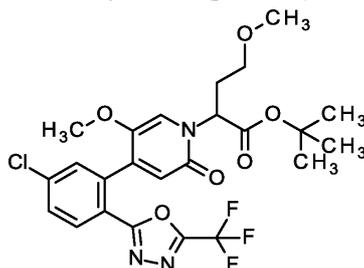


50 мг (0,11 ммоль) 2-[4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 25 мг (0,17 ммоль, 1,5 экв.) метил 4-аминобензоата были введены в реакцию согласно общему способу 5А. Выход: 60 мг (93% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 566$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,72 (s, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,84-7,77 (m, 3H), 7,66 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,83-5,69 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 4H), 3,29-3,25 (m, 1H, partially hidden), 3,23 (s, 3H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

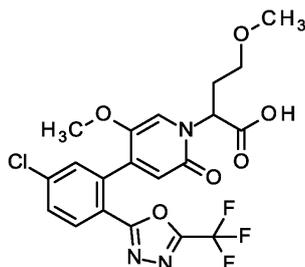
Пример 13.1А. трет-Бутил 2-[4-[5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноат (рацемат).



8,6 мл диоксана добавили к 305 мг (0,931 ммоль, 1,1 экв.) 2-(2-бromo-4-хлорфенил)-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазола, 0,796 г (0,85 ммоль, чистота 45%) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат) и 351 мг (2,54 ммоль, 3,0 экв.) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 21 мг (25 мкмоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат в диапазоне разведения от 50:1 до 2:1). Данный продукт был очищен способом препаративной ВЭЖХ. Выход: 430 мг (93% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 544$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 13.1В. 2-[4-[5-Хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановой кислоты рацемат).

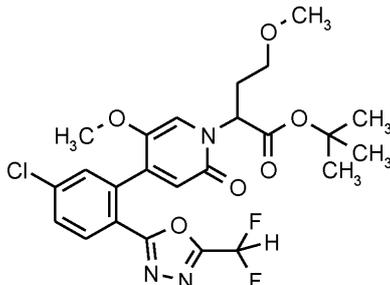


400 мг (0,735 ммоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноата растворили в 20 мл дихлорметана и добавили 2,8 мл (36,8 ммоль, 50,0 экв.) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь обрабатывали в ультразвуковой ванне в течение 30 мин. Реакционную смесь затем концентрировали в условиях пониженного давления и очищали способом колоночной хроматографии (125 мм × 30 мм, обращенная фаза, 38 мин, 10-100% ацетонитрил/вода, подкисленная 0,1% муравьиной кислотой, 50 мл/мин). Выход: 212 мг (59% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 488$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,95 (brs, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,35-4,95 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H, частично скрыт), 3,30 (s, 3H, частично скрыт), 3,21 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 2H).

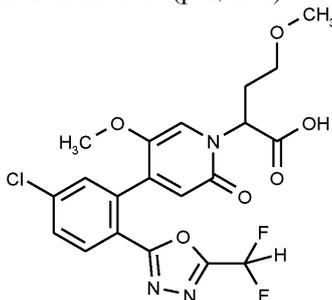
Пример 14.1А. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноат (рацемат).



5,5 мл диоксана добавили к 231 мг (0,597 ммоль, чистота 80%, 1,1 экв.) 2-(2-бromo-4-хлорфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола, 0,42 г (0,54 ммоль, чистота 45%) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат) и 225 мг (1,63 ммоль, 3,0 экв.) углекислого калия. В течение 5 мин аргон проходил через реакционную смесь. Добавили 13 мг (16 мкмоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при температуре 80°C. По истечении 20 ч добавили 0,42 г (0,54 ммоль, чистота 45%) трет-бутил-4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диокса-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат) и 13 мг (16 мкмоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при встряхивании при температуре 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: 10-100% ацетонитрил/вода, окислен 0,1%-муравьиной кислотой, 125 мм × 40 мм, 100 мл/мин, 38 мин). Выход: 120 мг (86% чистота, 36% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 526$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 14.1В. 2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановая кислота (рацемат).



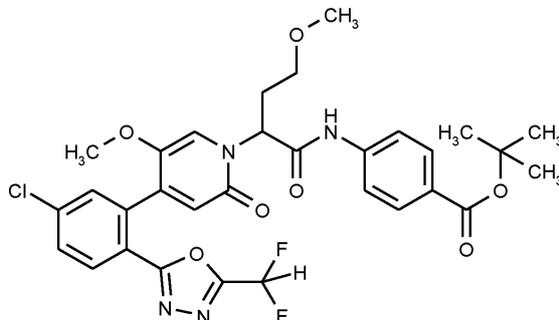
120 мг (чистота 86%, 0,196 ммоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноата (рацемат) в 6,2 мл дихлорметана в

присутствии 0,88 мл (11,4 ммоль, 50 экв.) трифторуксусной кислоты были введены в реакцию согласно общему способу 6А. Выход: 64 мг (66% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,48$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 470$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,96 (brs, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,40-4,84 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H, частично скрыт), 3,29 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 2H).

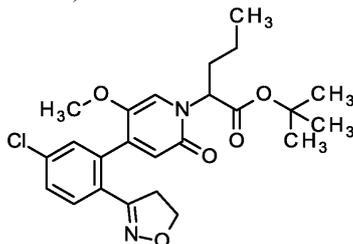
Пример 14.1С. трет-Бутил 4-({2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил}амино)бензоат (рацемат).



11 мг (чистота 80%, 0,019 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 5 мг (0,028 ммоль, 1,5 экв.) трет-бутил 4-аминобензоата в 0,1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5А. Выход: 7 мг (93% чистота, 54% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,17$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 645$  (M+H)<sup>+</sup>.

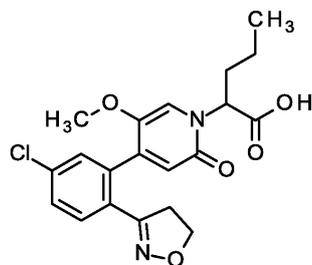
Пример 15.1А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пентаноат (рацемат).



10 мл диоксана добавили к 815 мг (чистота 50%, 1,0 ммоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]пентаноата (рацемат), 415 мг (3,00 ммоль) углекислого калия и 261 мг (1,0 ммоль) 3-(2-бromo-4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазола. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 49 мг (60 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 0-60%). Выход: 330 мг (75% чистота, 54% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 461$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 15.1В. 2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}валерьяновая кислота (рацемат).

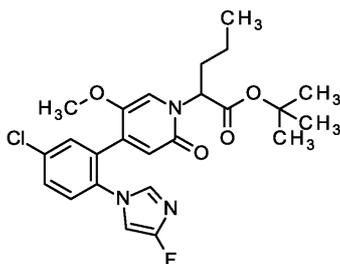


330 мг (чистота 75%, 537 мкмоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пентаноата (рацемат) были введены в реакцию в 7,3 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6D. Выход: 160 мг (74% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 405$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 16.1А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4-фтор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пентаноат (рацемат).

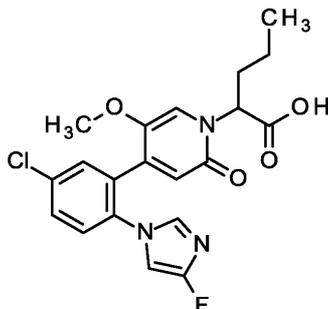
дин-1(2H)-ил} пентаноат (рацемат).



9,7 мл диоксана добавили к 690 мг (чистота 57%, 966 мкмоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]пентаноата (рацемат) и 266 мг (966 мкмоль) 1-(2-бromo-4-хлорфенил)-4-фтор-1H-имидазола. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Добавили 78,9 мг (96,6 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и 1,4 мл водного раствора карбоната натрия (2,0М, 2,9 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 0-50%). Выход: 390 мг (чистота 70%, 59% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 476$  [M+H]<sup>+</sup>.

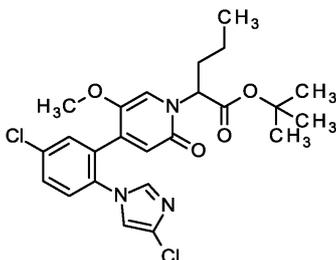
Пример 16.1В. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-фтор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил} валерьяновая кислота (рацемат).



390 мг (чистота 70%, 574 мкмоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4-фтор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил} пентаноата (рацемат) были введены в реакцию в 7,8 мл раствора хлороводорода в диоксане (4М) согласно общему способу 6D. Выход: 160 мг (66% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 420$  [M+H]<sup>+</sup>.

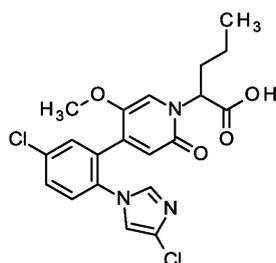
Пример 17.1А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил} пентаноат (рацемат).



9,7 мл диоксана добавили к 690 мг (чистота 57%, 966 мкмоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]пентаноата (рацемат) и 282 мг (966 мкмоль) 1-(2-бromo-4-хлорфенил)-4-хлор-1H-имидазола. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Добавили 78,9 мг (96,6 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и 1,4 мл водного раствора карбоната натрия (2,0М, 2,9 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 0-50%). Выход: 400 мг (чистота 70%, 59% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 492$  [M+H]<sup>+</sup>.

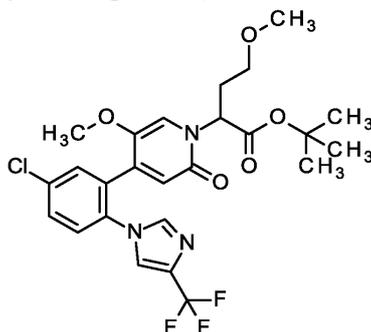
Пример 17.1В. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил} валерьяновая кислота (рацемат).



400 мг (чистота 70%, 569 мкмоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пентаноата (рацемат) были введены в реакцию в 8 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6D. Выход: 160 мг (64% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 436$  [M+H]<sup>+</sup>.

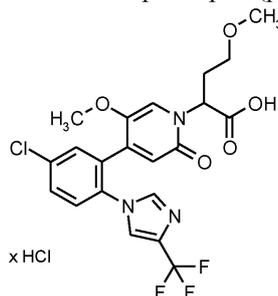
Пример 18.1A. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноат (рацемат).



1,8 мл диоксана добавили к 151 мг (чистота 50%, 178 мкмоль) трет-бутил 4-метокси-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат) и 58,0 мг (178 мкмоль) 1-(2-бromo-4-хлорфенил)-4-(трифторметил)-1H-имидазола. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Добавили 14,6 мг (17,8 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и 270 мкл водного раствора карбоната натрия (2,0M, 530 мкмоль) и смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 0-60%). Выход: 67,0 мг (чистота 80%, 56% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 542$  [M+H]<sup>+</sup>.

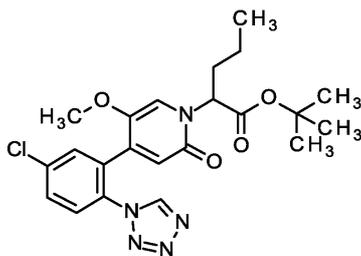
Пример 18.1B. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат).



67,0 мг (чистота 80%, 98,9 мкмоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноата (рацемат) были введены в реакцию в 3 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6D. Выход: 57,0 мг (80% чистота, 88% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 486$  [M+H]<sup>+</sup>.

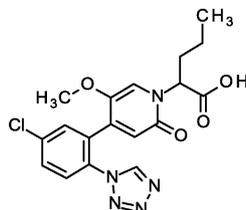
Пример 19.1A. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пентаноат (рацемат).



10 мл диоксана добавили к 815 мг (чистота 50%, 1,0 ммоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]пентаноата (рацемат) и 259 мг (1,0 ммоль) 1-(2-бромо-4-хлорфенил)-1H-тетразола. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Добавили 81,7 мг (100 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и 1,5 мл водного раствора карбоната натрия (2,0M, 3,0 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 20-75%). Выход: 436 мг (чистота 94%, 89% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 460$   $[M+H]^+$ .

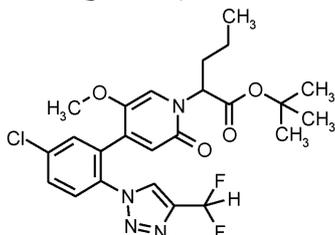
Пример 19.1B. 2-{4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил} валерьяновая кислота (рацемат).



435 мг (чистота 94%, 889 мкмоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пентаноата (рацемат) были введены в реакцию в 8,9 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6D. Выход: 269 мг (73% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,37$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 404$   $[M+H]^+$ .

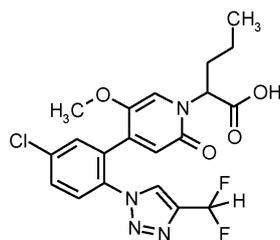
Пример 20.1A. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пентаноат (рацемат).



9,7 мл диоксана добавили к 690 мг (чистота 57%, 966 мкмоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]пентаноата (рацемат) и 301 мг (966 мкмоль) 1-(2-бромо-4-хлорфенил)-4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазола. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Добавили 78,9 мг (96,6 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и 1,4 мл водного раствора карбоната натрия (2,0M, 2,9 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 20-50%). Выход: 123 мг (24% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 509$   $[M+H]^+$ .

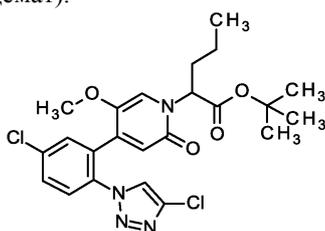
Пример 20.1B. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]валерьяновая кислота (рацемат).



120 мг (226 мкмоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]пентаноата (рацемат) были введены в реакцию в 2,3 мл раствора хлороводорода в диоксане (4М) согласно общему способу 6D. Выход: 119 мг (85% чистота, 99% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 453$  [M+H]<sup>+</sup>.

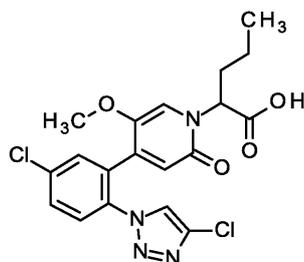
Пример 21.1А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}пентаноат (рацемат).



10 мл диоксана добавили к 815 мг (чистота 50%, 1,0 ммоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2Н)-ил]пентаноата (рацемат) и 299 мг (1,0 ммоль) 1-(2-бromo-4-хлорфенил)-4-хлор-1Н-1,2,3-триазола. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Добавили 81,7 мг (100 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий-дихлорметан и 1,5 мл водного раствора карбоната натрия (2,0М, 3,0 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 20-50%). Выход: 211 мг (43% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 493$  [M+H]<sup>+</sup>.

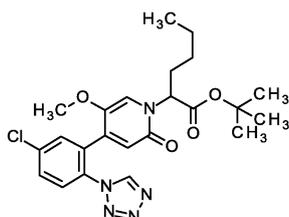
Пример 21.1В. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}валерьяновая кислота (рацемат).



211 мг (428 мкмоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}пентаноата (рацемат) были введены в реакцию в 4,3 мл раствора хлороводорода в диоксане (4М) согласно общему способу 6D. Выход: 188 мг (100% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 437$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 22.1А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}гексаноат (рацемат).

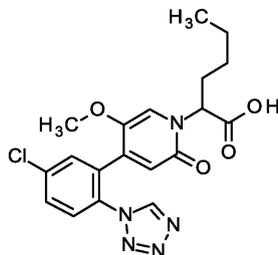


7,9 мл диоксана добавили к 582 мг (чистота 57%, 787 мкмоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2Н)-ил]гексаноата (рацемат) и 204 мг (787 мкмоль) 1-(2-бromo-4-хлорфенил)-1Н-тетразола. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Добавили 64,3 мг (78,7 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-

дихлорметан и 1,2 мл водного раствора карбоната натрия (2,0М, 2,4 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 20-50%). Выход: 255 мг (чистота 91%, 62% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 474$  [M+H]<sup>+</sup>.

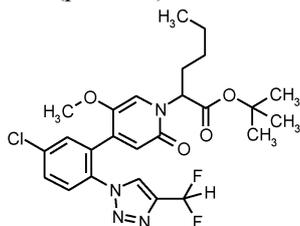
Пример 22.1В. 2-{4-[5-Хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопирдин-1(2Н)-ил}капроновая кислота (рацемат).



254 мг (чистота 91%, 485 мкмоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопирдин-1(2Н)-ил}гексаноата (рацемат) были введены в реакцию в 4,9 мл раствора хлороводорода в диоксане (4М) согласно общему способу 6D. Выход: 209 мг (93% чистота, 96% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,51$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 418$  [M+H]<sup>+</sup>.

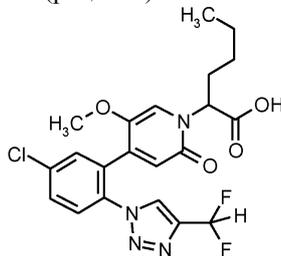
Пример 23.1А. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопирдин-1(2Н)-ил]гексаноат (рацемат).



7,9 мл диоксана добавили к 582 мг (чистота 57%, 787 мкмоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2Н)-ил]гексаноата (рацемат) и 245 мг (787 мкмоль) 1-(2-бromo-4-хлорфенил)-4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазола. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Добавили 64,3 мг (78,7 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и 1,2 мл водного раствора карбоната натрия (2,0М, 2,4 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, 20-35%). Выход: 355 мг (чистота 86%, 74% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 523$  [M+H]<sup>+</sup>.

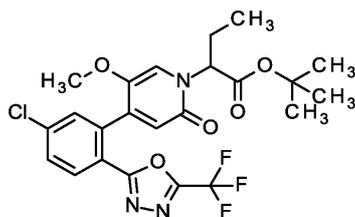
Пример 23.1В. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопирдин-1(2Н)-ил]капроновая кислота (рацемат).



355 мг (чистота 86%, 584 мкмоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопирдин-1(2Н)-ил]гексаноата (рацемат) были введены в реакцию в 5,9 мл раствора хлороводорода в диоксане (4М) согласно общему способу 6D. Выход: 308 мг (81% чистота, 92% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,67$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 467$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 24.1А. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопирдин-1(2Н)-ил]бутаноат (рацемат).



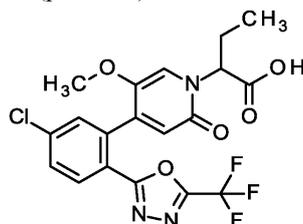
7,3 мл диоксана добавили к 259 мг (0,792 ммоль, 1,1 экв.) 2-(2-бromo-4-хлорфенил)-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазола, 0,57 г (0,72 ммоль, чистота 50%) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат) и 298 мг (2,16 ммоль, 3,0 экв.) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 18 мг (22 мкмоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован.

Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат в диапазоне разведения от 50:1 до 2:1). Данный продукт был очищен способом препаративной ВЭЖХ. Выход: 198 мг (50% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,24$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 514$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,10 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,13-4,89 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,83 (t, 3H).

Пример 24.1В. 2-[4-{5-Хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановая кислота (рацемат).

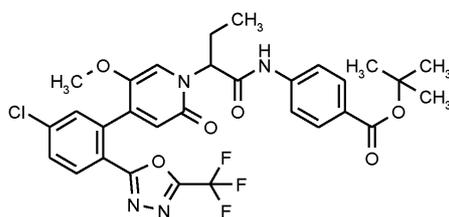


198 мг (0,385 ммоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноата растворили в 10,5 мл дихлорметана и добавили 1,5 мл (19,3 ммоль, 50,0 экв.) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали способом колоночной хроматографии (125 мм × 30 мм, обращенная фаза, 38 мин, 10-95% ацетонитрил/вода, подкисленная 0,1% муравьиной кислотой, 50 мл/мин). Выход: 120 мг (68% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 458$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,95 (brs, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,23 (brs, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,32-4,85 (m, 1H), 3,30 (s, 3H, частично скрыт), 2,18-2,08 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

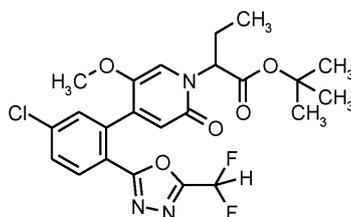
Пример 24.1С. трет-Бутил 4-(2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил)аминобензоат (рацемат).



15 мг (0,033 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 10 мг (0,049 ммоль, 1,5 экв.) трет-бутил 4-аминобензоат были введены в реакцию согласно общему способу 5А. Выход: 11 мг (53% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,62$  мин; MS (ESIneg):  $m/z = 631$  (M-H)<sup>-</sup>.

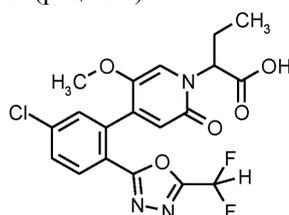
Пример 25.1А. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноат (рацемат).



7,3 мл диоксана добавили к 245 мг (0,792 ммоль, 1,1 экв.) 2-(2-бromo-4-хлорфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола, 0,57 г (0,72 ммоль, чистота 50%) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат) и 298 мг (2,16 ммоль, 3,0 экв.) углекислого калия. В течение 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 18 мг (22 мкмоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат в диапазоне разведения от 50:1 до 3:1). Данный продукт был очищен способом препаративной ВЭЖХ. Выход: 245 мг (67% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 496$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 25.1B. 2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановая кислота (рацемат).

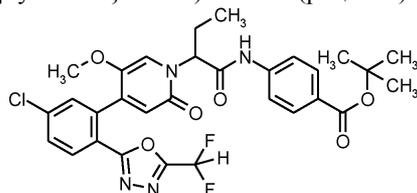


270 мг (0,544 ммоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноата растворили в 14,8 мл дихлорметана и добавили 2,1 мл (27,2 ммоль, 50,0 экв.) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали способом колоночной хроматографии (125 мм × 30 мм, обращенная фаза, 38 мин, 10-95% ацетонитрил/вода, подвижная фаза 0,1% муравьиной кислотой, 50 мл/мин). Выход: 140 мг (57% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 440$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]: 12,95 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,20 (brs, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,32-4,80 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,19-2,04 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

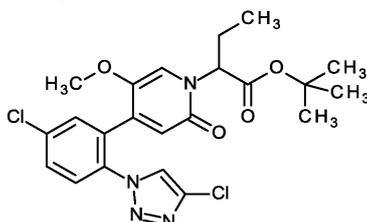
Пример 25.1C. трет-Бутил 4-({2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}амино)бензоат (рацемат).



15 мг (0,034 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 10 мг (0,051 ммоль, 1,5 экв.) трет-бутил 4-аминобензоата были введены в реакцию согласно общему способу 5A. Выход: 11 мг (52% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,54$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 613$  (M-H)<sup>-</sup>.

Пример 26.1A. трет-Бутил 2-[4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноат (рацемат).

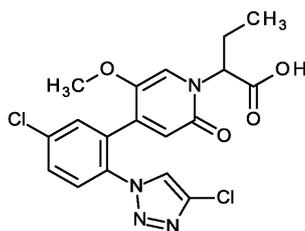


В атмосфере аргона 533 мг (чистота 50%, 0,68 ммоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксоболюлан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат), 165 мг (0,57 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-4-хлор-1H-1,2,3-триазола и 180 мг (1,69 ммоль) карбоната натрия были изначально добавлены в 2,0 мл смеси N,N-диметилформамид/вода (3:1) в сосуд для микроволновой установки, раствор обрабатывали аргоном, 46,1 мг (0,056 ммоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий/дихлорметан было затем добавлено, и смесь перемешивали при встряхивании при температуре 100°C в течение 2 ч. Температура реакционной смеси была доведена до комнатной температуры, к реакционной смеси добавили этилацетат и воду и фазы были разделены. Водная фаза была экстрагирована три раза с этилацетатом, и собранные органические фазы высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали способом колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 148 мг (55% от теоретического значения). Сырому продукту была придана форма без дальнейшего очищения.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 479$  (M+H)<sup>+</sup>.

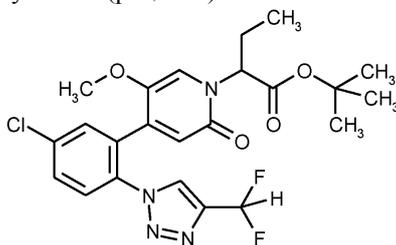
Пример 26.1В. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат).



11,6 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) добавили к 372 мг (0,78 ммоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноата (рацемат) и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток сушили в условиях высокого вакуума. Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 307 мг (87% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 27.1А. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноат (рацемат).

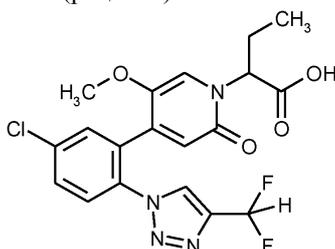


В атмосфере аргона 1,25 г (чистота 50%, 1,59 ммоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоболюлан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат), 490 мг (1,59 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазола и 659 мг (4,77 ммоль) карбоната калия были изначально добавлены в 16,7 мл диоксана, раствор обрабатывали аргоном, 38,9 мг (0,048 ммоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий/дихлорметан был затем добавлен, и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение ночи. Температура реакционной смеси была доведена до комнатной температуры, реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали и остаток отделяли способом колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 417 мг (53% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 495$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,71 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 3H), 7,36-6,99 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,75 (t, 3H).

Пример 27.1В. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат).

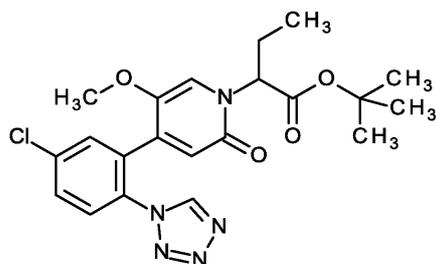


416 мг (0,84 ммоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-

метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноата (рацемат) были изначально добавлены в 0,9 мл тетрагидрофурана, добавили 5,88 мл водного раствора гидроксида лития (1М) и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили воду и pH реакционной смеси откорректировали до значения pH 4 соляной кислотой (1М). Затем смесь экстрагировали три раза этилацетатом и собранные органические фазы промывали водой с насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 372 мг (92% чистота, 93% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 439$  (M+H)<sup>+</sup>.

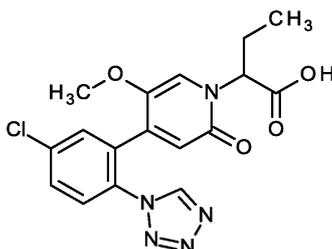
Пример 28.1А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноат (рацемат).



Аналогично примеру 26.1А 1,45 г (чистота 50%, 1,85 ммоль) трет-бутил-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат) были введены в реакцию с 400 мг (1,54 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-1H-тетразола. Выход: 313 мг (46% от теоретического значения). Сырому продукту был придана форма без дальнейшего очищения.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 446$  (M+H)<sup>+</sup>.

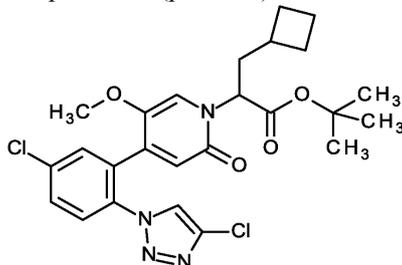
Пример 28.1В. 2-{4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановая кислота (рацемат).



5,0 мл раствора хлороводорода в диоксане (4М) добавили к 313 мг (0,70 ммоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноата (рацемат) и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество было отфильтровано, промыто в каждом случае 5 мл диоксана и диэтилового эфира и высушено в условиях высокого вакуума. Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 144 мг (53% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 390$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 29.1А. трет-Бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-циклобутилпропанат (рацемат).



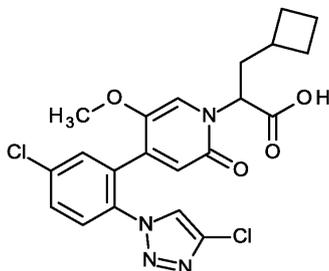
В атмосфере аргона 1,00 г (чистота 51%, 1,45 ммоль) [1-(1-трет-бутоксипропан-2-ил)-5-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]борной кислоты (рацемат), 425 мг (1,45 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-4-хлор-1H-1,2,3-триазола и 602 мг (4,36 ммоль) углекислого калия добавили изначально в 15,3 мл диоксана и данный раствор продували аргоном. Затем добавили 35,6 мг (0,044 ммоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий/дихлорметан и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 2,5 ч. Температура реакционной смеси была доведена до комнатной температуры, реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали и остаток отделяли способом колоночной флэш-хроматографии с сили-

кагелем (градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 244 мг (32% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,24$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 519$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,55 (s, 1H), 7,82-7,68 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,00-4,89 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,12-1,87 (m, 4H), 1,85-1,68 (m, 2H), 1,68-1,43 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

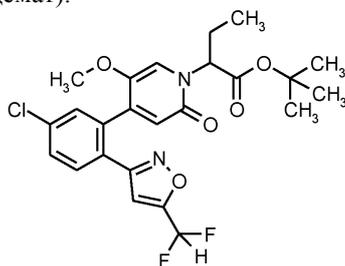
Пример 29.1В. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-циклобутилпропановая кислота (рацемат).



243 мг (0,47 ммоль) трет-бутил 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-циклобутилпропаноата (рацемат) были изначально добавлены в 0,9 мл тетрагидрофурана, добавили 4,68 мл водного раствора гидроксида лития (1M) и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавили еще 10,0 экв. гидроксида лития и смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 7 ч. Реакционная смесь была разбавлена этилацетатом и водой, фазы были разделены, а водная фаза была повторно экстрагирована три раза с этилацетатом. Собранные органические фазы промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, высушивали над сульфатом натрия отфильтровывали и концентрировали. Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 211 мг (92% чистота, 89% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 463$  (M+H)<sup>+</sup>.

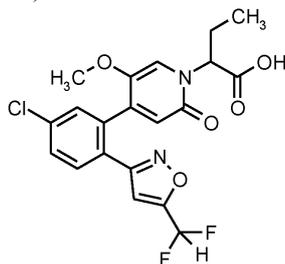
Пример 30.1А. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноат (рацемат).



10,0 мл диоксана добавили к 300 мг (0,972 ммоль, 1,0 экв.) 3-(2-бromo-4-хлорфенил)-5-(дифторметил)-1,2-оксазола, 0,42 г (1,1 ммоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат) и 403 мг (2,92 ммоль, 3,0 экв.) углекислого калия. В течение 20 мин аргон пропускали через реакционную смесь. Затем добавили 24 мг (29 мкмоль, 0,03 экв.) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и аргон пропускали через реакционную смесь еще 10 мин и данную смесь затем перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через кизельгур, промывали дихлорметаном и ацетонитрилом, и фильтрат был концентрирован. Сырой продукт был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат в диапазоне разведения от 1:0 до 1:1). Данный продукт был очищен способом препаративной ВЭЖХ. Выход: 292 мг (61% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 495$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 30.1В. 2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат).

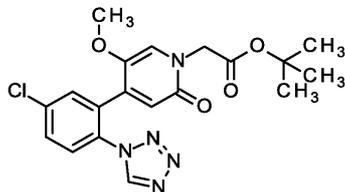


200 мг (0,404 ммоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-

метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат) в 12 мл дихлорметана в присутствии 1,6 мл (20,2 ммоль, 50 экв.) трифторуксусной кислоты были введены в реакцию согласно общему способу 6А. Выход: 154 мг (87% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 439$  (M+H)<sup>+</sup>.

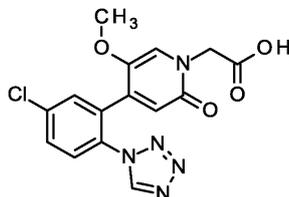
Пример 31.1А. трет-Бутил {4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}ацетат.



840,0 мг (чистота 56%, 1,29 ммоль) трет-бутил [5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]ацетата были введены в реакцию с 334,2 мг (1,29 ммоль) 1-(2-бromo-4-хлорфенил)-1H-тетразола согласно общему способу 2А. Выход: 265 мг (92% чистота, 45% от теоретического значения). Сырому продукту была придана форма без дальнейшего очищения.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 418$  (M+H)<sup>+</sup>.

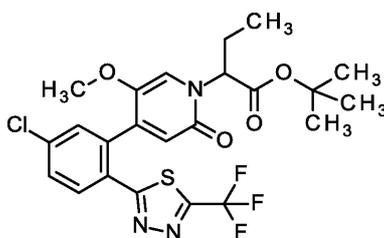
Пример 31.1В. {4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}уксусная кислота.



5,0 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) добавили к 265 мг (0,63 ммоль) трет-бутил {4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}ацетата и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток сушили в условиях высокого вакуума. Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 252 мг (чистота 91%, колич.).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,60$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 362$  (M+H)<sup>+</sup>.

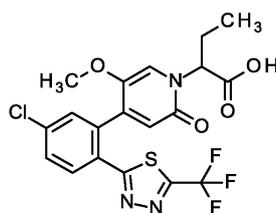
Пример 32.1А. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноат (рацемат).



В атмосфере аргона 824 мг (50% чистота, 1,05 ммоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат), 300 мг (0,87 ммоль) 2-(2-бром-4-хлорфенил)-5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазола и 278 мг (2,62 ммоль) карбоната натрия были изначально добавлены в смесь 2,3 мл N,N-диметилформамида и 0,7 мл воды. Данная смесь была продута аргоном. Затем добавили 71,3 мг (0,087 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан и смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Температура реакционной смеси была доведена до комнатной температуры, реакционная смесь была разбавлена этилацетатом и водой и фазы были разделены. Водную фазу промывали три раза этилацетатом и комбинированные органические фазы высушивали (сульфат магния), отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: градиент циклогексан/этилацетат) для получения заявленного соединения. Выход: 220 мг (48% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 530$  (M+H)<sup>+</sup>.

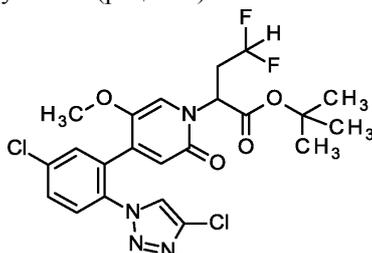
Пример 32.1В. 2-[4-{5-Хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат).



6,2 мл раствора хлороводорода в диоксане (4М) добавили к 220 мг (0,42 ммоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]буаноата (рацемат) и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционная смесь была концентрирована, высушена в условиях высокого вакуума, и полученный таким образом сырой продукт был введен в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 209 мг (93% чистота, колич.).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 474$  (M+H)<sup>+</sup>.

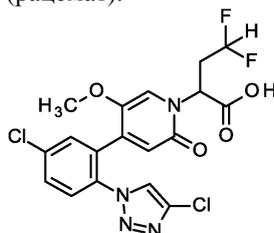
Пример 33.1А. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4,4-дифторбуаноат (рацемат).



В атмосфере аргона 1,94 г (61% чистота, 2,76 ммоль) трет-бутил 4,4-дифтор-2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)пиридин-1(2Н)-ил]буаноата (рацемат), 808 мг (2,76 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-4-хлор-1Н-1,2,3-триазола и 1,14 г (8,28 ммоль) карбоната калия были изначально добавлены в 34,7 мл диоксана и смесь обрабатывали аргоном, 225 мг (0,276 ммоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладийдихлорметан затем добавили, смесь перемешивали при температуре 80°C в течение ночи. Температура реакционной смеси была доведена до комнатной температуры, реакционную смесь отфильтровывали через целит и промывали дихлорметаном. Комбинированный фильтрат был концентрирован при пониженном давлении и высушен в условиях вакуума. Остаток был помещен в 8 мл дихлорметана и очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат-градиент). Выход: 926 мг (65% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 515$  (M+H)<sup>+</sup>.

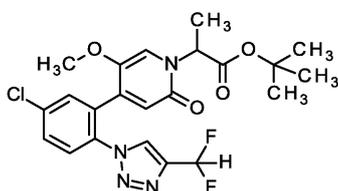
Пример 33.1В. 2-[4-{5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4,4-дифторбутановая кислота (рацемат).



28,2 мл раствора хлороводорода в диоксане (4М) добавили к 926 мг (1,80 ммоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4,4-дифторбуаноата (рацемат), данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционная смесь была концентрирована, остаток растирали в порошок с 15 мл диэтилового эфира и полученную суспензию отфильтровывали. Отфильтрованные твердые вещества высушивали в условиях высокого вакуума и полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 499 мг (60% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 459$  (M+H)<sup>+</sup>.

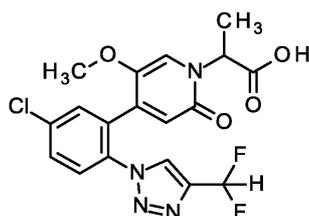
Пример 34.1А. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]пропаноата (рацемат).



В атмосфере аргона 16,14 г (40% чистота, 17,0 ммоль) метил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]пропаноата (рацемат) разбавили в 149 мл диоксана и добавили 5,15 г (48,6 ммоль) раствора карбоната натрия (2М в воде), затем добавили 5,00 г (16,2 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазола и затем добавили 1,32 г (1,62 ммоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий дихлорметан. Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч, затем доводили до комнатной температуры и вливали в 737 мл воды. Полученную смесь экстрагировали три раза с 678 мл метил трет-бутилового эфира, а комбинированные органические фазы сушили, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: градиент циклогексан/этилацетат) для получения 2,60 г (84% чистоты) сырой продукт, который был использован на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 481$  (M+H)<sup>+</sup>.

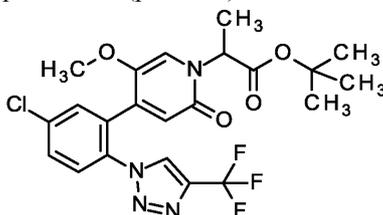
Пример 34.1B. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопирин-1(2H)-ил]пропановая кислота (рацемат).



2,60 г (84% чистота, 4,51 ммоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопирин-1(2H)-ил]пропаноата (рацемат) растворили в 32,7 мл тетрагидрофурана и затем добавили 22,7 мл водного 1М гидроксида лития. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем добавили 103 мл воды. Полученную смесь подкисляли 1М соляной кислотой до pH 4 и затем экстрагировали три раза с 72 мл этилацетата. Комбинированные органические фазы промывали соляным раствором, высушивали (сульфат натрия) и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный таким образом сырой продукт вводили в реакцию без дальнейшего очищения. Выход: 1,30 г (67% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 425$  (M+H)<sup>+</sup>.

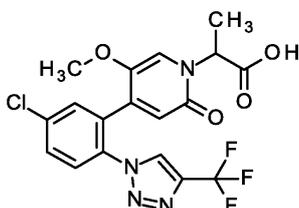
Пример 35.1A. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопирин-1(2H)-ил]пропаноата (рацемат).



В атмосфере аргона 2,17 г (50% чистота, 3,01 ммоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]пропаноата (рацемат), 0,98 г (3,01 ммоль) 1-(2-бром-4-хлорфенил)-4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазола и 1,25 г (9,02 ммоль) карбоната калия растворяли в 30,5 мл диоксана. В эту смесь добавили 0,147 г (0,180 ммоль) [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий дихлорметан комплекс и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь затем была доведена до комнатной температуры и отфильтрована через целит. Оставшиеся твердые вещества промывали дихлорметаном/ацетонитрилом и комбинированные фильтраты были концентрированы при пониженном давлении. Остаток был очищен способом хроматографии с нормальными фазами (подвижная фаза: градиент циклогексан/этилацетат) для получения 1,21 г (70% чистоты) продукта, который был использован в следующем этапе без дальнейшего очищения.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 499$  (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 35.1B. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопирин-1(2H)-ил]пропановая кислота.

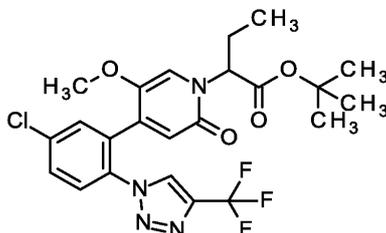


1,19 г (2,39 ммоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-

метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пропаноата (рацемат) обработали 31,9 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) и данную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь затем концентрировали в условиях пониженного давления для получения 1,17 г (90% чистоты, кол.) сырого продукта, который был использован в следующем этапе без дальнейшего очищения.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,82$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 443$  (M+H)<sup>+</sup>.

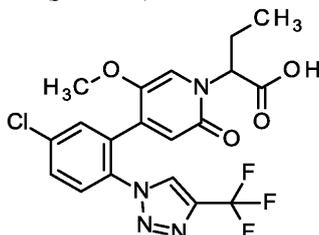
Пример 36.1А. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]буаноат (рацемат).



625 мг (50% чистота, 795 мкмоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]буаноата (рацемат), 259 мг (795 мкмоль) 1-(2-бromo-4-хлорфенил)-4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол и 329 мг (2,38 ммоль) углекислого калия суспензировали в 8,1 мл диоксана. Данная суспензия в течение 5 мин была продута пузырьками аргона, и затем добавлено 38,9 мг (47,7 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь отфильтровывали через целит и осадок на фильтре промывали дихлорметаном и ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали и остаток выпаривали способом колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (смесь циклогексан/этилацетат 0-40%). Выход: 355 мг (70% чистота, 61% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 513$  [M+H]<sup>+</sup>.

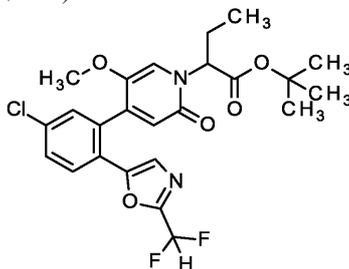
Пример 36.1В. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановая кислота (рацемат).



355 мг (83% чистота, 574 мкмоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]буаноата (рацемат) были введены в реакцию в 8,3 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6D. Выход: 260 мг (99% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 457$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 37.1А. трет-Бутил 2-[4-{5-хлор-2-[2-(дифторметил)-1,3-оксазол-5-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]буаноат (рацемат).

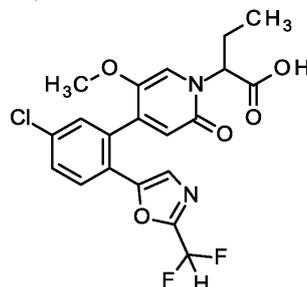


940 мг (60% чистота, 1,43 ммоль) трет-бутил 2-[5-метокси-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил]буаноата (рацемат), 531 мг (1,72 ммоль) 5-(2-бromo-4-хлорфенил)-2-(дифторметил)-1,3-оксазола и 595 мг (4,3 ммоль) углекислого калия суспензировали в 14 мл диоксана. Данная суспензия в течение 5 мин была продута пузырьками аргона, и затем добавлено 70,3 мг (86 мкмоль) комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладий дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при температуре 100°C в микроволновой установке. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь отфильтровывали над целитом и фильтпрессная лепёшка была промыта этилацетатом. Фильтрат промывали соевым раствором и после разделения органическую фазу высушивали над сульфатом натрия. После фильтрации и испарения остаток был очищен спо-

собом колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (смесь циклогексан/этилацетат 20-50%). Выход: 570 мг (79% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 495$   $[M+H]^+$ .

Пример 37.1В. 2-[4-{5-Хлор-2-[2-(дифторметил)-1,3-оксазол-5-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопирдин-1(2H)-ил]бутановая кислота (рацемат).



570 мг (1,13 ммоль) трет-бутил 2-[4-{5-хлор-2-[2-(дифторметил)-1,3-оксазол-5-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопирдин-1(2H)-ил]бутаноата (рацемат) были введены в реакцию в 11 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6D. Выход: 489 мг (99% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 439$   $[M+H]^+$ .

Действующие образцы.

Общий способ 1. Гидролиз трет-бутилового эфира или защищенного трет-бутоксикарбонильной группой амина с применением трифторуксусной кислоты.

При комнатной температуре трифторуксусная кислота (10-20 экв.) добавлялась в раствор соответствующего производного трет-бутилового эфира или защищенного трет-бутоксикарбонильной группой амина (1,0 экв.) в дихлорметане (25 мл/ммоль), и смесь перемешивали при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры в течение 1-8 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток совместно выпаривали несколько раз с дихлорметаном и/или толуолом. После этого сырой продукт был очищен либо хроматографией с нормальными фазами (смеси циклогексан/этилацетат или дихлорметан/метанол), либо препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (градиент вода/ацетонитрил или градиент вода/метанол).

Общий способ 2. Гидролиз метилового или этилового эфира с гидроксидом лития.

При комнатной температуре гидроксид лития (2-4 экв.) добавили в раствор соответствующего эфира (1,0 экв.) в смеси тетрагидрофуран/вода (3:1, 7-15 мл/ммоль), данную смесь перемешивали при комнатной температуре. Затем реакционная смесь была скорректирована до pH 1 с помощью водного раствора соляной кислоты (1N). После добавления воды/этилацетата и разделения фаз водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Комбинированные органические фазы высушивали (сульфат натрия или сульфат магния), отфильтровывали и концентрировали в условиях пониженного давления. После этого сырой продукт был очищен либо хроматографией с нормальными фазами (смеси циклогексан/этилацетат или дихлорметан/метанол), либо препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (градиент вода/ацетонитрил или градиент вода/метанол).

Общий способ 3. Амид в сочетании с O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-гексафторфосфат тетраметилурония (HATU)/N,N-диизопропилэтиламин (DIEA).

В атмосфере аргона и при комнатной температуре соответствующий амин (1,1-1,2 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (DIEA) (2,2-3,0 экв.) и раствор HATU (1,2 экв.) в небольшом количестве диметилформамида добавили в раствор соответствующей карбоновой кислоты (1,0 экв.) в диметилформамиде (7-70 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После добавления воды/этилацетата и разделения фаз органическую фазу промывали водой и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (сульфат натрия или сульфат магния), отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. После этого сырой продукт был очищен либо хроматографией с нормальными фазами (смеси циклогексан/этилацетат или дихлорметан/метанол), либо препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (градиент вода/ацетонитрил или градиент вода/метанол).

Общий способ 4. Амид в соединении с триоксафосфоринаном (ТЗР)/диизопропилэтиламином (DIEA).

В атмосфере аргона и при 0°C или комнатной температуре N,N-диизопропилэтиламин (3 экв.) и пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР, 50% в диметилформамиде или в этилацетате, 3 экв.) добавили по каплям к раствору карбоновой кислоты и соответствующему амину (1,1-1,5 экв.) в диметилформамиде (0,15-0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении. После добавления воды/этилацетата и разделения фаз водную фазу экстрагировали два раза этилацетатом. Комбинированные органические фазы высушивали (сульфат натрия или сульфат магния), отфильтровывали и концентрировали в условиях пониженного давления. После

этого сырой продукт был очищен либо флэш-хроматографией с нормальными фазами (смеси циклогексан/этилацетат или дихлорметан/метанол), либо препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (Reprosil C18, градиент вода/ацетонитрил или градиент вода/метанол).

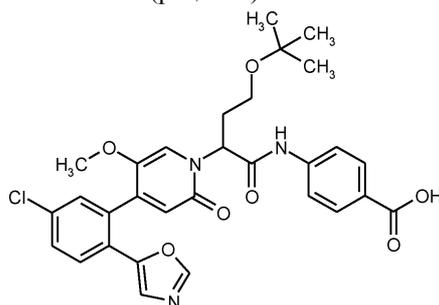
Общий способ 5. Амид в соединении с триоксатрифосфоринаном (ТЗР)/пиридином.

Раствор соответствующей карбоновой кислоты (1 экв.) и соответствующего амина (1,1-1,5 экв.) в пиридине (0,1М) нагревали до температуры 60-90°C, а триоксатрифосфоринан (50% в диметилформамиде или в этилацетате, 1,5-4 экв.) добавлялся по каплям. В альтернативном варианте триоксатрифосфоринан (50% в диметилформамиде или в этилацетате, 1,5 до 4 экв.) добавили при комнатной температуре и затем смесь перемешивали при комнатной температуре или нагревали до комнатной температуры и до 90°C. После истечения периода 1-20 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавили воду и этилацетат. Водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Комбинированные органические фазы промывали водным буферным раствором (рН 5), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. После этого сырой продукт очищали (необязательный этап) либо хроматографией с нормальными фазами (смеси циклогексан/этилацетат или смеси дихлорметан/метанол), либо препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (градиент вода/ацетонитрил или градиент вода/метанол).

Общий способ 6. Гидролиз трет-бутилового эфира с использованием хлористого водорода в диоксане.

Раствор 1,0 экв. соответствующего производного трет-бутилового эфира в 4М хлористого водорода в диоксане (концентрация производного трет-бутилового эфира 0,1М) либо перемешивали при комнатной температуре в течение от 2 до 48 ч и обрабатывали в ультразвуковой ванне в течение 2-5 с. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток совместно выпаривали несколько раз с тетрагидрофураном и высушивали при пониженном давлении. Сырому продукту была придана форма без дальнейшего очищения.

Пример 1. 4-[(4-трет-Бутокси-2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}буаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

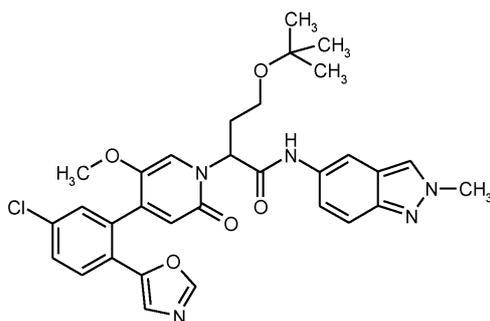


Раствор 145 мг (0,23 ммоль) этил 4-[(4-трет-бутокси-2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}буаноил)амино]бензоата в 3,2 мл метанола и 0,80 мл воды перемешивали в присутствии 151 мг (0,46 ммоль, 2 экв.) карбоната цезия при температуре 60-80°C в течение нескольких дней. Метанол был затем удален в условиях пониженного давления. Кислотность водного остатка была затем скорректирована до рН 2 с использованием водного раствора соляной кислоты (1Н), разбавленного водой, и дважды экстрагировали с этилацетатом. Комбинированные органические фазы высушивали (сульфат натрия), отфильтровывали и концентрировали в условиях пониженного давления. Сырой продукт был очищен способом препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (Reprosil C18, градиент вода/ацетонитрил). Выход: 25 мг (18% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 580$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,73 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,42 (br, s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,78 (t, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,43-3,38 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 2H), 1,09 (s, 9H).

Пример 2. 4-трет-Бутокси-2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

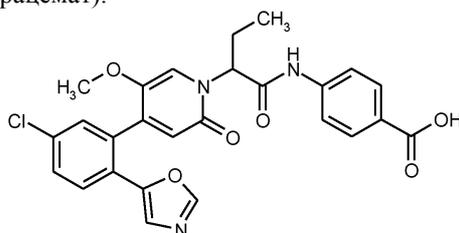


13 мг (0,03 ммоль) 4-трет-бутокси-2-{{4-[5-хлоро-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемата) и 5 мг (0,03 ммоль, 1,1 экв.) 2-метил-2H-индазол-5-амин были введены в реакцию при комнатной температуре в присутствии NATU и N,N-диизопропилэтиламина в соответствии с общим способом 3. После водной обработки воду добавили к остатку и продукт кристаллизовали в ультразвуковой ванне. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали при пониженном давлении. Выход: 4 мг (23% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 590$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,32 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,80 (br, t, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,4-3,36 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 2H), 1,09 (s, 9H).

Пример 3. 4-{{2-{{4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноил}амино}бензойная кислота (рацемат).

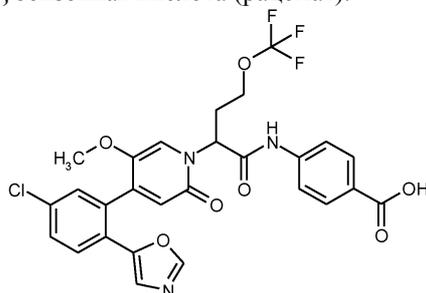


138 мг (25 ммоль) трет-бутил 4-{{2-{{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноил}амино}бензоата (рацемат) гидролизовали с 20 экв. трифторуксусной кислоты в 5 мл дихлорметана согласно общему способу 1. Сырой продукт был очищен способом препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (Reprosil C18, градиент вода/ацетонитрил). Выход: 92 мг (74% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 508$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,75 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Пример 4. 4-{{2-{{4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-(трифторметокси)бутаноил}амино}бензойная кислота (рацемат).

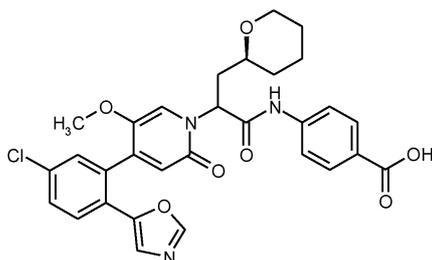


172 мг (чистота 94%, 0,25 ммоль) трет-бутил 4-{{2-{{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-(трифторметокси)бутаноил}амино}бензоата (рацемат) гидролизовали с 20 экв. трифторуксусной кислоты в 5 мл дихлорметана согласно общему способу 1. Сырой продукт был очищен способом флэш-хроматографии (патрон с силикагелем, смесь циклогексан/этилацетат). Выход: 105 мг (71% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 592$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,76 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,80 (t, 1H), 4,24-4,16 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,69-2,57 (m, 2H).

Пример 5. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноиламино}бензойная кислота (смесь энантимерно чистых диастереомеров).

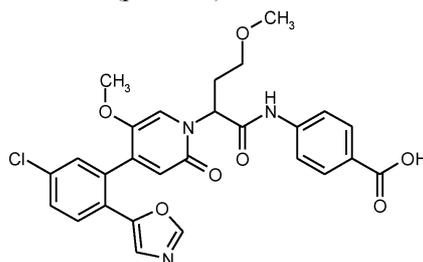


241 мг (чистота 86%, 0,33 ммоль) трет-бутил 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино]бензоата (смесь энантимерно чистых диастереомеров) были гидролизованы с 20 экв. трифторуксусной кислоты в 7 мл дихлорметана согласно общему способу 1. Сырой продукт был очищен способом препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (Reposil C18, градиент вода/ацетонитрил). Выход: 81 мг (43% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 578$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,73 (s, 1H), 10,70 (br, m, 1H), 8,40/8,39 (2x s, 1H), 7,91/7,90 (2x d, 2H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,65-7,60 (2x dd, 1H), 7,49/7,46 (2x d, 1H), 7,41/7,37 (2x s, 1H), 6,85/6,82 (2x s, 1H), 6,41/6,40 (2x s, 1H), 5,93-5,65 (br, m, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 1H), 1,53-1,39 (m, 3H), 1,34-1,21 (m, 1H).

Пример 6. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноиламино}бензойная кислота (рацемат).

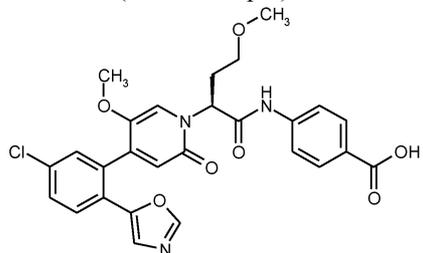


210 мг (0,353 ммоль) трет-бутил-4-[(2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил)амино]бензоата (рацемат) были введены в реакцию с 25 мл трифторуксусной кислоты и 30 мл дихлорметана в соответствии с общим способом 1. Выход: 135 мг (71% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,60$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 538$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,74 (br, s, 1H), 10,70 (br, s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,85-5,65 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 4H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,46-2,37 (m, 2H).

Пример 7. 4-[(2S)-2-[4-[5-Хлор-2-[1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил]амино}бензойная кислота (энантиомер 2).



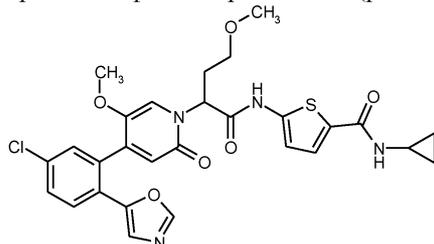
Разделением на энантиомеры 130 мг 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил)амино]бензойной кислоты (рацемат) было получено 39 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 5,1$  мин) и 29 мг заявленного соединения пример 7 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 9,00$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak AZ-H SFC 5 мкм, 250 мм × 30 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 65%/этанол 35%; температура: 40°C; скорость потока: 100 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Chiralpak AZ-H SFC 5 мкм 250 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 60% диоксид угле-

рода, 40% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Пример 8. 5-[(2-{4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]-N-циклопропилтиофен-2-карбоксамид (рацемат).

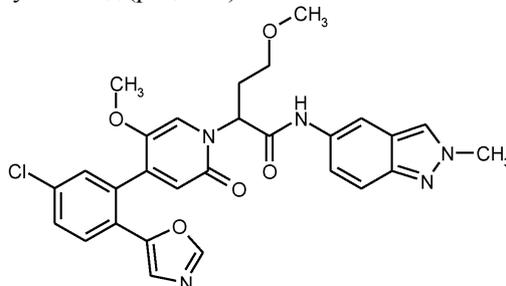


36,6 мг (чистота 80%, 0,070 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 22,3 мг (0,105 ммоль) 5-амино-N-циклопропилтиофен-2-карбоксамид в 0,58 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 30 мг (73% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 583$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,78 (br, s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,85-5,55 (m, 1H), 3,49-3,36 (m, 4H), 3,29-3,16 (m, 4H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 2H), 0,74-0,60 (m, 2H), 0,59-0,47 (m, 2H).

Пример 9. 2-{4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метокси-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

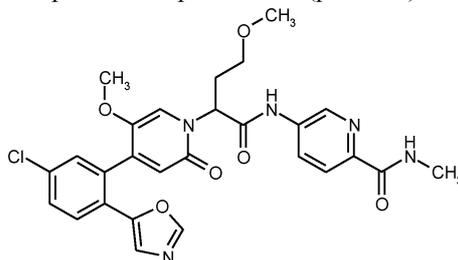


36,6 мг (чистота 80%, 0,070 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 17,4 мг (чистота 89%, 0,105 ммоль) 2-метил-2H-индазол-5-амина в 0,58 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 20 мг (52% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,57$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 548$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,35 (br, s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,87-5,72 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,47-3,38 (m, 4H), 3,36-3,26 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,44-2,34 (m, 2H).

Пример 10. 5-[(2-{4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (рацемат).

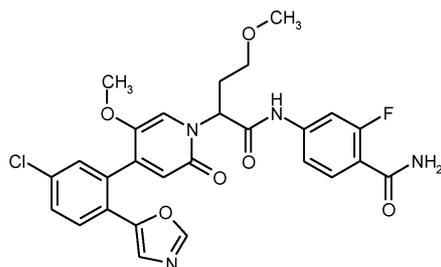


41,9 мг (чистота 70%, 0,070 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 16,2 мг (0,105 ммоль) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамид в 0,58 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 30 мг (78% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,82 (br, s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,74-8,58 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,82-5,65 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 4H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H).

Пример 11. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]-2-фторбензамид (рацемат).

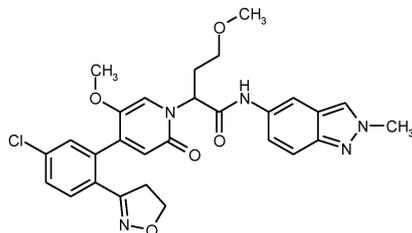


41,9 мг (чистота 70%, 0,070 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 16,2 мг (0,105 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида в 0,58 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 4. Выход: 30 мг (77% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,54$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,76 (br, s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73-7,58 (m, 3H), 7,58-7,40 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,81-5,62 (m, 1H), 3,49-3,36 (m, 4H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,46-2,34 (m, 2H).

Пример 12. 2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метокси-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

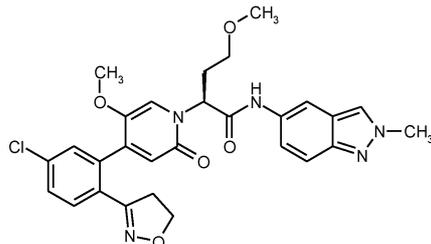


66 мг (0,137 ммоль) гидрохлорида 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 30,9 мг (0,206 ммоль) 2-метил-2H-индазол-5-амина в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 63,5 мг (83% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 550$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,81-5,71 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,40-3,18 (m, 7H), 2,43-2,26 (m, 2H).

Пример 13. (2S)-2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метокси-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (энантиомер 2).



Разделением на энантиомеры 69 мг 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метокси-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат) было получено 22 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 6,5$  мин) и 24 мг заявленного соединения пример 13 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 9,75$  мин; 100% ee.

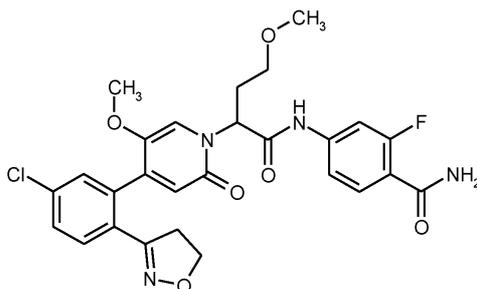
Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak IA SFC, 5 мкм 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Chiralpak IA SFC 5 мкм 250 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 550$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,81-5,71 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,40-3,18 (m, 7H), 2,43-2,26 (m, 2H).

Пример 14. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]-2-фторбензамид (рацемат).

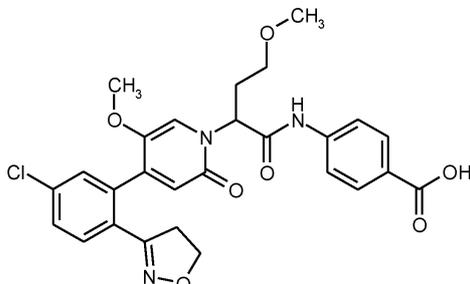


30 мг (чистота 93%, 0,061 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат) и 14,1 мг (0,092 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 29,4 мг (87% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,81$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 557$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,75 (br, s, 1H), 7,73-7,62 (m, 3H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,76-5,61 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,41-3,15 (m, 7H), 2,44-2,26 (m, 2H).

Пример 15. 4-{[2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил}амино]бензойная кислота (рацемат).

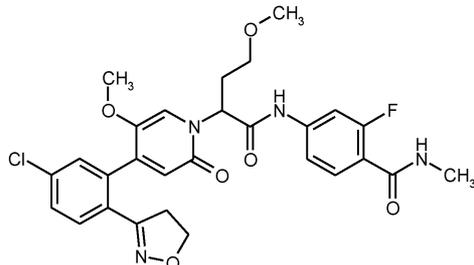


69 мг (0,116 ммоль) трет-бутил 4-{[2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил}амино]бензоата (рацемат) были введены в реакцию в 1,2 мл раствора хлороводорода в диоксане (4M) согласно общему способу 6. Затем сырой продукт был очищен с помощью препаративной ВЭЖХ (вода/ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота-градиент). Выход: 36,8 мг (59% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 540$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,74 (br, s, 1H), 10,69 (br, s, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,41-3,14 (m, 7H), 2,41-2,28 (m, 2H).

Пример 16. 4-{[2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил}амино]-2-фтор-N-метилбензамид (рацемат).

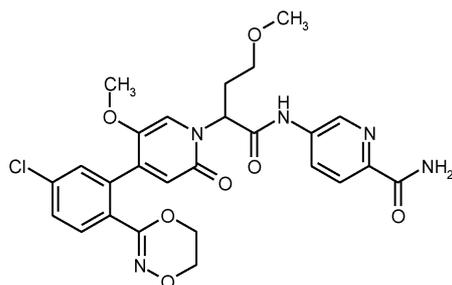


30 мг (чистота 93%, 0,063 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат) и 16,2 мг (0,094 ммоль) 4-амино-2-фтор-N-метилбензамида в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 29,5 мг (82% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 571$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,74 (br, s, 1H), 8,13-7,99 (m, 1H), 7,71-7,56 (m, 4H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,77-5,69 (m, 1H), 4,36-4,20 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,41-3,12 (m, 7H), 2,76 (d, 3H), 2,43-2,28 (m, 2H).

Пример 17. 5-{[2-{4-[5-Хлор-2-(5,6-дигидро-1,4,2-диоксазин-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил}амино]пиридин-2-карбоксамид (рацемат).

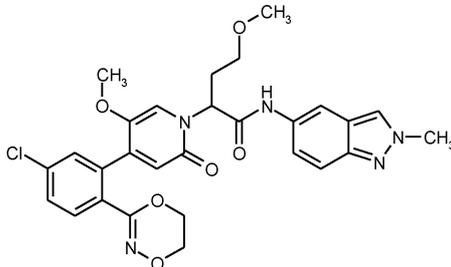


18 мг (чистота 92%, 0,038 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(5,6-дигидро-1,4,2-диоксазин-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 7,9 мг (0,057 ммоль) 5-аминопиридин-2-карбоксиамида в 0,7 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 8,9 мг (94% чистота, 40% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,40$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 556$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,86 (br, s, 1H), 8,83 (br, s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,05-7,92 (m, 2H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,50 (br, s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,77-5,67 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 4H), 2,45-2,30 (m, 2H).

Пример 18. 2-{4-[5-Хлор-2-(5,6-дигидро-1,4,2-диоксазин-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метокси-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

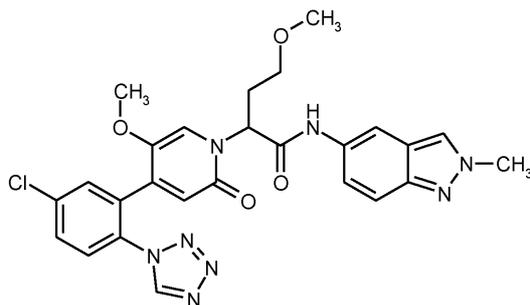


18 мг (чистота 92%, 0,038 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(5,6-дигидро-1,4,2-диоксазин-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 9,4 мг (0,057 ммоль) 2-метил-2H-индазол-5-амин в 0,7 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 8,6 мг (40% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 566$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,82-5,73 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,24 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,44-2,28 (m, 2H).

Пример 19. 2-{4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метокси-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

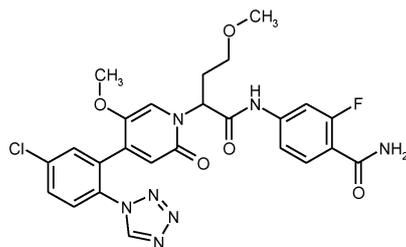


28,5 мг (чистота 95%, 0,059 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат) и 14,7 мг (чистота 89%, 0,089 ммоль) 2-метил-2H-индазол-5-амин в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 20,8 мг (64% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 549$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,30 (br, s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,77-5,63 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 4H), 3,23-3,11 (m, 4H), 2,39-2,22 (m, 2H).

Пример 20. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]-2-фторбензамид (рацемат).

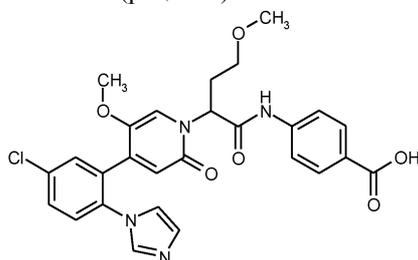


28,5 мг (чистота 95%, 0,059 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат) и 13,7 мг (0,089 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 20,8 мг (63% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 556$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,70 (br, s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,85-7,74 (m, 3H), 7,71-7,58 (m, 2H), 7,57-7,45 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,72-5,53 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 4H), 3,22-3,07 (m, 4H), 2,39-2,24 (m, 2H).

Пример 21. 4-{[2-{4-[5-Хлор-2-(1Н-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноил]амино]бензойная кислота (рацемат).

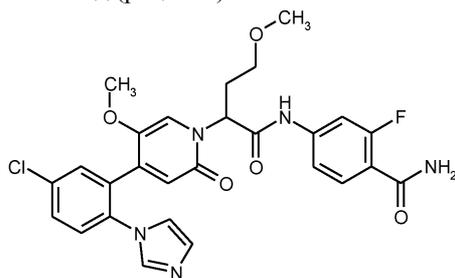


33,3 мг (0,056 ммоль) трет-бутил 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(1Н-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензоата (рацемат) были введены в реакцию с 1 мл раствора хлороводорода в диоксане (4М) согласно общему способу 6. Выход: 13,3 мг (44% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 537$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,73 (br, s, 1H), 10,64 (br, s, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,69-7,59 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,73-5,63 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 4H), 2,39-2,26 (m, 2H).

Пример 22. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(1Н-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]-2-фторбензамид (рацемат).

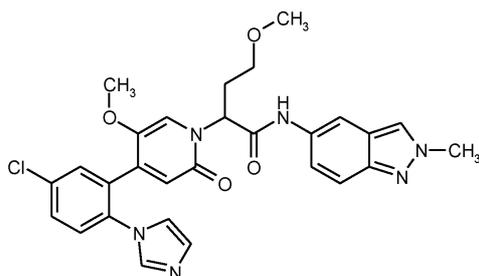


41,0 мг (чистота 90%, 0,081 ммоль) гидрохлорида 2-{4-[5-хлор-2-(1Н-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 19,4 мг (0,122 ммоль) 4-амино-2-фторбензамид в 0,67 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 27 мг (60% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 554$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,69 (br, s, 1H), 7,72-7,59 (m, 5H), 7,58-7,46 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,69-5,57 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H).

Пример 23. 2-{4-[5-Хлор-2-(1Н-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метокси-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

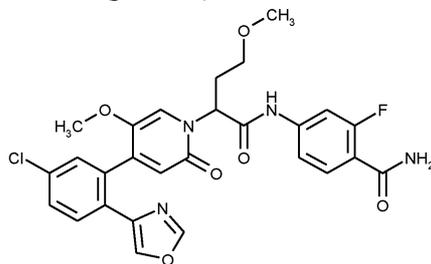


41,0 мг (чистота 90%, 0,081 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1Н-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат) и 20,1 мг (чистота 89%, 0,122 ммоль) 2-метил-2Н-индазол-5-амин в 0,67 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 20 мг (44% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 547$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,30 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 7,74 (br, s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,79-5,63 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,35-3,11 (m, 5H), 2,39-2,21 (m, 2H).

Пример 24. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]-2-фторбензамид (рацемат).

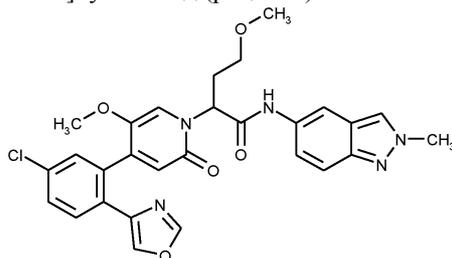


45,0 мг (чистота 64%, 0,069 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 16,4 мг (0,103 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида в 0,65 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 22 мг (57% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,73 (br, s, 1H), 8,38-8,44 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,63-7,72 (m, 3H), 7,59 (dd, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,71 (br, s, 1H), 3,41 (s, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,35-2,44 (m, 2H).

Пример 25. 2-{4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метокси-N-[2-(метил-2Н-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

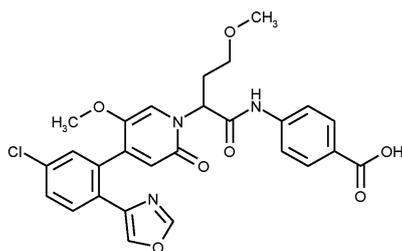


45,0 мг (чистота 64%, 0,069 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 17,1 мг (чистота 89%, 0,122 ммоль) 2-метил-2Н-индазол-5-амин в 0,57 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 18 мг (48% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 548$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,32 (br, s, 1H), 8,39-8,43 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11-8,15 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,73-5,82 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,38-3,45 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,34-2,43 (m, 2H).

Пример 26. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

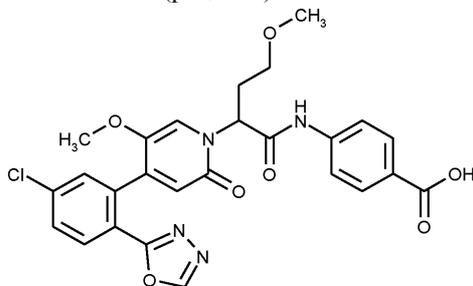


Раствор 26,0 мг (0,047 ммоль) метил 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(1,3-оксазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензоата (рацемат) в 1,2 мл тетрагидрофуран/вода (смесь в соотношении 3:1) перемешивали в присутствии 4,0 мг (0,094 ммоль) моногидрата гидроксида лития при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем кислотность смеси была доведена до pH 7 водным раствором соляной кислоты (1N) и тетрагидрофуран удален при пониженном давлении. Водный остаток разбавляют ацетонитрилом и очищают способом препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Reprosil C18, градиент 0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил). Выход: 14 мг (53% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 538$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,75 (br, s, 1H), 10,67 (br, s, 1H), 8,39-8,43 (m, 1H), 7,86-7,94 (m, 3H), 7,76 (d, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,75 (br, s, 1H), 3,39-3,44 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,36-2,44 (m, 2H).

Пример 27. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

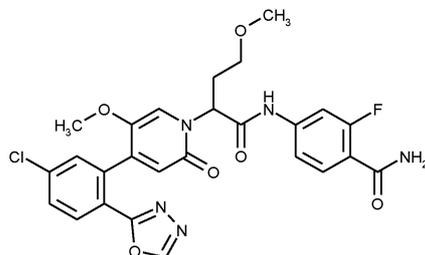


Раствор 38,0 мг (0,069 ммоль) метил 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензоата (рацемат) в 1,8 мл смеси тетрагидрофуран/вода (3:1) перемешивали в присутствии 5,8 мг (0,138 ммоль) моногидрата гидроксида лития в течение 10 ч при комнатной температуре. Затем pH доводили до 7 с помощью водного раствора соляной кислоты (1N) и продукт очищали способом препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Reprosil C18, градиент 0,1% муравьиной кислоты/ацетонитрил). Выход: 10 мг (27% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,44$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 539$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,75 (br, s, 1H), 10,71 (br, s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,72-7,79 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,75 (br, s, 1H), 3,34 (s, 4H), 3,23 (s, 4H), 2,33-2,43 (m, 2H).

Пример 28. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]-2-фторбензамид (рацемат).



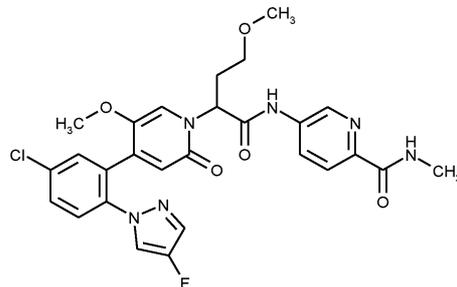
30,0 мг (чистота 86%, 0,061 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 14,6 мг (0,092 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида в 1,00 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Без дальнейшего выделения продукта реакции реакционная смесь отделялась способом препаративной обращенно-фазовой хроматографии (Reprosil C18, градиент 0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил). Сырой продукт, полученный таким образом, затем был очищен флэш-хроматографией с нормальными фазами (патрон с силикагелем, градиентом дихлорметан/метанол). Выход: 15 мг (44% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 556$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,77 (br, s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H),

7,63-7,72 (m, 3H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,71 (br, s, 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,34-2,42 (m, 2H).

Пример 29. 5-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (рацемат).

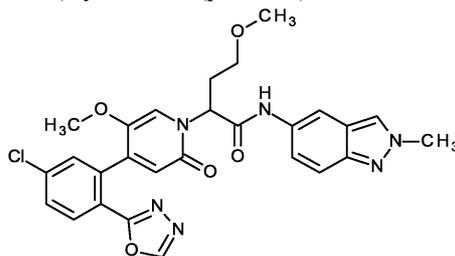


5,0 мг (0,011 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 2,6 мг (0,017 ммоль) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамид в 0,50 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Без дальнейшего выделения продукта реакции реакционная смесь отделялась способом препаративной обращенно-фазовой хроматографии (Reprosil C18, градиент 0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил). Выход: 3,9 мг (61% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 569$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,85 (br, s, 1H), 8,64-8,68 (m, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,85-7,91 (m, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,70 (br, s, 1H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,02 (d, 3H), 2,59-2,67 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H).

Пример 30. 2-{4-[5-Хлор-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метокси-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

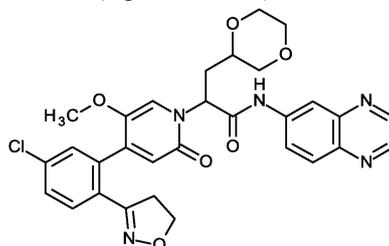


30 мг (чистота 86%, 0,061 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 15 мг (чистота 89%, 0,092 ммоль) 2-метил-2H-индазол-5-амина в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 13 мг (39% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 549$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,37 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,82-5,73 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,40-3,33 (m, 5H), 3,24 (s, 3H), 2,43-2,28 (m, 2H).

Пример 31. N-(хиноксалин-6-ил)-2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-(1,4-диоксан-2-ил)пропанамид (смесь диастереомеров).



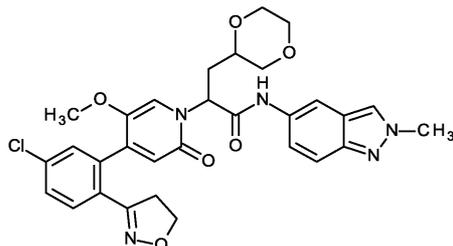
32,9 мг (чистота 85%, 0,060 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-(1,4-диоксан-2-ил)пропановой кислоты (смесь диастереомеров) и 13 мг (0,091 ммоль) хиноксалин-6-амина в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 26 мг (72% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,53/1,57$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 590/590$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,96-10,83 (m, 1H), 8,91-8,88 (m, 1H), 8,85-8,82 (m, 1H), 8,56-8,51 (m, 1H), 8,09-7,99 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 6,40-6,37 (m, 1H), 5,87-5,71 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,79-3,54 (m, 7H), 3,54-3,34 (m, 4H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,39-2,27

(m, 1H), 2,23-2,08 (m, 1H), несколько сигналов под пиком воды.

Пример 32. 2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-(1,4-диоксан-2-ил)-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пропанамид (смесь диастереомеров).

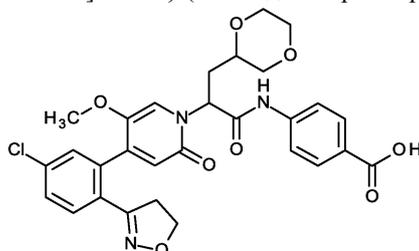


50 мг (чистота 85%, 0,092 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-(1,4-диоксан-2-ил)пропановой кислоты (смесь диастереомеров) и 20 мг (0,138 ммоль) 2-метил-2H-индазол-5-амина в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему методу 5. Выход: 45 мг (83% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,49/1,52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 592/592$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,40-10,28 (m, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 7,67-7,52 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,40-7,28 (m, 2H), 6,38-6,34 (m, 1H), 5,84-5,70 (m, 1H), 4,34-4,21 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,80-3,39 (m, 10H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 1H).

Пример 33. 4-{[2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-(1,4-диоксан-2-ил)пропаноил]амино} (смесь диастереомеров).

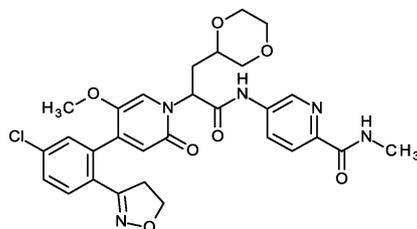


Раствор 55,0 мг (92,3 мкмоль) метил 4-{[2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-(2R)-1,4-диоксан-2-ил]пропаноил}амино}бензоата (рацемат) в 4 мл смеси тетрагидрофуран/вода (3:1) перемешивали в присутствии 7,7 мг (185 мкмоль) моногидрата гидроксида лития при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем кислотность смеси была доведена до pH 7 водным раствором соляной кислоты (1N) и тетрагидрофуран удален при пониженном давлении. Водный остаток разбавляют ацетонитрилом и очищают способом препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Reprosil C18, градиент 0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил). Выход: 37 мг (69% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,51/1,54$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 582/582$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,76 (br s, 1H), 10,75-10,60 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,34-7,30 (2xs, 1H), 6,39-6,34 (2xs, 1H), 5,82-5,66 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 2H), 3,78-3,39 (m, 10H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,33-2,05 (m, 2H).

Пример 34. 5-{[2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-(1,4-диоксан-2-ил)пропаноил]амино}-N-метилпиридин-2-карбоксамид (смесь диастереомеров).

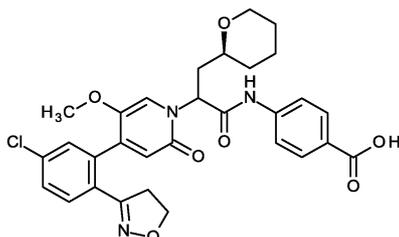


50 мг (чистота 85%, 0,092 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-(1,4-диоксан-2-ил)пропановой кислоты (смесь диастереомеров) и 21 мг (0,138 ммоль, 1,5 экв.) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамид в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 46 мг (85% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,46/1,49$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 596/596$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,90-10,72 (m, 1H), 8,88-8,84 (m, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,24-8,18 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,39-6,36 (m, 1H), 5,83-5,61 (m, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 3,79-3,40 (m, 10H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,80 (d, 3H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 1H).

Пример 35. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопирдин-1(2Н)-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноил)амино]бензойная кислота (смесь диастереомеров).

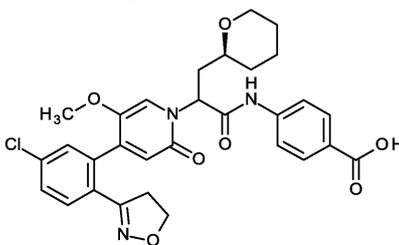


120 мг (260 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопирдин-1(2Н)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропановой кислоты (смесь диастереомеров) и 37,5 мг (273 мкмоль) 4-аминобензойной кислоты в 1,4 мл пиридина были введены в реакцию в соответствии с общим способом 5. Выход: 79 мг (52% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 580$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,74 (br s, 1H), 10,74-10,51 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,34 und 7,29 (2xs, 1H), 6,36 und 6,34 (2xs, 1H), 5,83-5,60 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 3H), 3,27-3,02 (m, 4H), 2,37-2,09 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,47-1,35 (m, 3H), 1,32-1,18 (m, 1H).

Пример 36. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопирдин-1(2Н)-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноил)амино]бензойная кислота (диастереомер 1).



Разделением на диастереомеры 97 мг 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1, 2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопирдин-1(2Н)-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноил)амино]бензойной кислоты (смесь диастереомеров) получено 23 мг диастереомера 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 6,3$  мин) и 35 мг заявленного соединения пример 36 (диастереомер 1): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2,5$  мин. Данный продукт был очищен способом препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (Reposil C18, градиент 0,1%-ная муравьиная кислота/ацетонитрил), 15 мг, 100% ee.

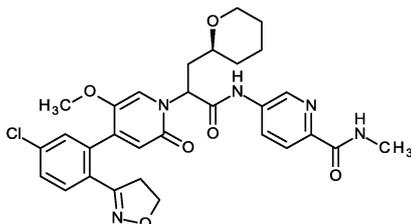
Разделительный способ: колонка: Chiralpak AS-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AS SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 2]:  $R_t = 2,95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 580$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,70 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,79 (t, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 3H), 1,32-1,21 (m, 1H).

Пример 37. 5-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопирдин-1(2Н)-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноил)амино]-N-метилпирдин-2-карбоксамид (смесь диастереомеров).

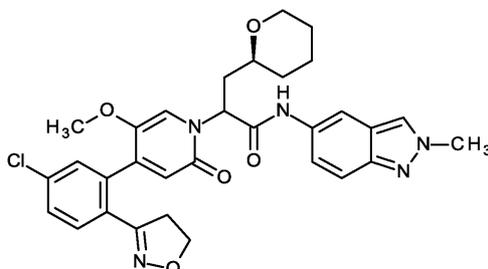


40 мг (0,087 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопирдин-1(2Н)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропановой кислоты (смесь диастереомеров) и 20 мг (0,130 ммоль) 5-амино-N-метилпирдин-2-карбоксамид в 0,77 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 38 мг (74% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 594$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,90-10,55 (m, 1H), 8,89-8,85 (m, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,25-8,18 (m, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,33 und 7,28 (2xs, 1H), 6,37 und 6,35 (2xs, 1H), 5,82-5,55 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,57 (2xs, 3H), 3,28-3,00 (m, 4H), 2,80 (d, 3H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,24-2,09 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,68-1,49 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 3H), 1,32-1,19 (m, 1H).

Пример 38. 2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропанамид (смесь диастереомеров).

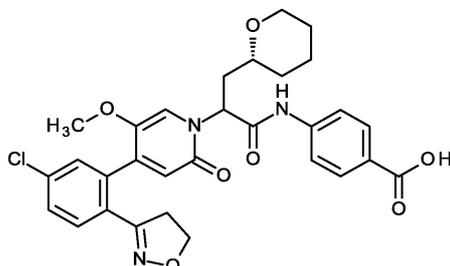


40 мг (0,087 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропановой кислоты (смесь диастереомеров) и 19,5 мг (0,130 ммоль) 2-метил-2H-индазол-5-амина в 0,77 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 36 мг (70% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 590$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,36 und 10,26 (2xs, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 7,67-7,51 (m, 3H), 7,45-7,30 (m, 3H), 6,37-6,33 (m, 1H), 5,86-5,63 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 4,13 und 4,12 (2xs, 3H), 3,95-3,78 (m, 1H), 3,57 (2xs, 3H), 3,30-3,03 (m, 4H), 2,34-2,03 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,49-1,34 (m, 3H), 1,32-1,17 (m, 1H).

Пример 39. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино]бензойная кислота (смесь диастереомеров).

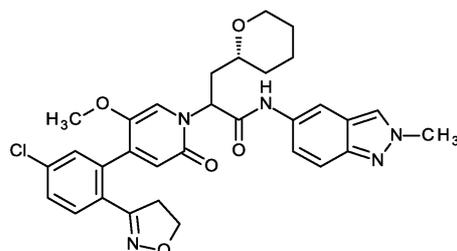


Раствор 96,0 мг (162 мкмоль) метил 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино]бензоат (смесь диастереомеров) в 2,9 мл смеси тетрагидрофуран/вода (3:1) перемешивали в присутствии 970 мкл (0,50M, 480 мкмоль) раствора моногидрата гидроксида лития при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем кислотность смеси была доведена до pH 7 водным раствором соляной кислоты (1N) и тетрагидрофуран удален при пониженном давлении. Водный остаток разбавляли ацетонитрилом и очищали способом препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Reprosil C18, градиент 0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил). Выход: 73 мг (78% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 2]:  $R_t = 2,95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 580$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,73 (br s, 1H), 10,74-10,50 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,34 und 7,29 (2xs, 1H), 6,36 und 6,34 (2xs, 1H), 5,83-5,58 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 3,91-3,76 (m, 1H), 3,57 (2xs, 3H), 3,28-3,03 (m, 4H), 2,37-2,08 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,67-1,49 (m, 1H), 1,47-1,36 (m, 3H), 1,35-1,19 (m, 1H).

Пример 40. 2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропанамид (смесь диастереомеров).

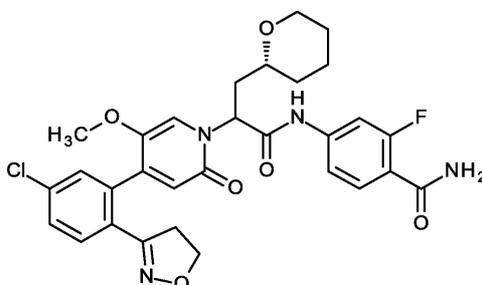


50 мг (0,108 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропановой кислоты (смесь диастереомеров) и 24 мг (0,163 ммоль) 2-метил-2H-индазол-5-амин в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 40 мг (62% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 590$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,36 und 10,25 (2xs, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 7,67-7,51 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 6,36 und 6,34 (2xs, 1H), 5,86-5,64 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 4,13 (2xs, 3H), 3,91-3,78 (m, 1H), 3,57 (2xs, 3H), 3,28-3,03 (m, 4H), 2,34-2,06 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,32-1,18 (m, 1H).

Пример 41. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино]-2-фторбензамид (смесь диастереомеров).

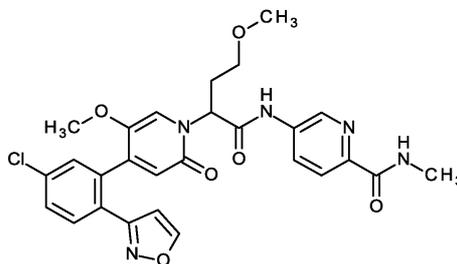


50 мг (0,108 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропановой кислоты (смесь диастереомеров) и 26 мг (0,163 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 37 мг (58% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 2]:  $R_t = 2,83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 597$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,82-10,51 (m, 1H), 7,71-7,62 (m, 3H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,33 und 7,27 (2xs, 1H), 6,36 und 6,34 (2xs, 1H), 5,79-5,53 (m, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,57 (2xs, 3H), 3,27-3,01 (m, 4H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,22-2,07 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,48-1,35 (m, 3H), 1,32-1,18 (m, 1H).

Пример 42. 5-[(2-{4-[5-Хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (рацемат).

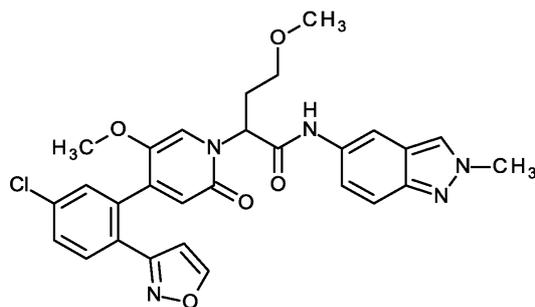


35 мг (0,084 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 19 мг (0,125 ммоль) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамид в 0,74 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 35 мг (76% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,80 (br s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,70 (br s, 1H), 3,40-3,33 (m, 4H), 3,26-3,20 (m, 4H), 2,80 (d, 3H), 2,47-2,33 (m, 2H).

Пример 43. 2-{4-[5-Хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метокси-N-1-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

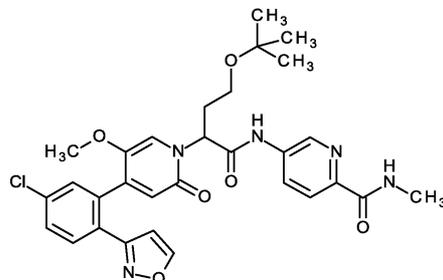


35 мг (0,084 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 19 мг (0,125 ммоль) 2-метил-2H-индазол-5-амина в 0,74 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 31 мг (68% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 548$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,33 (br s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,76 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,28-3,20 (m, 4H), 2,42-2,28 (m, 2H).

Пример 44. 5-{(4-трет-Бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноил)амино}-N-метилпиридин-2-карбоксамид (рацемат).

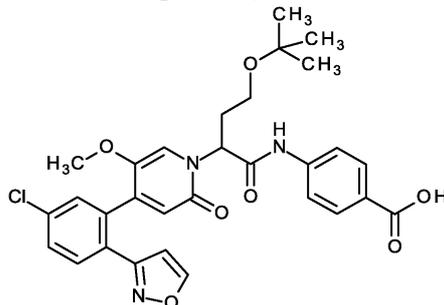


25 мг (0,054 ммоль) 4-трет-бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 12,5 мг (0,081 ммоль) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамид в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 31 мг (96% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 594$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,81 (br s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,74 (br s, 1H), 3,42-3,34 (m, 4H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,80 (d, 3H), 2,42-2,29 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

Пример 45. 4-{(4-трет-Бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноил)амино}бензойная кислота (рацемат).



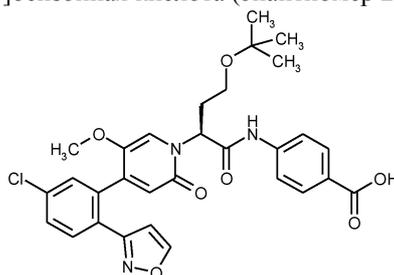
Раствор 107 мг (180 мкмоль) метил 4-{[4-трет-бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноил]амино}бензоат (рацемат) в 3,2 мл смеси тетрагидрофуран/вода (3:1) перемешивали в присутствии 1,1 мл (0,50M, 540 мкмоль) раствора гидроксида лития при комнатной температуре в течение 20 ч и при температуре 40°C в течение 3 ч. Затем кислотность смеси была доведена до pH 7 водным раствором соляной кислоты (1N) и тетрагидрофуран удален при пониженном давлении. Водный остаток разбавляли ацетонитрилом и очищали способ препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Reposil C18, градиент 0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил). Выход: 82 мг (76% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 580$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,73 (br s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,79-7,72 (m, 3H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,79-5,69 (m, 1H), 3,40-

3,34 (m, 4H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,47-2,27 (m, 2H), 1,08-0,97 (m, 9H).

Пример 46. 4-[[[(2S)-4-трет-Бутокси-2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил} бутаноил)амино]бензойная кислота (энантиомер 2).

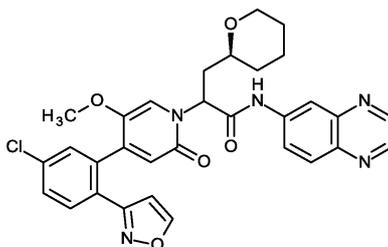


Разделением на энантиомеры 91 мг 4-[(4-трет-бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил} бутаноил)амино]бензойной кислоты (рацемат) было получено 36 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 5,6$  мин) и 30 мг заявленного соединения пример 46 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 19,3$  мин; 100% ee, чистота 96%.

Разделительный способ: колонка: Chiralpak AD-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 80%/этанол 20%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 1000 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AD-H SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 60% диоксид углерода, 40% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Пример 47. N-(хиноксалин-6-ил)-2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропанамид (смесь диастереомеров).

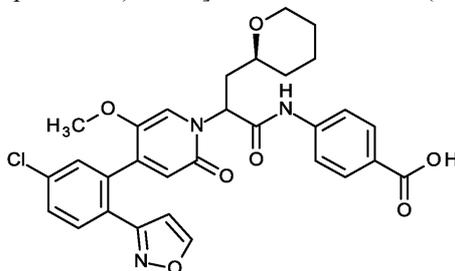


40 мг (0,087 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропановой кислоты (смесь диастереомеров) и 19 мг (0,131 ммоль) хиноксалин-6-амин в 0,77 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 35 мг (68% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,01/1,03$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 586/586$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,91 und 10,81 (2xs, 1H), 8,94-8,87 (m, 2H), 8,85-8,82 (m, 1H), 8,56-8,51 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,09-7,99 (m, 2H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,34 und 7,29 (2xs, 1H), 6,56-6,53 (m, 1H), 6,40-6,38 (m, 1H), 5,92-5,63 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,28-3,03 (m, 2H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,52-1,38 (m, 3H), 1,32-1,22 (m, 1H).

Пример 48. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропанойл)амино]бензойная кислота (смесь диастереомеров).



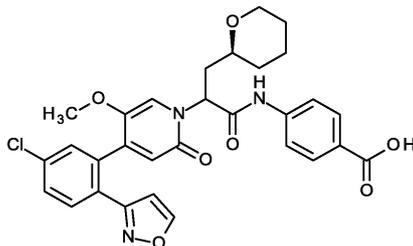
110 мг (240 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропановой кислоты (смесь диастереомеров) и 34,5 мг (252 мкмоль) 4-аминобензойной кислоты в 1,33 мл пиридина были введены в реакцию в соответствии с общим способом 5. Выход: 104 мг (75% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 578$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,74 (br s, 1H), 10,69 und 10,59 (2x s, 1H), 8,94-8,89 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,78-7,72 (m, 3H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,29 und 7,24 (2xs, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 6,38-6,35 (m, 1H), 5,83-5,59 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,23-3,00 (m, 2H), 2,37-

2,09 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 3H), 1,33-1,18 (m, 1H).

Пример 49. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино]бензойная кислота (диастереомер 1).



Разделением на диастереомеры 100 мг 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино]бензойной кислоты (смесь диастереомеров) получено 47 мг диастереомера 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 9,0$  мин) и 30 мг заявленного соединения пример 49 (диастереомер 1): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 3,6$  мин; 100% ee.

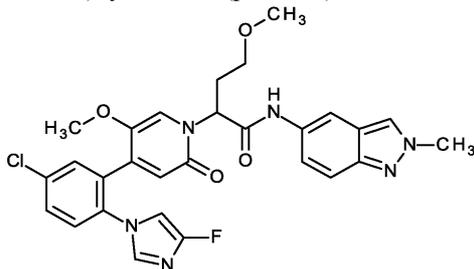
Разделительный способ: колонка: Chiralpak AS-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 80%/этанол 20%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 90 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AS-H SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 80% диоксид углерода, 20% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 578$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,79-7,71 (m, 3H), 7,64 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,83-5,75 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,49-1,34 (m, 3H), 1,32-1,19 (m, 1H).

Пример 50. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-фтор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метокси-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

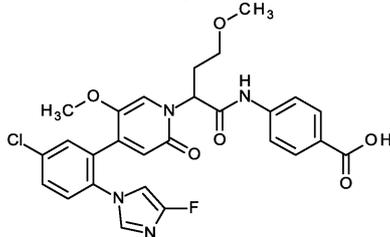


41,0 мг (94,1 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-фтор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 20,8 мг (141 мкмоль) 2-метил-2H-индазол-5-амин в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 44 мг (82% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 565$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,29 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,78-5,63 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,22-3,11 (m, 4H), 2,39-2,27 (m, 2H), один сигнал протона под водой.

Пример 51. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4-фтор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).



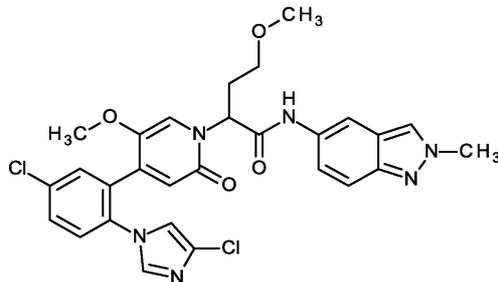
41,0 мг (94,1 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-фтор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 13,5 мг (99 мкмоль) 4-аминобензойной кислоты в 0,5 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 39 мг (76% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,63 (br s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,76-5,61 (m, 1H), 3,41 (s,

3H), 3,21-3,08 (m, 4H), 2,40-2,29 (m, 2H).

Пример 52. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метокси-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

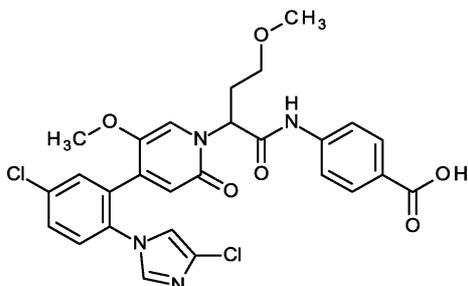


40,0 мг (чистота 92%, 75,3 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорида (рацемат) и 16,6 мг (113 мкмоль) 2-метил-2H-индазол-5-амина в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 37 мг (чистота 92%, 78% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 581$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,29 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 2H).

Пример 53. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

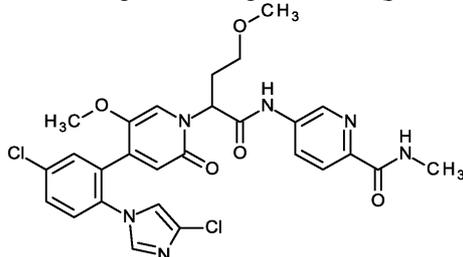


41,0 мг (чистота 92%, 75 мкмоль) гидрохлорид 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 10,8 мг (79 мкмоль) 4-аминобензойной кислоты в 0,5 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 28 мг (чистота 90%, 58% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 585$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,62 (br s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,74-7,67 (m, 3H), 7,64 (dd, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,68 (br s, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,39-2,29 (m, 2H).

Пример 54. 5-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (рацемат).

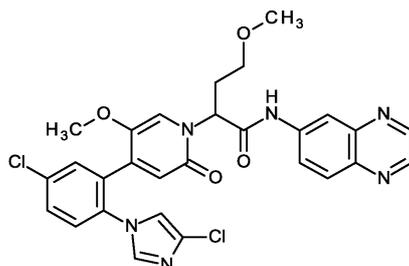


40,0 мг (чистота 92%, 75,3 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорида (рацемат) и 17,4 мг (113 мкмоль) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамид в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 41 мг (чистота 90%, 83% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 585$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,76 (br s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,66 (br s, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,11 (dt, 1H), 2,80 (d, 3H), 2,42-2,34 (m, 2H).

Пример 55. N-(хиноксалин-6-ил)-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутанамид (рацемат).

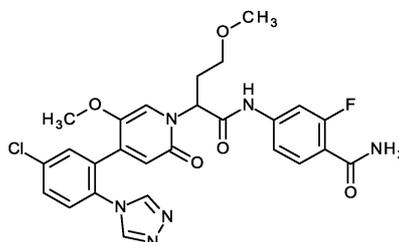


40,0 мг (чистота 92%, 75,3 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат) и 16,4 мг (113 мкмоль) хиноксалин-6-амин в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 41 мг (чистота 93%, 87% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,60$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 579$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,85 (br s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,74 (br s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 2H).

Пример 56. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]-2-фторбензамид (рацемат).

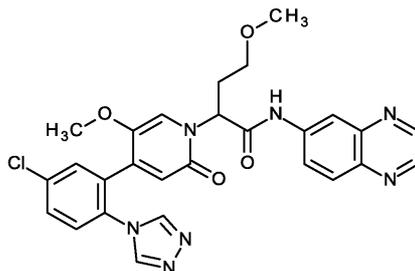


63,0 мг (чистота 70%, 97 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорида (рацемат) и 23,1 мг (145 мкмоль) 4-амино-2-фторбензамида в 0,8 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 22 мг (41% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,69 (br s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,71-7,60 (m, 4H), 7,52 (br d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H).

Пример 57. N-(хиноксалин-6-ил)-2-{4-[5-хлор-2-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутанамид (рацемат).

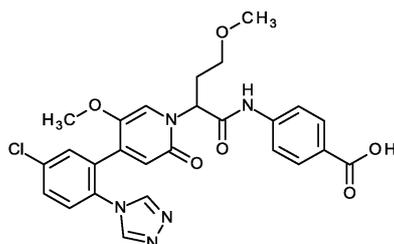


63,0 мг (чистота 70%, 97 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорида (рацемат) и 21,1 мг (145 мкмоль) хиноксалин-6-амина в 0,8 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 39 мг (74% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 546$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,85 (br s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 3,41-3,33 (m, 4H), 3,23-3,13 (m, 4H), 2,46-2,31 (m, 2H).

Пример 58. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноил)амино] бензойная кислота (рацемат).

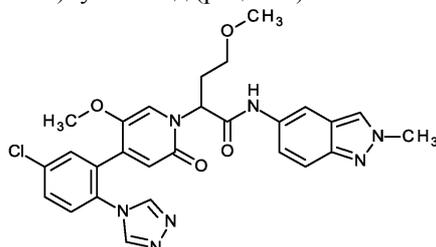


63,0 мг (чистота 70%, 97 мкмоль) гидрохлорид 2-{4-[5-хлор-2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 13,9 мг (102 мкмоль) 4-аминобензойной кислоты в 0,54 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 32 мг (61% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 538$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,74 (br s, 1H), 10,63 (br s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,75-7,70 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,67 (br s, 1H), 3,35 (m, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 2H).

Пример 59. 2-{4-[5-Хлор-2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метокси-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

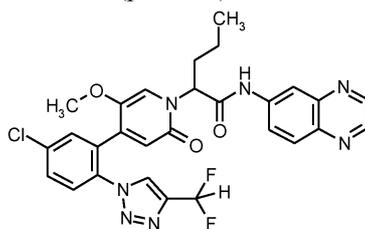


63,0 мг (чистота 70%, 97 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорида (рацемат) и 21,8 мг (145 мкмоль) 2-метил-2H-индазол-5-амин в 0,8 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 37 мг (70% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 548$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,29 (br s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 2H).

Пример 60. N-(хиноксалин-6-ил)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пентанамид (рацемат).

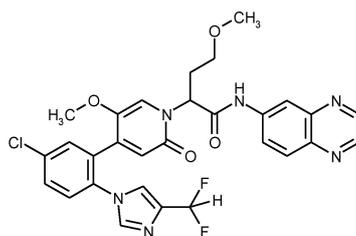


116 мг (чистота 81%, 207 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]валерьяновой кислоты (рацемат) и 45,0 мг (310 мкмоль) хиноксалин-6-амин в 2 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 100 мг (84% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 580$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,37-7,07 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,72 (br dd, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,17-2,02 (m, 2H), 1,31-1,12 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Пример 61. N-(хиноксалин-6-ил)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутанамид (рацемат).

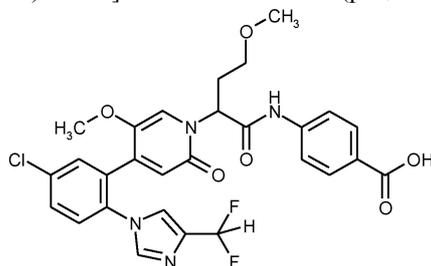


35,0 мг (чистота 90%, 62,5 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат) и 13,6 мг (93,7 мкмоль) хиноксалин-6-амина в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 30 мг (80% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 595$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,84 (br s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 3,38-3,32 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 2H).

Пример 62. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4-дифторметил)-1Н-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

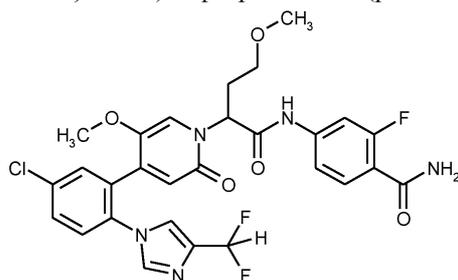


35,0 мг (чистота 90%, 62,5 мкмоль) гидрохлорида 2-{4-[5-хлор-2-(4-дифторметил)-1Н-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 9,0 мг (65,6 мкмоль) 4-аминобензойной кислоты в 0,5 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 26 мг (70% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 587$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,74 (br s, 1H), 10,62 (br s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,76-7,67 (m, 3H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,53 (br s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,67 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H). 1H сигнал под водой.

Пример 63. 4-({2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутаноил)амино)-2-фторбензамид (рацемат).

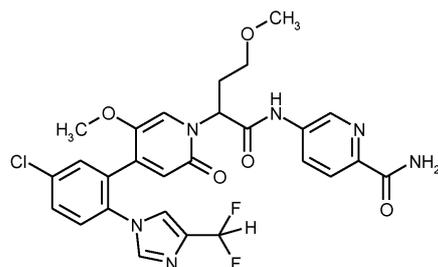


35,0 мг (чистота 90%, 62,5 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорид (рацемат) и 14,9 мг (93,7 мкмоль) 4-амино-2-фторбензамида в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 30 мг (76% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 604$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,69 (br s, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 4H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 2H).

Пример 64. 5-({2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутаноил)амино)пиридин-2-карбоксамид (рацемат).

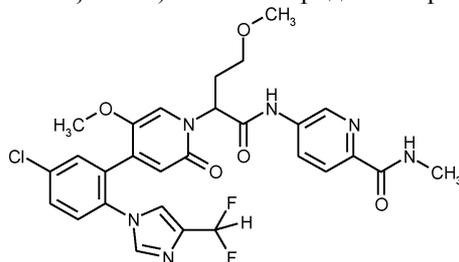


35,0 мг (чистота 90%, 62,5 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорида (рацемат) и 13,5 мг (93,7 мкмоль) 5-аминопиридин-2-карбоксамида в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 31 мг (81% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,39$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 587$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,77 (brs, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 2H).

Пример 65. 5-({2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутаноил}амино)-N-метилпиридин-2-карбоксаимид (рацемат).

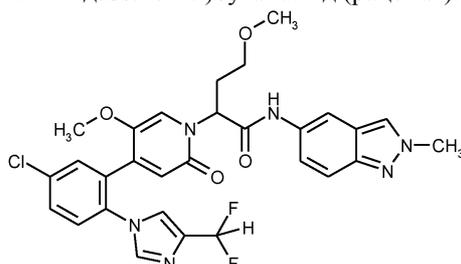


35,0 мг (чистота 90%, 62,5 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорида (рацемат) и 14,5 мг (93,7 мкмоль) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамида в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 31 мг (81% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,47$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 601$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,75 (br s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,80 (d, 3H), 2,42-2,29 (m, 2H), 1H сигнал под водой.

Пример 66. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метокси-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бутанаимид (рацемат).

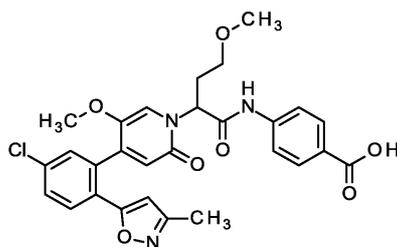


35,0 мг (чистота 90%, 62,5 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорида (рацемат) и 13,8 мг (93,7 мкмоль) 2-метил-2Н-индазол-5-амина в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 36 мг (97% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 597$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,28 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H).

Пример 67. 4-({2-[4-{5-Хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутаноил}амино)бензойная кислота (рацемат).

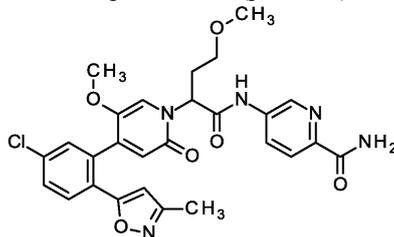


60 мг (0,11 ммоль) метил 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензоата (рацемат) были введены в реакцию согласно общему способу 2. Выход: 20 мг (33% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,20$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,82 (brs, 1H), 10,66 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,82-5,71 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Пример 68. 5-[(2-{4-[5-Хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]пиридин-2-карбоксамид (рацемат).

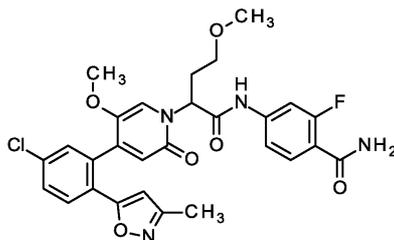


20 мг (0,046 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 10 мг (0,069 ммоль, 1,5 экв.) 5-аминопиридин-2-карбоксамиды были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 25 мг (95% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,13$  мин; MS (ESIneg):  $m/z = 550$  (M-H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,84 (brs, 1H), 8,89-8,85 (m, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,84-5,68 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 1H, partially hidden), 3,24 (s, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Пример 69. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]-2-фторбензамид (рацемат).

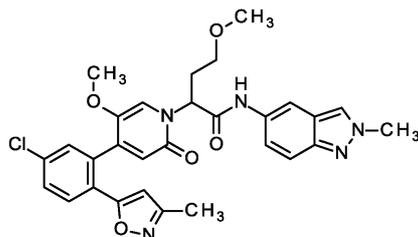


20 мг (0,046 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 11 мг (0,069 ммоль, 1,5 экв.) 4-амино-2-фторбензамиды были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 25 мг (95% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,17$  мин; MS (ESIneg):  $m/z = 567$  (M-H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,74 (brs, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,73-7,63 (m, 3H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,78-5,65 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 4H), 3,29-3,25 (m, 1H, partially hidden), 3,23 (s, 3H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

Пример 70. 2-{4-[5-Хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метокси-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

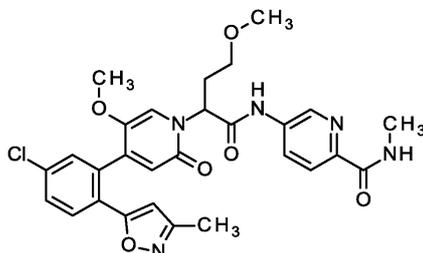


20 мг (0,046 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 10 мг (0,069 ммоль, 1,5 экв.) 2-метил-2H-индазол-5-амина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 24 мг (92% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,20$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 560$  (M-H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,33 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,84-5,74 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Пример 71. 5-[(2-{4-[5-Хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (рацемат).

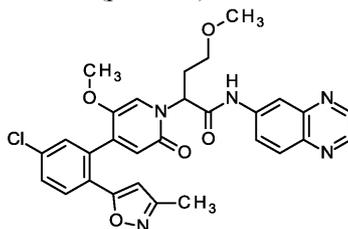


20 мг (46 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 11 мг (69 мкмоль, 1,5 экв.) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамиды были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 26 мг (99% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,63$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 566$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,81 (brs, 1H), 8,91-8,87 (m, 1H), 8,69-8,62 (m, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,83-5,67 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 4H), 3,29-3,25 (m, 1H, partially hidden), 3,24 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Пример 72. N-(хиноксалин-6-ил)-2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутанамид (рацемат).

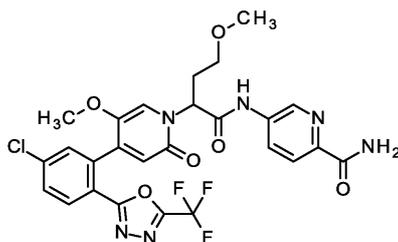


20 мг (46 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 10 мг (69 мкмоль, 1,5 экв.) хиноксалин-6-амина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 25 мг (93% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,72$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 560$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,90 (brs, 1H), 8,91-8,88 (m, 1H), 8,85-8,83 (m, 1H), 8,57-8,53 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,89-5,76 (m, 1H), 3,48-3,49 (m, 4H, частично скрыт), 3,25 (s, 3H), 2,49-2,42 (m, 2H, частично скрыт), 2,19 (s, 3H).

Пример 73. 5-((2-{4-[5-Хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино)пиридин-2-карбоксамид (рацемат).

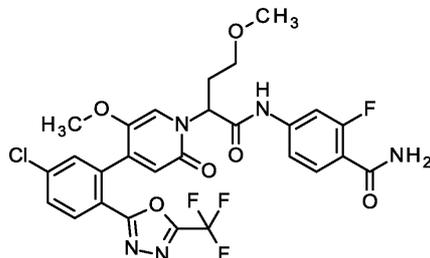


35 мг (0,072 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 15 мг (0,11 ммоль, 1,5 экв.) 5-аминопиридин-2-карбоксиамида были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 35 мг (80% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 607$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,98-10,74 (m, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,52 (brs, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,91-5,59 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H, частично скрыт), 3,35 (s, 3H, частично скрыт), 3,29-3,24 (m, 1H, частично скрыт), 3,23 (s, 3H), 2,46-2,27 (m, 2H).

Пример 74. 4-(2-[4-{5-Хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутаноил)амино)-2-фторбензамид (рацемат).

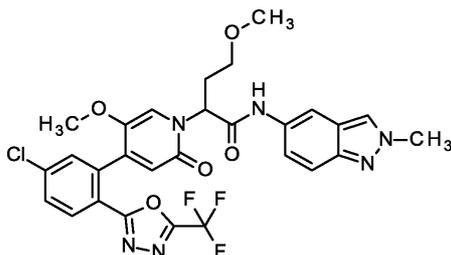


35 мг (0,072 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 17 мг (0,11 ммоль, 1,5 экв.) 4-амино-2-фторбензамид были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 18 мг (45% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 624$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,90-10,63 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,86-5,55 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H, частично скрыт), 3,35 (s, 3H, частично скрыт), 3,29-3,23 (m, 1H, частично скрыт), 3,22 (s, 3H), 2,42-2,34 (m, 2H).

Пример 75. 2-[4-{5-Хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метокси-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

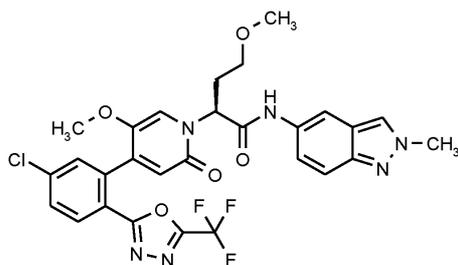


35 мг (0,072 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 16 мг (0,11 ммоль, 1,5 экв.) 2-метил-2Н-индазол-5-амина были введены в реакцию, согласно общему способу 5. Выход: 42 мг (95% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 617$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,45-10,28 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15-8,07 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,92-5,69 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,30-3,25 (m, 1H, частично скрыт), 3,23 (s, 3H), 2,42-2,34 (m, 2H), (s, 3H), 2,77 (d, 3H), 2,22-2,03 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Пример 76. (2S)-2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метокси-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бутанамид (энантиомер 2).



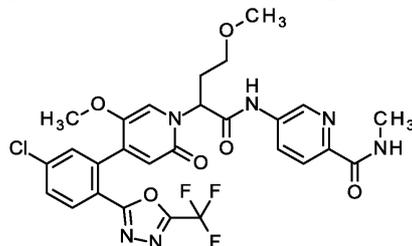
Разделением на энантиомеры 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метокси-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамида (35,0 мг, 72 мкмоль) (рацемат) было получено 12,3 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2,5$  мин) и 12,4 мг заявленного соединения пример 76 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 3,2$  мин; 95% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak IA SFC, 5 мкм 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Chiralpak IA SFC 3 мкм 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,28$  мин; MS (ESIneg):  $m/z = 615$  [M-H].

Пример 77. 5-(2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутанойл)амино)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (рацемат).

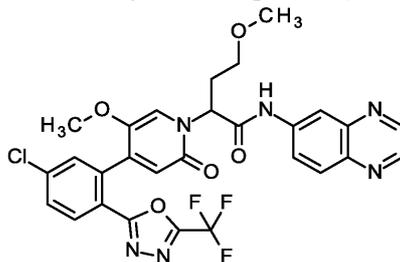


35 мг (72 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 16 мг (0,11 ммоль, 1,5 экв.) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамид были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 39 мг (82% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 621$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,99-10,72 (m, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,69-8,64 (m, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,90-5,60 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H, частично скрыт), 3,23 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,46-2,39 (m, 2H).

Пример 78. N-(хиноксалин-6-ил)-2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутанамид (рацемат).

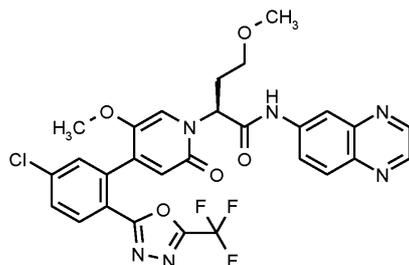


35 мг (72 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 16 мг (0,11 ммоль, 1,5 экв.) хиноксалин-6-амина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 42 мг (95% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 615$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,04-10,80 (m, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,57-8,53 (m, 1H), 8,13-8,05 (m, 2H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,59 (1H), 5,95-5,71 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H, частично скрыт), 3,38 (s, 3H, частично скрыт), 3,24 (s, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H, частично скрыт).

Пример 79. N-(хиноксалин-6-ил)-(2S)-2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутанамид (энантиомер 2).



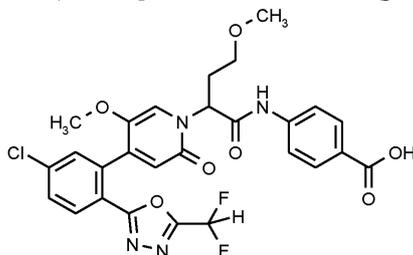
Разделением на энантиомеры N-(хиноксалин-6-ил)-2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутанамида (35,0 мг, 72 мкмоль) (рацемат) было получено 10,2 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 3,7$  мин) и 8,9 мг заявленного соединения пример 79 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 4,9$  мин; 99% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak OJ-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 90%/метанол 10%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Chiralpak OJ-H SFC 3 мкм 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 90% диоксида углерода, 10% метанола; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 615$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 80. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(5-дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метоксибутаноил]амино] бензойная кислота (рацемат).

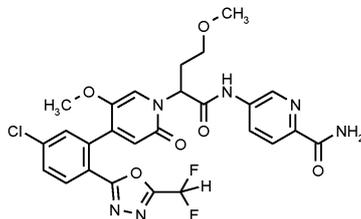


7 мг (0,011 ммоль) трет-бутил 4-[(2-{4-[5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил]амино]бензоата растворили в 0,3 мл дихлорметана и добавили 42 мкл (0,54 ммоль, 50,0 экв.) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь обрабатывали в ультразвуковой ванне в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в условиях пониженного давления и очищали способом колоночной хроматографии (250 мм × 20 мм, обращенная фаза, 38 мин, 10-100% ацетонитрил/вода, подкисленная 0,1% муравьиной кислотой, 25 мл/мин). Выход: 5 мг (76% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,67$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 589$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,82 (brs, 1H), 10,74 (brs, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,80-7,69 (m, 4H), 7,48 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,91-5,72 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H, частично скрыт), 3,34 (s, 3H, частично скрыт), 3,23 (s, 3H), 2,41-2,34 (m, 2H).

Пример 81. 5-[(2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил]амино]пиридин-2-карбоксамид (рацемат).

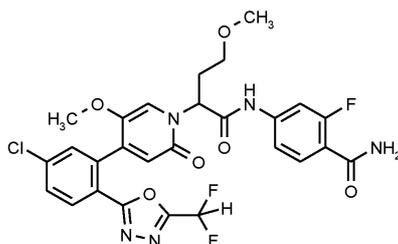


12 мг (0,026 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 5 мг (0,038 ммоль, 1,5 экв.) 5-аминопиридин-2-карбоксамиды были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 10 мг (66% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 589$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,93 (brs, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,90-5,61 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,34 (s, 3H, частично скрыт), 3,23 (s, 3H), 2,45-2,36 (m, 2H, частично скрыт).

Пример 82. 4-[(2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил]амино]-2-фторбензамид (рацемат).

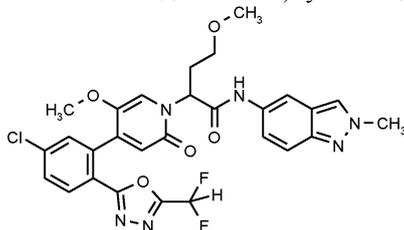


12 мг (0,026 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 6 мг (0,038 ммоль, 1,5 экв.) 4-амино-2-фторбензамида были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 10 мг (62% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 606$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,84 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72-7,64 (m, 3H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,50 (t, 1H, частично скрыт), 7,43 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,89-5,62 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H, частично скрыт), 3,34 (s, 3H, частично скрыт), 3,23 (s, 3H), 2,42-2,34 (m, 2H).

Пример 83. 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метокси-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

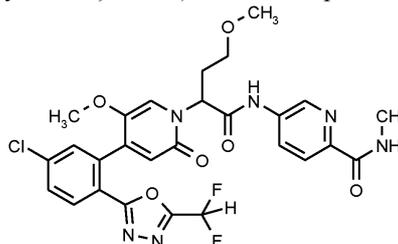


12 мг (0,026 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 6 мг (0,038 ммоль, 1,5 экв.) 2-метил-2H-индазол-5-амина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 11 мг (72% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 599$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,36 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (t, 1H, частично скрыт), 7,35 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,90-5,68 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,42-3,35 (m, 1H, частично скрыт), 3,34 (s, 3H, частично скрыт), 3,24 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 2H).

Пример 84. 5-(2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил)амино)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (рацемат).

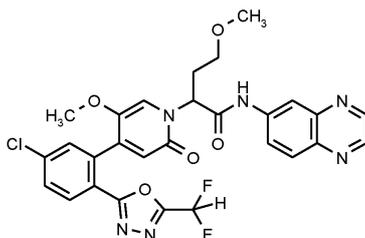


12 мг (26 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 6 мг (0,038 ммоль, 1,5 экв.) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамид были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 14 мг (91% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 603$  (M+H)<sup>+</sup>.

Чистота <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,84 (brs, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,69-8,62 (m, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,91-5,66 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H, частично скрыт), 3,34 (s, 3H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,45-2,36 (m, 2H).

Пример 85. N-(хиноксалин-6-ил)-2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутанамид (рацемат).

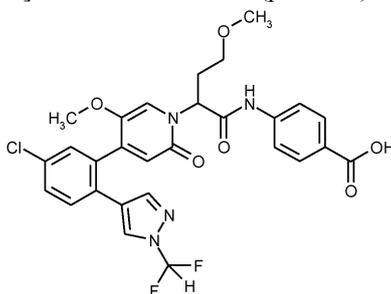


12 мг (26 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 6 мг (0,038 ммоль, 1,5 экв.) хиноксалин-6-амин были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 14 мг (92% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 597$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,97 (brs, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,11-8,05 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,99-5,75 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,46-2,39 (m, 2H).

Пример 86. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(1-дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метоксибутаноил)амино] бензойная кислота (рацемат).

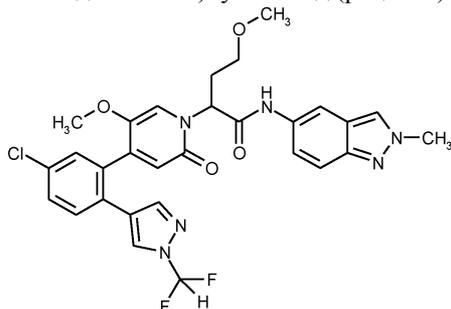


100 мг (0,214 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1-дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 32,2 мг (0,235 ммоль) 4-аминобензойной кислоты в 2,5 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 54 мг (42% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 587$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,72 (br, s, 1H), 10,73 (br, s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,79 (br, s, 1H), 3,38-3,27 (m, частично скрыт), 3,21 (s, 3H), 2,42-2,33 (m, 2H).

Пример 87. 2-[4-{5-Хлор-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метокси-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

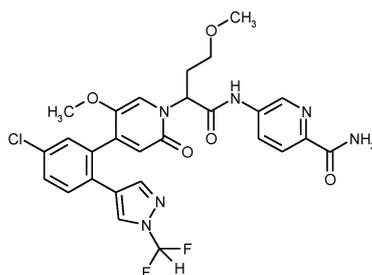


50,0 мг (0,107 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 26,5 мг (чистота 89%, 0,160 ммоль) 2-метил-2H-индазол-5-амин в 0,6 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 31 мг (48% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 597$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,35 (br, s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,89-7,73 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,80 (br, s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,45-3,31 (m, частично скрыт), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 2H).

Пример 88. 5-({2-[4-{5-Хлор-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил}амино)пиридин-2-карбоксамид (рацемат).

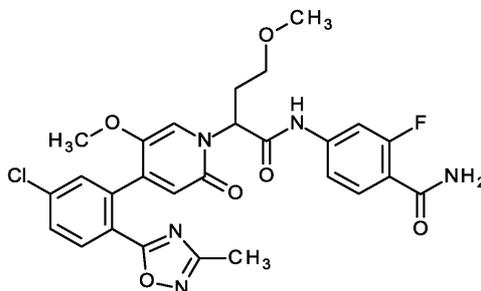


50,0 мг (0,107 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 22,7 мг (0,160 ммоль) 5-аминопиридин-2-карбоксамида в 0,6 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 26 мг (40% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 587$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,89 (br, s, 1H), 8,88-8,84 (m, 1H), 8,24-8,17 (m, 1H), 8,13-8,07 (m, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,93-7,72 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62-7,49 (m, 3H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,78 (br, s, 1H), 3,41-3,23 (m, частично скрыт), 3,22 (s, 3H), 2,45-2,34 (m, 2H).

Пример 89. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]-2-фторбензамид (рацемат).

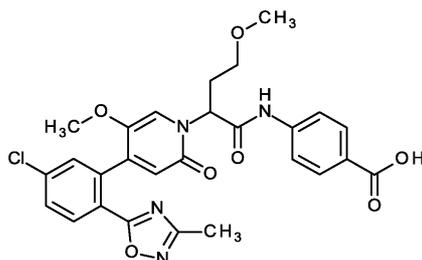


50,0 мг (115 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 26,6 мг (173 мкмоль) 4-амино-2-фторбензамида в 0,6 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 58 мг (87% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 570$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,87-10,70 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,72-7,63 (m, 3H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,78 (br, s, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, частично скрыт), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,34 (s, 3H).

Пример 90. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил) фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

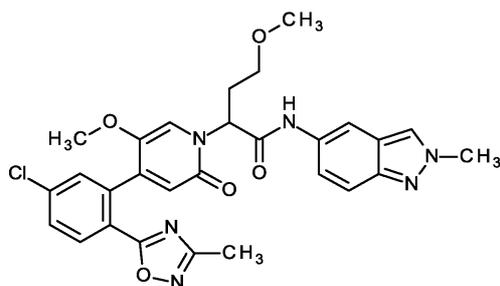


50,0 мг (115 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 17,4 мг (0,127 ммоль) 4-аминобензойной кислоты в 1,4 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 24 мг (37% от теоретического значения).

ЖХ/МС [метод 10]:  $R_t = 1,67$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 553$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,72 (br, s, 1H), 10,72 (br, s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,79-7,72 (m, 3H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,79 (br, s, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, частично скрыт), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

Пример 91. 2-{4-[5-Хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метокси-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

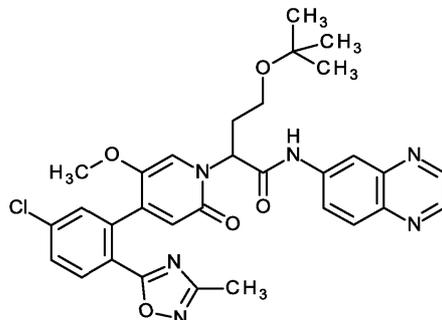


50,0 мг (0,12 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 28,6 мг (чистота 89%, 0,46 ммоль) 2-метил-2H-индазол-5-амина в 0,6 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 29 мг (44% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 563$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,36 (br, s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,81 (br, s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, частично скрыт), 2,41-2,28 (m, 5H).

Пример 92. 4-трет-Бутокси-N-(хиноксалин-6-ил)-2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутанамид (рацемат).

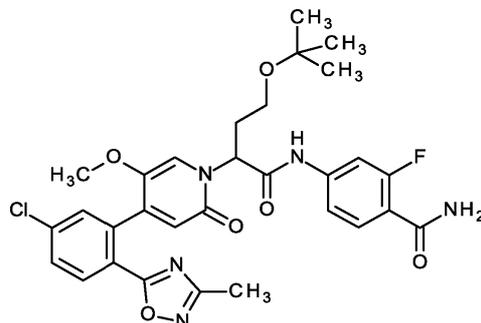


38,8 мг (81 мкмоль) 4-трет-бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 15,4 мг (106 мкмоль) хиноксалин-6-амина с 2,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 25 мг (52% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 603$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,94 (br, s, 1H), 8,91-8,81 (m, 1H), 8,59-8,53 (m, 1H), 8,10-8,00 (m, 3H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,64 (br, s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,88 (br, s, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,45-2,30 (m, 5H), 1,09 (s, 9H).

Пример 93. 4-[(4-трет-Бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноил)амино]-2-фторбензамид (рацемат).

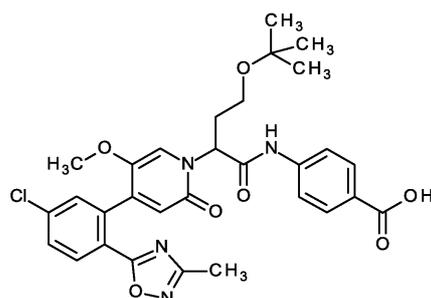


38,8 мг (81 мкмоль) 4-трет-бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 16,3 мг (106 мкмоль) 4-амино-2-фторбензамида с 2,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 23 мг (45% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 612$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,79 (br, s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,71-7,59 (m, 3H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,79 (br, s, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 5H), 1,08 (s, 9H).

Пример 94. 4-[(4-трет-Бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

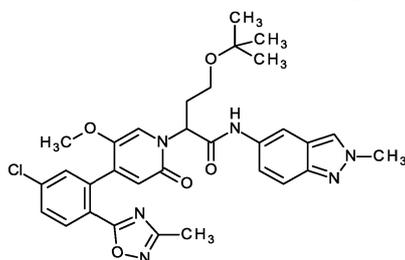


38,8 мг (81 мкмоль) 4-трет-бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 14,5 мг (106 мкмоль) 4-аминобензойной кислоты в 2,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 23 мг (47% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 595$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,74 (br, s, 1H), 10,71 (br, s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,63 (br, s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,82 (br, s, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, частично скрыт), 2,41-2,27 (m, 5H), 1,08 (s, 9H).

Пример 95. 4-трет-Бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

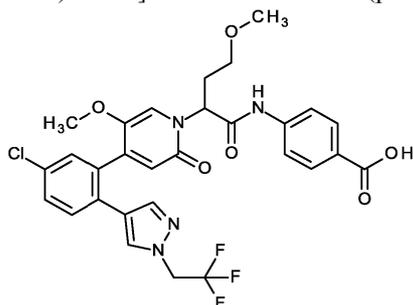


38,7 мг (81 мкмоль) 4-трет-бутоксид-2-{4-[5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 15,6 мг (106 мкмоль) 2-метил-2H-индазол-5-амин в 2,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 26 мг (49% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 605$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,34 (br, s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,63 (br, s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38-7,26 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,82 (br, s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, частично скрыт), 2,40-2,25 (m, 5H), 1,09 (s, 9H).

Пример 96. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

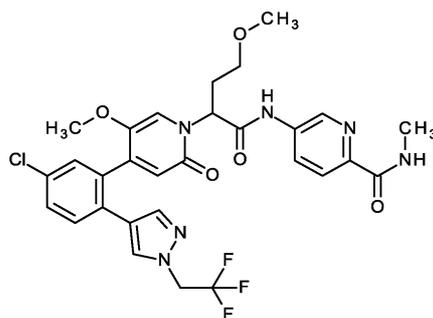


35,3 мг (0,07 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 10,7 мг (0,08 ммоль) 4-аминобензойной кислоты в 0,83 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 22 мг (50% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 619$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,76 (br, s, 1H), 10,71 (br, s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,69 (br, s, 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,76 (br, s, 1H), 5,05 (br, s, 2H), 3,41-3,25 (m, частично скрыт), 3,23 (s, 3H), 2,44-2,27 (m, 2H).

Пример 97. 5-(2-{4-[5-Хлор-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (рацемат).

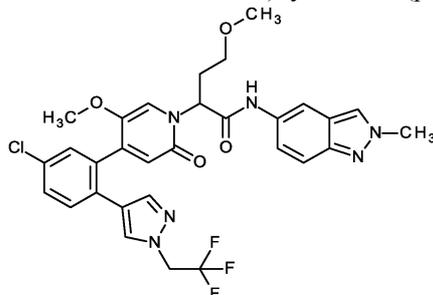


35,3 мг (0,07 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 16,0 мг (0,11 ммоль) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамид в 0,38 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 22 мг (48% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 633$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,97-10,65 (m, 1H), 8,89-8,85 (m, 1H), 8,68-8,61 (m, 1H), 8,24-8,17 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76-7,64 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 3H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,75 (br, s, 1H), 5,05 (br, s, 2H), 3,45-3,24 (m, частично скрыт), 3,23 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,46-2,28 (m, 2H).

Пример 98. 2-[4-{5-Хлор-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метокси-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

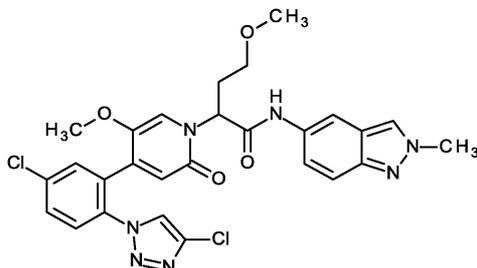


35,3 мг (0,07 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 17,5 мг (чистота 89%, 0,11 ммоль) 2-метил-2Н-индазол-5-амина в 0,38 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 13 мг (30% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 629$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,34 (br, s, 1H), 8,27-8,20 (m, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 7,69 (br, s, 1H), 7,61-7,46 (m, 4H), 7,39-7,26 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 5,79 (br, s, 1H), 5,05 (br, s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,43-3,25 (m, частично скрыт), 3,24 (s, 3H), 2,43-2,24 (m, 2H).

Пример 99. 2-[4-{5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метокси-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

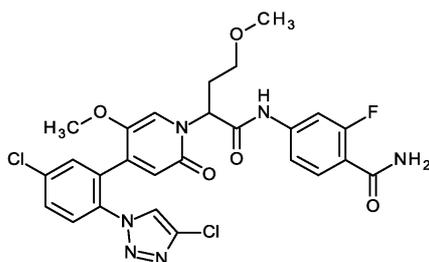


83,3 мг (чистота 81%, 0,15 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 36,9 мг (чистота 89%, 0,22 ммоль) 2-метил-2Н-индазол-5-амин в 0,80 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 34 мг (38% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 582$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,29 (br, s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,81-7,71 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,76-5,65 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,40-3,28 (m, частично скрыт), 3,21 (s, 3H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 2H).

Пример 100. 4-[(2-[4-{5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-4-метоксибутаноил)амино]-2-фторбензамид (рацемат).

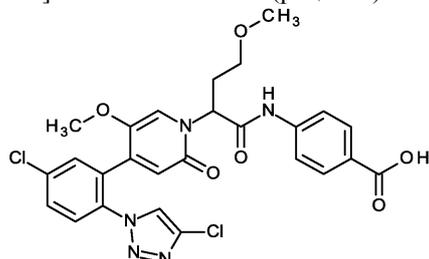


83,3 мг (чистота 81%, 0,15 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 34,4 мг (0,22 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида в 0,8 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 21 мг (22% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,53$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 589$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,70 (br, s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,71-7,61 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,63 (br, s, 1H), 3,40-3,25 (m, частично скрыт), 3,20 (s, 3H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 2H).

Пример 101. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

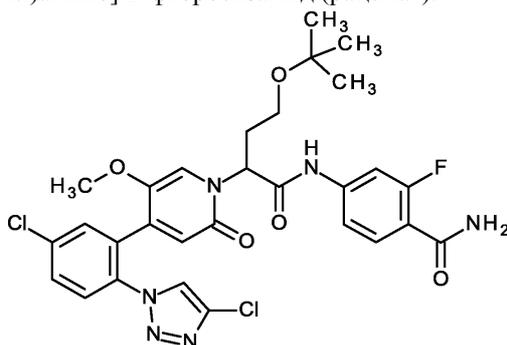


83,3 мг (чистота 81%, 0,15 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4-метоксибутановой кислоты (рацемат) и 22,5 мг (0,16 ммоль) 4-аминобензойной кислоты в 1,75 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 3 мг (3% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 572$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,47 (br, s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,68 (br, s, 1H), 3,42-3,25 (m, частично скрыт), 3,20 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 2H).

Пример 102. 4-[(4-трет-Бутокси-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутаноил)амино]-2-фторбензамид (рацемат).

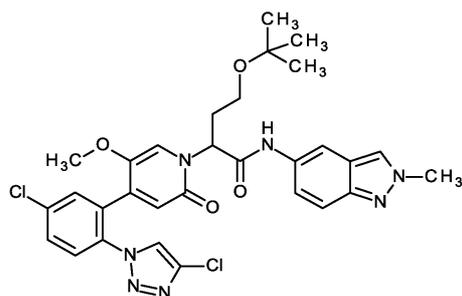


48 мг (97 мкмоль) 4-трет-бутокси-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 19 мг (126 мкмоль) 4-амино-2-фторбензамида в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 24 мг (35% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 631$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,70 (br, s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, частично скрыт), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,05 (s, 9H).

Пример 103. 4-трет-Бутокси-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

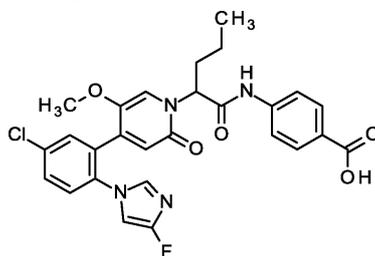


48,0 мг (97 мкмоль) 4-трет-бутоксипентаноил-2-([5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)бутановой кислоты (рацемат) и 18,5 мг (126 мкмоль) 2-метил-2H-индазол-5-амина в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способ 5. Выход: 40 мг (63% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 624$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,27 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,77-5,66 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,23-3,11 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

Пример 104. 4-([2-(4-[5-Хлор-2-(4-фтор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пентаноил)амино] бензойная кислота (рацемат).

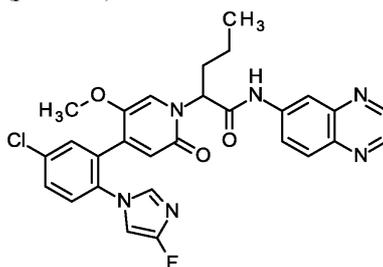


30,0 мг (71,5 мкмоль) 2-([4-[5-хлор-2-(4-фтор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]валериановой кислоты (рацемат) и 10,3 мг (75,0 мкмоль) 4-аминобензойной кислоты в 0,4 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 27 мг (81% чистота, 57% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 539$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,76 (br s, 1H), 10,71 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,72-5,63 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,28-1,12 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Пример 105. N-(хиноксалин-6-ил)-2-([4-[5-хлор-2-(4-фтор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пентанамида (рацемат).

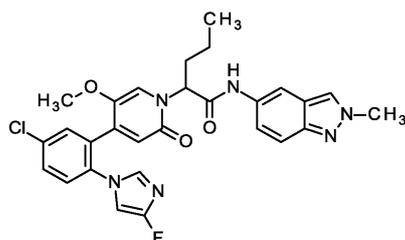


30,0 мг (71,5 мкмоль) 2-([4-[5-хлор-2-(4-фтор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]валерьяновой кислоты (рацемат) и 15,6 мг (107 мкмоль) хиноксалин-6-амина с 590 мкл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 28,0 мг (чистота 83%, 59% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 2]:  $R_t = 2,86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 547$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,53-8,50 (m, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,77-5,69 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,31-1,16 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Пример 106. 2-([4-[5-Хлор-2-(4-фтор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пентанамида (рацемат).

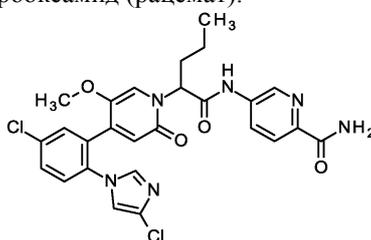


30,0 мг (71,5 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-фтор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}валерьяновой кислоты (рацемат) и 16,1 мг (107 мкмоль) 2-метил-2H-индазол-5-амина в 590 мкл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 27,0 мг (69% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 549$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,74-5,65 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,30-1,13 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Пример 107. 5-{[2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пентаноил]амино}пиридин-2-карбоксамид (рацемат).

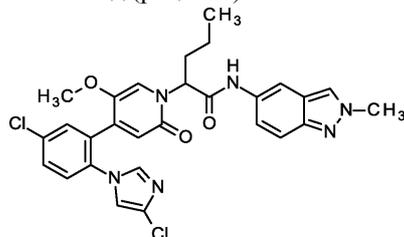


30,0 мг (68,8 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}валерьяновой кислоты (рацемат) и 14,6 мг (103 мкмоль) 5-аминопиридин-2-карбоксамиды были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 28,0 мг (71% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способу 1]:  $R_t = 0,86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,86 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,68 (br dd, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,18-2,01 (m, 2H), 1,30-1,12 (m, 2H), 0,95-0,88 (m, 3H).

Пример 108. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пентанамид (рацемат).

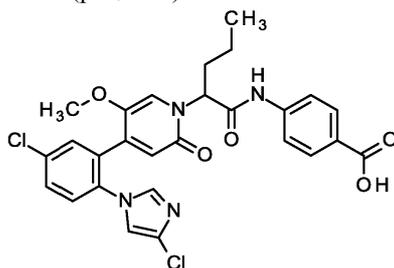


30,0 мг (68,8 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-фтор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}валерьяновой кислоты (рацемат) и 15,5 мг (103 мкмоль) 2-метил-2H-индазол-5-амина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 29 мг (75% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 565$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,65 (dd, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,29-7,24 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,21 (br d, 2H), 0,92 (t, 3H).

Пример 109. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пентаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

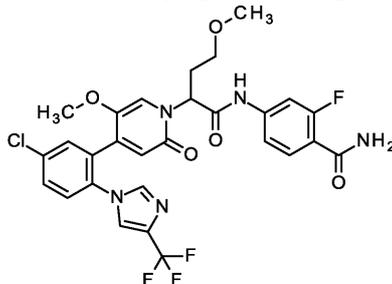


30,0 мг (68,8 мкмоль) 2-[4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил) фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]валериановой кислоты (рацемат) и 9,9 мг (72,2 мкмоль) 4-аминобензойной кислоты были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 26,0 мг (95% чистота, 65% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,76 (br s, 1H), 10,70 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,74-7,68 (m, 3H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,72-5,66 (m, 1H), 3,38 (m, 3H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,27-1,12 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Пример 110. 4-({2-[4-{5-Хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил}амино)-2-фторбензамид (рацемат).

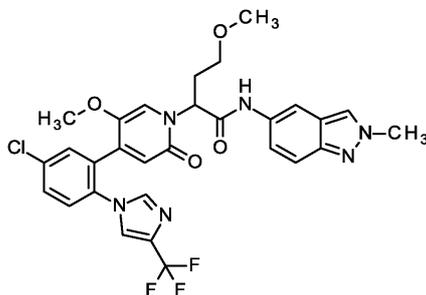


28,0 мг (чистота 80%, 42,9 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорида (рацемат) и 10,2 мг (64,3 мкмоль) 4-амино-2-фторбензамида в 350 мкл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 14,0 мг (52% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 622 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,69 (br s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,71-7,61 (m, 4H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,64 (br s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,15-3,02 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 2H).

Пример 111. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метокси-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

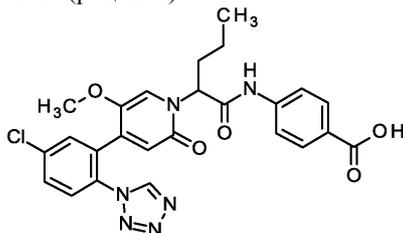


28,0 мг (чистота 80%, 42,9 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутановой кислоты гидрохлорида (рацемат) и 9,66 мг (64,3 мкмоль) 2-метил-2H-индазол-5-амина в 350 мкл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 12,0 мг (45% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 615 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,28 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 2H).

Пример 112. 4-[(2-[4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пентаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

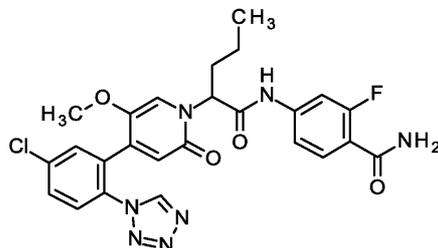


40,0 мг (95,1 мкмоль) 2-[4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]валериановой кислоты (рацемат) и 13,7 мг (99,8 мкмоль) 4-аминобензойной кислоты в 500 мкл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 37,4 мг (75% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 523$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,74 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,67 (dd, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,28-1,11 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Пример 113. 4-{[2-{4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил} пентаноил]амино}-2-фторбензамид (рацемат).

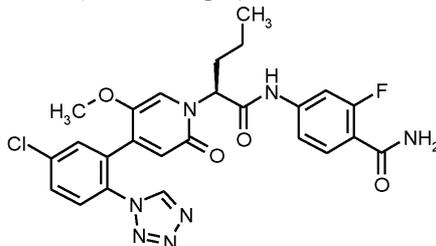


40,0 мг (95,1 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил} валерьяновой кислоты (рацемат) и 22,7 мг (143 мкмоль) 4-амино-2-фторбензамида в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 41,3 мг (80% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,53$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 540$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,79 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H), 3,29-3,28 (m, 3H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,27-1,11 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Пример 114. 4-{{(2S)-2-{4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил} пентаноил]амино}-2-фторбензамид (энантиомер 1).



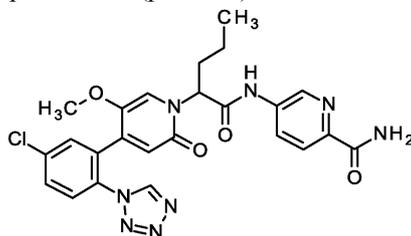
Разделением на энантиомеры 96,4 мг 4-{{[2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил} пентаноил]амино}-2-фторбензамида (рацемат) было получено 42,8 мг энантиомера 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 14,0$  мин) и 41,2 мг заявленного соединения пример 114 (энантиомер 1): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 8,0$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak IC SFC 5 мкм, 250 мм  $\times$  20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Chiralpak IC SFC 5 мкм, 250 мм  $\times$  4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,51$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 540$   $[M+H]^+$ .

Пример 115. 5-{{[2-{4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил} пентаноил]амино} пиридин-2-карбоксамид (рацемат).



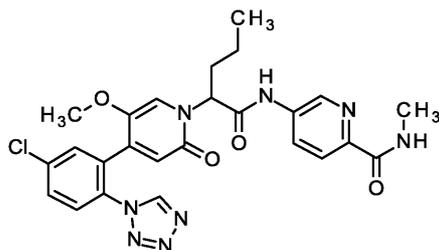
40,0 мг (95,1 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил} валерьяновой кислоты (рацемат) и 20,6 мг (чистота 95%, 143 мкмоль) 5-аминопиридин-2-карбоксамида в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 40,2 мг (81% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,45$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 523$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,88 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,66 (dd, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,29-1,12 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Пример 116. 5-{{[2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил} пен-

таноил]амино}-N-метилпиридин-2-карбоксамид (рацемат).

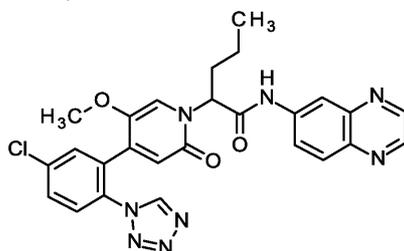


40,0 мг (95,1 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}валерьяновой кислоты (рацемат) и 22 мг (143 мкмоль) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамид в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 39,6 мг (78% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,53$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 537$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,87 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,68-5,62 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,28-1,12 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Пример 117. N-(хиноксалин-6-ил)-2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пентанамид (рацемат).

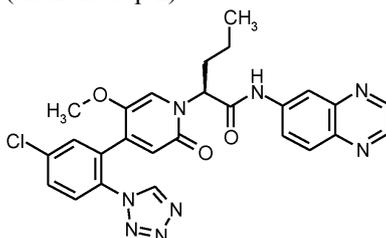


40,0 мг (95,1 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}валерьяновой кислоты (рацемат) и 20,7 мг (143 мкмоль) хиноксалин-6-амина в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 37,4 мг (74% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 531$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,94 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,75-5,69 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,32-1,15 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

Пример 118. N-(хиноксалин-6-ил)-(2S)-2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пентанамид (энантиомер 2).



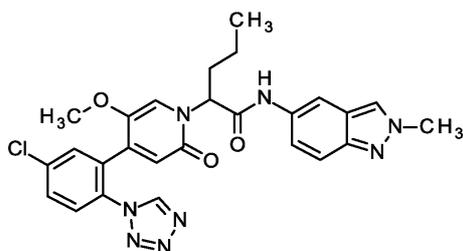
Разделением на энантиомеры 103 мг N-(хиноксалин-6-ил)-2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пентанамид (рацемат) было получено 47,3 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 7,1$  мин) и 40,0 мг заявленного соединения пример 118 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 11,6$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak ID SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Chiralpak ID SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 531$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 119. 2-{4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пентанамид (рацемат).

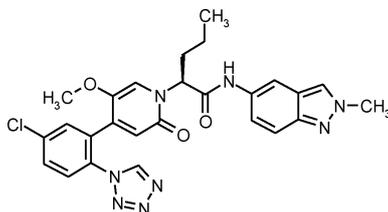


35 мг (83,2 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}валерьяновой кислоты (рацемат) и 18,4 мг (125 мкмоль) 2-метил-2H-индазол-5-амин в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 34 мг (77% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,57$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 533$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,37 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,69 (t, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,01 (q, 2H), 1,21 (td, 2H), 0,94-0,89 (m, 3H).

Пример 120. (2S)-2-{4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пентанамид (энантиомер 2).



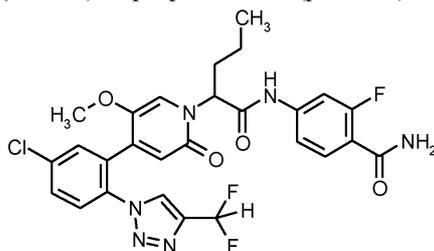
Разделением на энантиомеры 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пентанамид (90,0 мг, 169 мкмоль) (рацемат) было получено 41,1 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 4,8$  мин) и 43,0 мг заявленного соединения пример 120 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 7,7$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak AZ-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Chiralpak AZ SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 533$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 121. 4-({2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пентаноил}амино)-2-фторбензамид (рацемат).

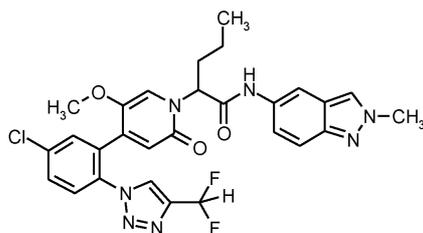


39,0 мг (чистота 85%, 73,2 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]валериановой кислоты (рацемат) и 17,4 мг (110 мкмоль) 4-амино-2-фторбензамида были смешаны в 1,0 мл пиридина. Затем были добавлены по каплям при комнатной температуре 139 мкл (0,22 ммоль) пропилфосфонового ангидрида (ТЗР, 50% раствор в этилацетате) и смесь перемешивали дополнительно 1 ч при температуре 50°C. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, а затем очищали способом препаративной обращенно-фазовой-ВЭЖХ (градиент 0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил). Выход: 36 мг (84% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,66$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 589$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,78 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,12-1,96 (m, 2H), 1,27-1,08 (m, 2H), 0,93-0,86 (m, 3H).

Пример 122. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пентанамид (рацемат).

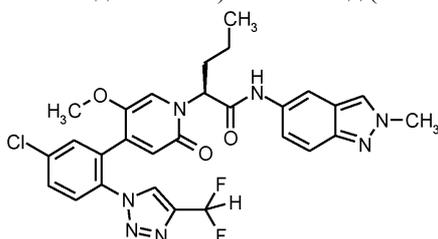


39,0 мг (чистота 85%, 73,2 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]валерьяновой кислоты (рацемат) и 16,2 мг (110 мкмоль) 2-метил-2Н-индазол-5-амин в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 38,4 мг (90% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 582$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36-7,07 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 5,69 (t, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,01 (q, 2H), 1,28-1,11 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Пример 123. (2S)-2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пентанамид (энантиомер 2).



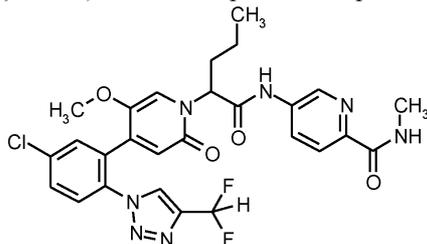
Разделением на энантиомеры 96,4 мг 2-{4-[5-хлор-2-(4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пентанамид (рацемат) было получено 43,4 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 3,5$  мин) и 35,1 мг заявленного соединения пример 123 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 5,1$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak IA SFC, 5 мкм 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Chiralpak IA SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 582$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 124. 5-{[2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]пентаноил}амино)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (рацемат).

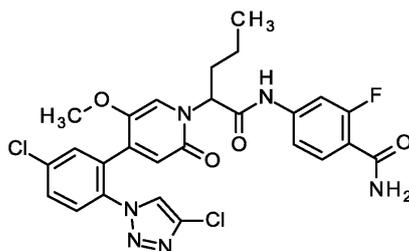


39,0 мг (чистота 85%, 73,2 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]валерьяновой кислоты (рацемат) и 16,9 мг (110 мкмоль) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамид в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 36,2 мг (84% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 586$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,86 (br s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,27-1,08 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Пример 125. 4-{[2-[4-{5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]пентаноил}амино}-2-фторбензамид (рацемат).

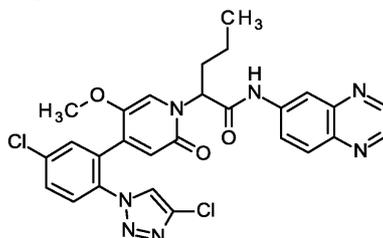


35,0 мг (76,8 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]валериановой кислоты (рацемат) и 18,3 мг (115 мкмоль) 4-амино-2-фторбензамида были смешаны в 1,0 мл пиридина. Затем были добавлены по каплям при комнатной температуре 137 мкл (0,23 ммоль) пропилфосфонового ангидрида (ТЗР, 50% раствор в этилацетате) и смесь перемешивали дополнительно 1 ч при температуре 50°C. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, а затем очищали способом препаративной обращено-фазовой-ВЭЖХ (градиент 0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил). Выход: 33,1 мг (75% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 573$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,64 (br dd, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,27-1,12 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Пример 126. N-(хиноксалин-6-ил)-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}пентанамид (рацемат).

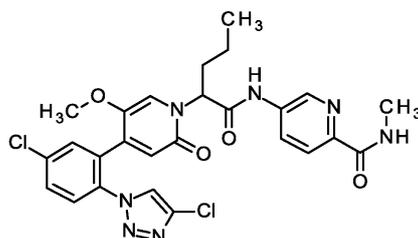


35,0 мг (76,8 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}валерьяновой кислоты (рацемат) и 16,7 мг (115 мкмоль) хиноксалин-6-амина в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 37,3 мг (86% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,81$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 564$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,73 (dd, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,19-2,04 (m, 2H), 1,31-1,15 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

Пример 127. 5-{{2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}пентаноил}амино}-N-метилпиридин-2-карбоксамид (рацемат).

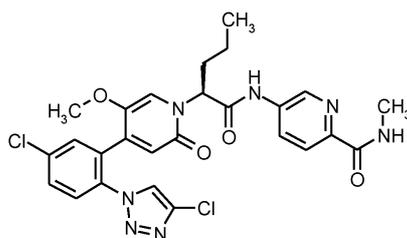


35,0 мг (76,8 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}валерьяновой кислоты (рацемат) и 17,8 мг (115 мкмоль) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамид в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 36,8 мг (84% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 570$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,85 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,66 (dd, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,28-1,13 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Пример 128. 5-{{(2S)-2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}пентаноил}амино}-N-метилпиридин-2-карбоксамид (энантиомер 2).



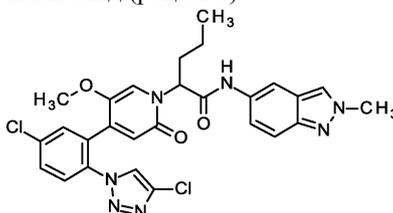
Разделением на энантиомеры 5-{[2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}пентаноил]амино}-N-метилпиридин-2-карбоксамида (122 мг, 214 мкмоль) (рацемат) было получено 51,8 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 4,1$  мин) и 52,7 мг (чистота 100%, 43% от теоретического значения) заявленного соединения пример 128 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 7,1$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak IA SFC, 5 мкм 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Chiralpak IA SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 570$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 129. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пентанамид (рацемат).

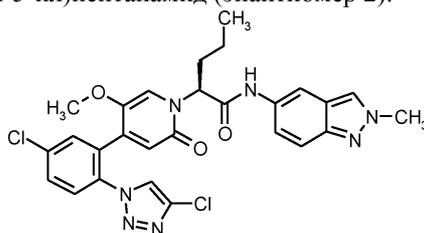


35,0 мг (76,8 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}валерьяновой кислоты (рацемат) и 17,0 мг (115 мкмоль) 2-метил-2Н-индазол-5-амин в 1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 34,4 мг (78% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 566$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,70 (t, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,30-1,07 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Пример 130. (2S)-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пентанамид (энантиомер 2).



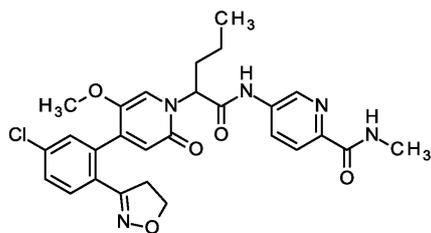
Разделением на энантиомеры 122 мг 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пентанамид (рацемат) было получено 50,1 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 3,9$  мин) и 48,4 мг заявленного соединения пример 130 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 5,65$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak IA SFC, 5 мкм 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/метанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Chiralpak IA SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерод, 30% метанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 566$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 131. 5-{[2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}пентаноил]амино}-N-метилпиридин-2-карбоксамида (рацемат).

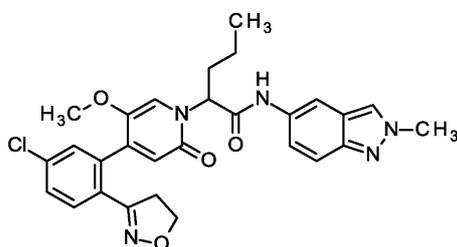


32,0 мг (79,0 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}валерьяновой кислоты (рацемат) и 18,3 мг (119 мкмоль) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксиамида в 0,65 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 33 мг (78% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 538 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,92 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,66 (q, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,80 (d, 3H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,38-1,19 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Пример 132. 2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пентанамид (рацемат).

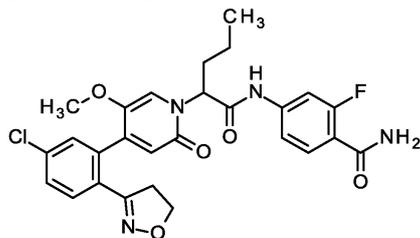


32,0 мг (79,0 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}валерьяновой кислоты (рацемат) и 17,8 мг (119 мкмоль) 5-амино-2-метил-2H-индазола в 0,65 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 33 мг (78% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 534 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,77-5,71 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Пример 133. 4-{[2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пентаноил]амино}-2-фторбензамид (рацемат).

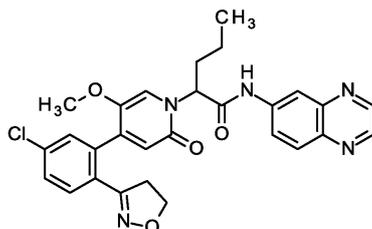


32,0 мг (79,0 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}валерьяновой кислоты (рацемат) и 18,8 мг (119 мкмоль) 4-амино-2-фторбензамида в 0,65 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 29 мг (68% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 541 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,84 (s, 1H), 7,72-7,63 (m, 3H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,68 (dd, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,36-1,18 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

Пример 134. N-(хиноксалин-6-ил)-2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пентанамид (рацемат).

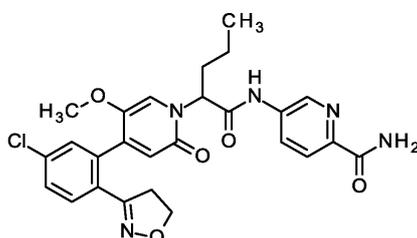


32,0 мг (79,0 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}валерьяновой кислоты (рацемат) и 17,2 мг (119 мкмоль) хиноксалин-6-амина в 0,65 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 30 мг (71% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 532$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,99 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,78 (t, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,14 (q, 2H), 1,40-1,23 (m, 2H), 0,96 (t, 3H).

Пример 135. 5-{[2-{4-[5-Хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пентаноил]амино}пиридин-2-карбоксамид (рацемат).

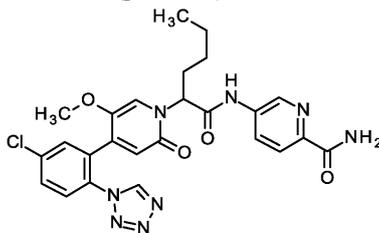


32,0 мг (79,0 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}валерьяновой кислоты (рацемат) и 16,8 мг (119 мкмоль) 5-аминопиридин-2-карбоксамид в 0,65 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 31 мг (75% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 524$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,71 (dd, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Пример 136. 5-{[2-{4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}гексаноил]амино}пиридин-2-карбоксамид (рацемат).

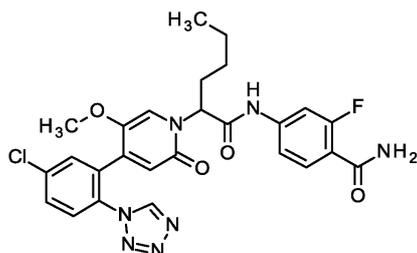


35,0 мг (чистота 93%, 77,9 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}капроновой кислоты (рацемат) и 16,9 мг (чистота 95%, 117 мкмоль) 5-аминопиридин-2-карбоксамид в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 32 мг (77% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 537$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,87 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,63 (t, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,08 (q, 2H), 1,39-1,22 (m, 2H), 1,22-1,07 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Пример 137. 4-{[2-{4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}гексаноил]амино}-2-фторбензамид (рацемат).

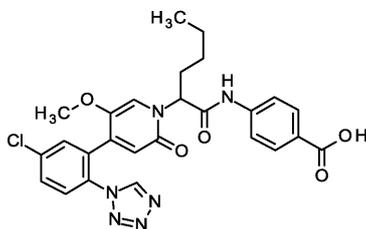


35,0 мг (чистота 93%, 77,9 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}капроновой кислоты (рацемат) и 18,6 мг (117 мкмоль) 4-амино-2-фторбензамида в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 31 мг (72% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 554$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,78 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,60 (t, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,05 (q, 2H), 1,36-1,23 (m, 2H), 1,21-1,05 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Пример 138. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}гексаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

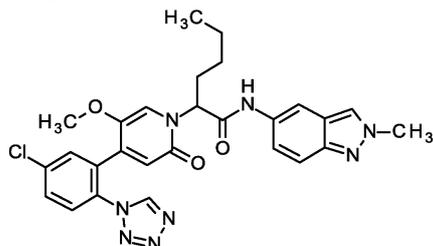


35,0 мг (чистота 93%, 77,9 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}капроновой кислоты (рацемат) и 11,2 мг (81,8 мкмоль) 4-аминобензойной кислоты в 0,5 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 31,7 мг (74% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 537$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,72 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65 (t, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,05 (q, 2H), 1,36-1,24 (m, 2H), 1,21-1,07 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Пример 139. 2-{4-[5-Хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)гексанамида (рацемат).

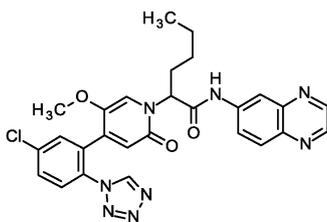


35,0 мг (чистота 93%, 77,9 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}капроновой кислоты (рацемат) и 17,2 мг (117 мкмоль) 2-метил-2Н-индазол-5-амина в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 32,8 мг (75% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 547$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,36 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,70-5,64 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,37-1,24 (m, 2H), 1,23-1,07 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Пример 140. N-(хиноксалин-6-ил)-2-{4-[5-хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}гексанамида (рацемат).

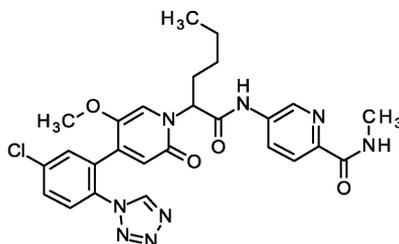


35,0 мг (чистота 93%, 77,9 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}капроновой кислоты (рацемат) и 17,0 мг (117 мкмоль) хиноксалин-6-амина в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 34,5 мг (80% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 545$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,94 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,74-5,66 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,11 (q, 2H), 1,38-1,25 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

Пример 141. 5-{[2-{4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}гексаноил]амино}-N-метилпиридин-2-карбоксамид (рацемат).

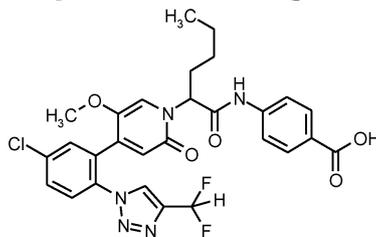


35,0 мг (чистота 93%, 77,9 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}капроновой кислоты (рацемат) и 18,0 мг (117 мкмоль) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамид в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 32,7 мг (76% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 551$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,85 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,66-5,59 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,08 (q, 2H), 1,36-1,24 (m, 2H), 1,22-1,07 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Пример 142. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}гексаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

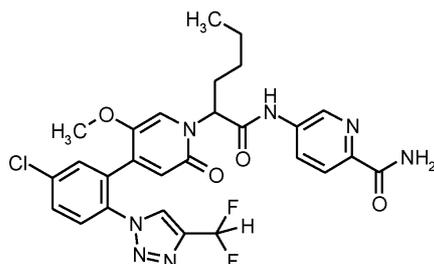


50,0 мг (чистота 81%, 86,7 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}капроновой кислоты (рацемат) и 12,5 мг (91,1 мкмоль) 4-аминобензойной кислоты в 0,5 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 31,8 мг (62% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 586$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,36-7,06 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,67-5,61 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,05 (q, 2H), 1,36-1,23 (m, 2H), 1,22-1,07 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Пример 143. 5-({2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}гексаноил)амино)пиридин-2-карбоксамид (рацемат).

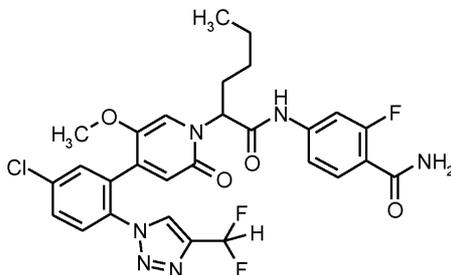


50,0 мг (чистота 81%, 86,7 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]капроновой кислоты (рацемат) и 18,8 мг (чистота 95%, 130 мкмоль) 5-аминопиридин-2-карбоксамид в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способ 5. Выход: 35,8 мг (70% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 586$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,87 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,52 (br s, 1H), 7,36-7,06 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,68-5,58 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,08 (q, 2H), 1,36-1,25 (m, 2H), 1,22-1,08 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Пример 144. 4-({2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил] гексаноил} амино)-2-фторбензамид (рацемат).

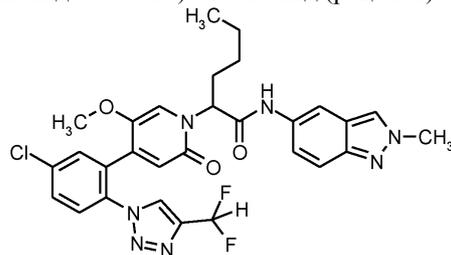


50,0 мг (чистота 81%, 86,7 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]капроновой кислоты (рацемат) и 20,7 мг (130 мкмоль) 4-амино-2-фторбензамид в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 42,7 мг (81% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 603$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,52 (br d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,35-7,06 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,64-5,57 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,36-1,25 (m, 2H), 1,14 (dt, 2H), 0,87 (t, 3H).

Пример 145. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)гексанамида (рацемат).

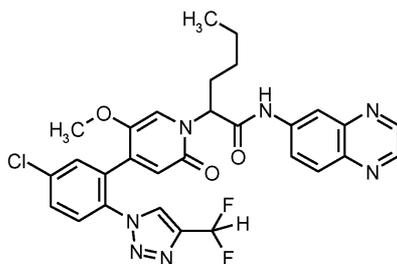


50,0 мг (чистота 81%, 86,7 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]капроновой кислоты (рацемат) и 19,2 мг (130 мкмоль) 2-метил-2Н-индазол-5-амина в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 22,9 мг (44% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 596$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,36-7,06 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,70-5,64 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (br s, 2H), 1,37-1,25 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Пример 146. N-(хиноксалин-6-ил)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]гексанамида (рацемат).

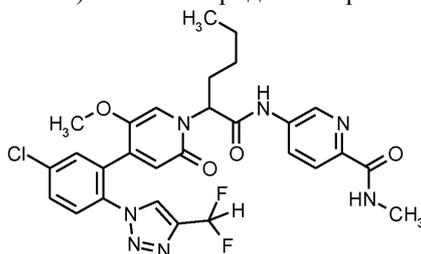


50,0 мг (чистота 81%, 86,7 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]капроновой кислоты (рацемат) и 18,9 мг (130 мкмоль) хиноксалин-6-амина в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 36,6 мг (71% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 594 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,36-7,06 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,73-5,66 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,11 (q, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,25-1,10 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Пример 147. 5-({2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]гексаноил}амино)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (рацемат).

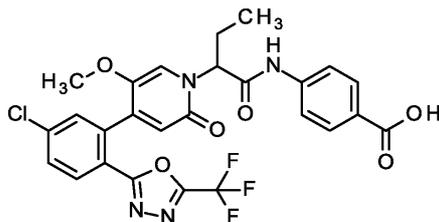


50,0 мг (чистота 81%, 86,7 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]капроновой кислоты (рацемат) и 20,1 мг (130 мкмоль) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамид в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 34,7 мг (67% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 600 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,85 (br s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,35-7,06 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,65-5,59 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 2H), 1,22-1,08 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Пример 148. 4-[(2-[4-{5-Хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутаноил}амино)бензойная кислота (рацемат).

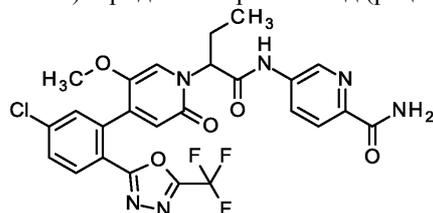


11 мг (0,017 ммоль) трет-бутил 4-[(2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутаноил}амино)бензоата (рацемат) были введены в реакцию согласно общему способу 1. Выход: 5 мг (47% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,31$  мин; MS (ESIneg):  $m/z = 575 (M-H)^-$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,73 (brs, 1H), 8,13-8,09 (m, 1H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,75-7,70 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,79-5,55 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

Пример 149. 5-[(2-[4-{5-Хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутаноил}амино)пиридин-2-карбоксамид (рацемат).

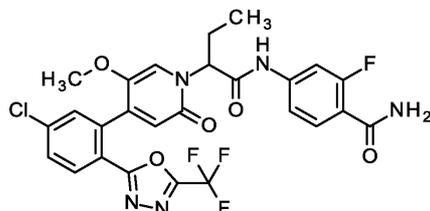


10 мг (0,022 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 5 мг (0,03 ммоль, 1,5 экв.) 5-аминопиридин-2-карбоксамид были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 8 мг (63% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,22$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 575$  (M-H).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,95 (brs, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,53 (brs, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,78-5,49 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,29-2,02 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Пример 150. 4-(2-[4-{5-Хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутаноил)амино)-2-фторбензамид (рацемат).

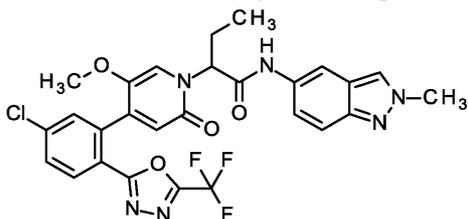


10 мг (0,022 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 5 мг (0,03 ммоль, 1,5 экв.) 4-амино-2-фторбензамид были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 8 мг (58% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,26$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 592$  (M-H).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,85 (brs, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,73-7,62 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,71-5,53 (m, 1H), 3,36 (s, 3H, частично скрыт), 2,23-2,04 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

Пример 151. 2-[4-{5-Хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

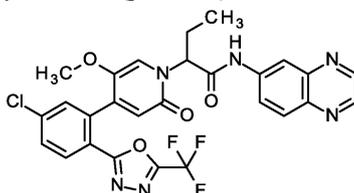


10 мг (0,022 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 5 мг (0,03 ммоль, 1,5 экв.) 2-метил-2Н-индазол-5-амин были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 8 мг (62% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,31$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 585$  (M-H).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,40 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16-8,07 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,74-5,62 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,22-2,01 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Пример 152. N-(хиноксалин-6-ил)-2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутанамид (рацемат).

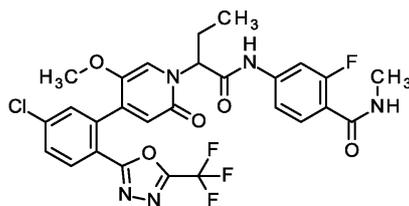


10 мг (22 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 5 мг (0,03 ммоль, 1,5 экв.) хиноксалин-6-амин были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 11 мг (99% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,34$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 583$  (M-H).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,99 (brs, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,56-8,52 (m, 1H), 8,15-8,05 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,79-5,63 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,28-2,09 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Пример 153. 4-(2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутаноил)амино)-2-фтор-N-метилбензамид (рацемат).

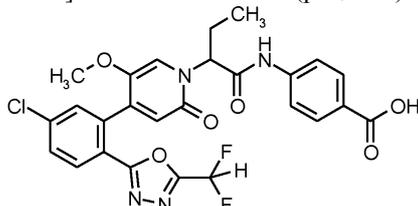


10 мг (22 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 6 мг (0,03 ммоль, 1,5 экв.) 4-амино-2-фтор-N-метилбензамида были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 8 мг (59% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,32$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 606$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,84 (brs, 1H), 8,15-8,03 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,70-5,52 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,76 (d, 3H), 2,22-2,05 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

Пример 154. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

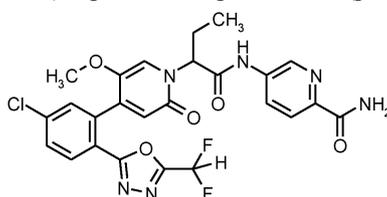


11 мг (0,018 ммоль) трет-бутил 4-({2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}амино)бензоата (рацемат) были введены в реакцию согласно общему способу 1. Выход: 2 мг (20% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,72$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 557$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,74 (brs, 1H), 10,76 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,76-7,69 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,74-5,57 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,20-2,04 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Пример 155. 5-({2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}амино)пиридин-2-карбоксамид (рацемат).

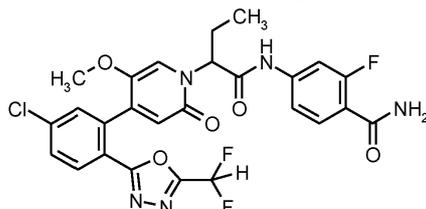


10 мг (0,023 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 5 мг (0,03 ммоль, 1,5 экв.) 5-аминопиридин-2-карбоксамид были введены в реакцию, согласно общему способу 5. Выход: 8 мг (63% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,13$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 557$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,93 (brs, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62-7,42 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,74-5,56 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,25-2,07 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Пример 156. 4-({2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид (рацемат).

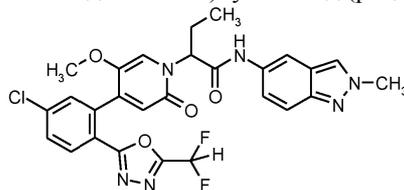


10 мг (0,023 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 5 мг (0,03 ммоль, 1,5 экв.) 4-амино-2-фторбензамида были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 9 мг (69% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,19$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 574$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,85 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,74-7,62 (m, 3H), 7,60-7,33 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,71-5,55 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Пример 157. 2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

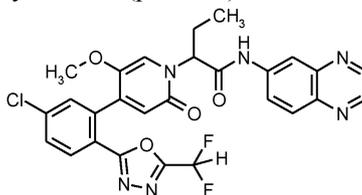


10 мг (0,023 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 5 мг (0,03 ммоль, 1,5 экв.) 2-метил-2H-индазол-5-амина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 7 мг (54% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,22$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 567$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,4 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,73-5,61 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,22-1,98 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Пример 158. N-(хиноксалин-6-ил)-2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутанамид (рацемат).

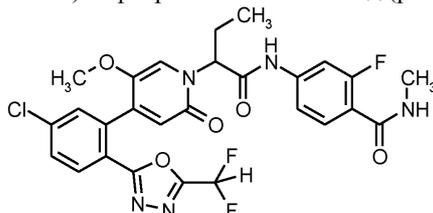


10 мг (23 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 5 мг (0,03 ммоль, 1,5 экв.) хиноксалин-6-амина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 11 мг (85% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,75$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 567$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,98 (brs, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,98 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,80-5,64 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,29-2,08 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

Пример 159. 4-({2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}амино)-2-фтор-N-метилбензамид (рацемат).

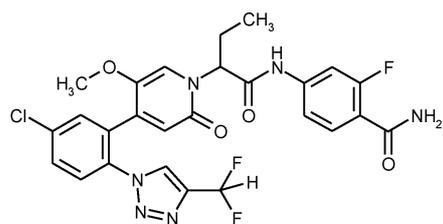


10 мг (23 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 6 мг (0,03 ммоль, 1,5 экв.) 4-амино-2-фтор-N-метилбензамида были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 7 мг (52% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,24$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 588$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,84 (brs, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,72-7,62 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,70-5,50 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,77 (d, 3H), 2,22-2,03 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Пример 160. 4-({2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид (рацемат).



122,0 мг (0,28 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 64,3 мг (0,42 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида в 2,3 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 30 мг (18% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 575$  (M+H)<sup>+</sup>.

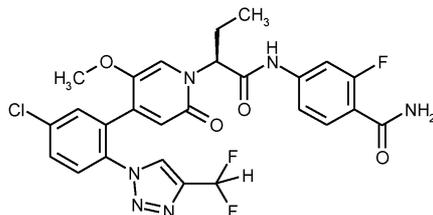
Альтернативно смесь готовили в соответствии со следующей процедурой:

350,0 мг (0,80 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) растворили в 16,7 мл пиридина и добавили 0,76 мл (1,28 ммоль) пропилфосфонового ангидрида (ТЗР, 50% раствор в этилацетате). Реакционную смесь нагревали до 40°C и затем добавили 159,8 мг (1,04 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида. Реакционную смесь перемешивали еще 15 мин при температуре 40°C, а затем сразу же концентрировали при пониженном давлении. Остаток был помещен в 10 мл ацетонитрила, подкислен 3 мл соляной кислоты (1M), а затем очищен способом препаративной обращенно-фазовой-ВЭЖХ (градиент 0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил). Выход: 270 мг (59% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 575$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,78 (br, s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,72-7,60 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,23-7,05 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,57-5,48 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,16-2,01 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

Пример 161. 4-({(2S)-2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензаמיד (энантиомер 2).

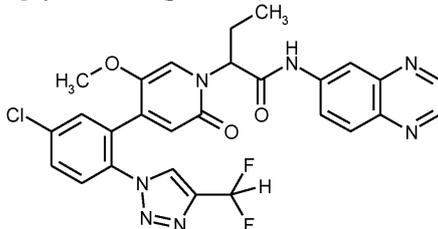


Разделением на энантиомеры 122 мг 4-({2-[4-{5-хлор-2-(4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил)-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамида (рацемат) было получено 11,3 мг заявленного соединения пример 161 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2,2$  мин; 100% ee, чистота 100%.

Разделительный способ: колонка: Chiralpak AS-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AS SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Пример 162. N-(хиноксалин-6-ил)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутанамид (рацемат).



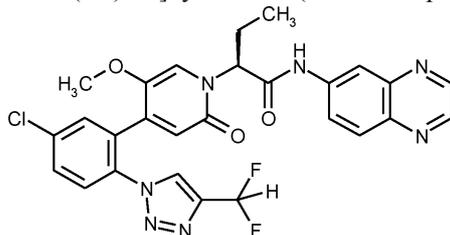
122,0 мг (0,28 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 60,5 мг (0,42 ммоль) хиноксалин-6-амин в 2,3 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 115 мг (73% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 566$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,92-8,81 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,83-7,72 (m, 3H), 7,39-7,05 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,67-5,58 (m, 1H), 3,28 (s, 3H),

2,25-2,04 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

Пример 163. N-(хиноксалин-6-ил)-(2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутанамид (энантиомер 2).

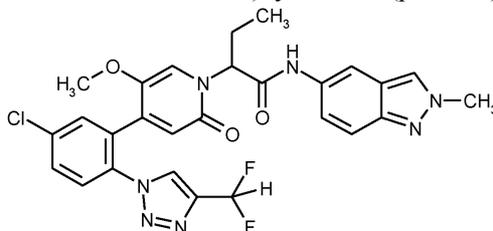


Разделением на энантиомеры 115 мг N-(хиноксалин-6-ил)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутанамид (рацемат) было получено 42,2 мг заявленного соединения пример 163 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 4,6$  мин; 100% ee, чистота 100%.

Разделительный способ: колонка: Chiralpak AD SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/метанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/метанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Пример 164. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

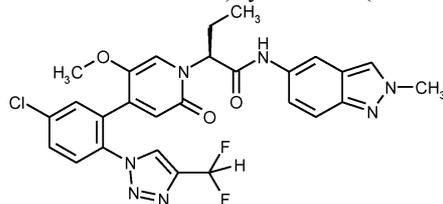


122,0 мг (0,28 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 61,4 мг (0,42 ммоль) 2-метил-2H-индазол-5-амина в 1,5 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 111 мг (73% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,63$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 568$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,80-7,72 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,37-7,06 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 5,64-5,55 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,17-1,95 (m, 2H), 0,81 (t, 3H).

Пример 165. (2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (энантиомер 2).

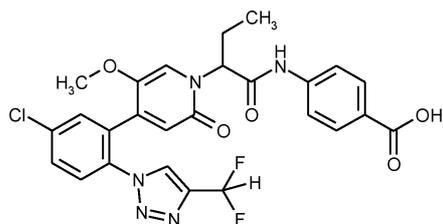


Разделением на энантиомеры 110 мг 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат) было получено 42,7 мг заявленного соединения пример 165 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2,9$  мин; 100% ee, чистота 100%.

Разделительный способ: колонка: Chiralpak AD SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Пример 166. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил)-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

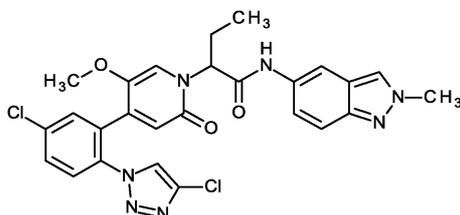


48,3 мг (0,11 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 16,6 мг (0,12 ммоль) 4-аминобензойной кислоты в 1,3 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 14 мг (22% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 558$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,80 (br, s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,81-7,66 (m, 5H), 7,38-7,06 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,61-5,52 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,18-1,97 (m, 2H), 0,81 (t, 3H).

Пример 167. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

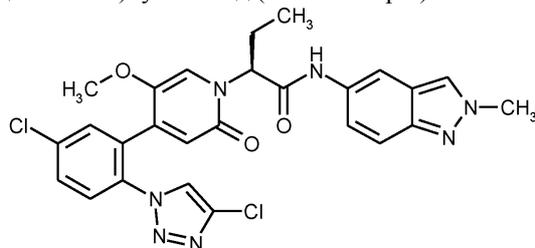


101,0 мг (0,24 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 45,7 мг (0,31 ммоль) 2-метил-2Н-индазол-5-амина в 6,3 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 93 мг (70% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,65$  мин; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 550$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,64-5,57 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,32 (s, 3H, частично скрыт), 2,17-1,98 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

Пример 168. (2S)-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бутанамид (энантиомер 2).

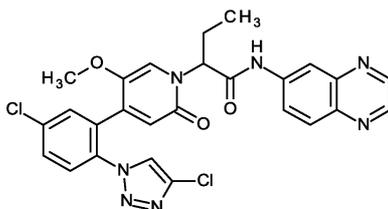


Разделением на энантиомеры 101 мг 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат) было получено 33,9 мг заявленного соединения пример 168 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 3,6$  мин; 100% ee, чистота 100%.

Разделительный способ: колонка: Chiralpak AD-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/метанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 60%/метанол 40%; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Пример 169. N-(хиноксалин-6-ил)-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутанамид (рацемат).

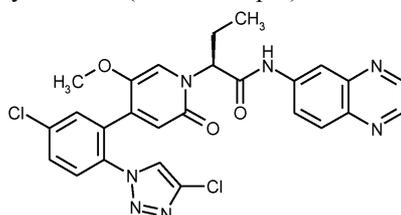


101,0 мг (0,24 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 52,0 мг (0,36 ммоль) хиноксалин-6-амин в 2,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 102 мг (78% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 550$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,90-8,83 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,67-5,59 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,24-2,08 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Пример 170. N-(хиноксалин-6-ил)-(2S)-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутанамид (энантиомер 2).

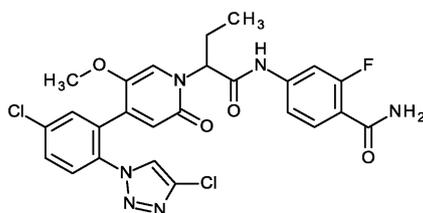


Разделением на энантиомеры 101 мг N-(хиноксалин-6-ил)-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутанамид (рацемат) было получено 35,0 мг заявленного соединения пример 170 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2,2$  мин; 100% ee, чистота 98%.

Разделительный способ: колонка: Chiralpak AD SFC, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Пример 171. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноил)амино]-2-фторбензамид (рацемат).



101,0 мг (0,24 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 47,8 мг (0,31 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида в 6,3 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 28 мг (20% от теоретического значения).

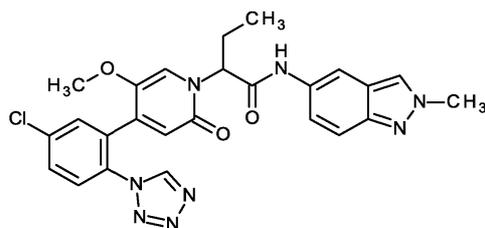
Альтернативно смесь готовили в соответствии со следующей процедурой:

239 мг (0,57 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) растворили в 15,0 мл пиридина и затем добавили 605 мкл (1,02 ммоль) пропилфосфонового ангидрида (ТЗР, 50% раствор в этилацетате). Реакционную смесь нагревали до 50°C и затем добавили 113 мг (0,74 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре 50°C и затем доводили медленно до комнатной температуры. Смесь разбавляют 5 мл ацетонитрил/вода (1:1) и очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (градиент 0,1% муравьиной кислоты/ацетонитрил). Выход: 180 мг (57% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,60$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 559$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,58-5,49 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

Пример 172. 2-{4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

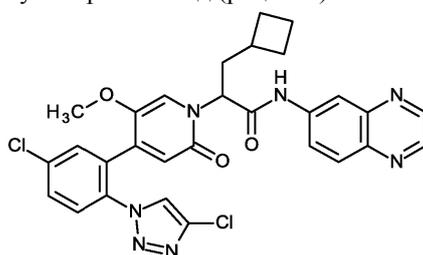


48,1 мг (0,12 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 27,2 мг (0,19 ммоль) 2-метил-2H-индазол-5-амин в 0,7 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 41 мг (63% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,45$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 517$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,36 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84-7,76 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,17-1,93 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

Пример 173. N-(хиноксалин-6-ил)-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-циклобутилпропанамид (рацемат).

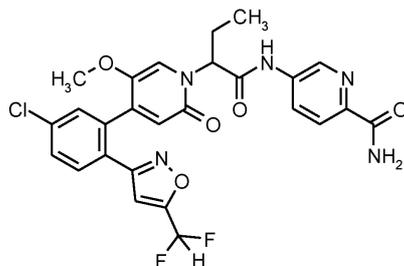


70,0 мг (0,15 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-3-циклобутилпропановой кислоты (рацемат) и 28,5 мг (0,20 ммоль) хиноксалин-6-амина в 4,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 40 мг (44% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,94$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 590$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,90 (s, 1H), 8,92-8,80 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,84-7,70 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,74-5,63 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,31-2,11 (m, 3H), 1,98-1,69 (m, 6H), 1,65-1,52 (m, 1H).

Пример 174. 5-({2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}амино)пиридин-2-карбоксамид (рацемат).

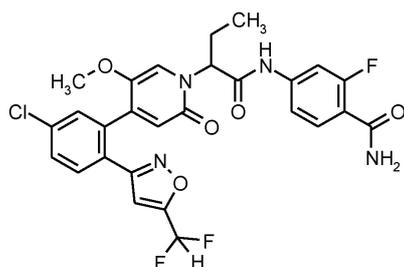


10 мг (23 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 5 мг (0,03 ммоль, 1,5 экв.) 5-аминопиридин-2-карбоксамид были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 10 мг (78% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,70$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 558$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,88 (brs, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,97-6,93 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,65-5,56 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,24-2,09 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Пример 175. 4-({2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид (рацемат).

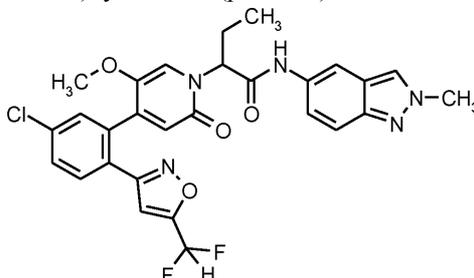


10 мг (0,023 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 5 мг (0,03 ммоль, 1,5 экв.) 4-амино-2-фторбензамида были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 8 мг (59% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,77$  мин; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 573$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,80 (brs, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,72-7,63 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,62-5,54 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Пример 176. 2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

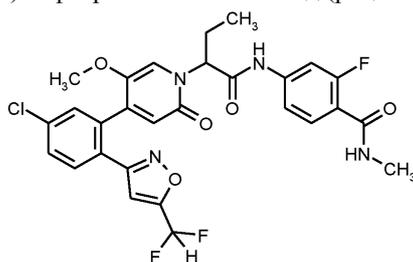


10 мг (0,022 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 5 мг (0,03 ммоль, 1,5 экв.) 2-метил-2H-индазол-5-амина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 12 мг (90% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,81$  мин; MS (ESI<sub>pos</sub>):  $m/z = 568$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,37 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (t, 1H, частично скрыт), 7,32-7,26 (m, 2H, частично скрыт), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,68-5,60 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,20-2,00 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Пример 177. 4-({2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}амино)-2-фтор-N-метилбензамид (рацемат).

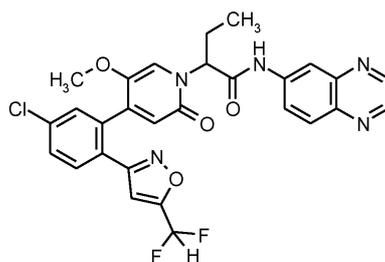


10 мг (23 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 6 мг (0,03 ммоль, 1,5 экв.) 4-амино-2-фтор-N-метилбензамида были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 12 мг (86% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,84$  мин; MS (ESI<sub>pos</sub>):  $m/z = 589$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,79 (brs, 1H), 8,09-8,04 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70-7,62 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,63-5,53 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,77 (d, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Пример 178. N-(хиноксалин-6-ил)-2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутанамид (рацемат).

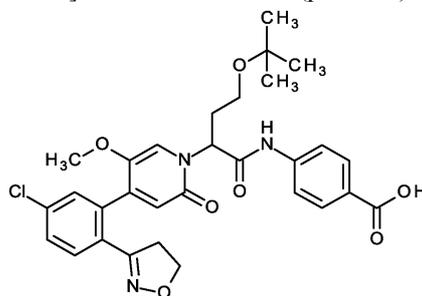


10 мг (23 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 5 мг (0,03 ммоль, 1,5 экв.) хиноксалин-6-амина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 8 мг (60% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 566$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,94 (brs, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,33-7,32 (m, 1H, частично скрыт), 7,32 (t, 1H, частично скрыт), 6,97 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,71-5,64 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,27-2,12 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

Пример 179. 4-[(4-трет-Бутокси-2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

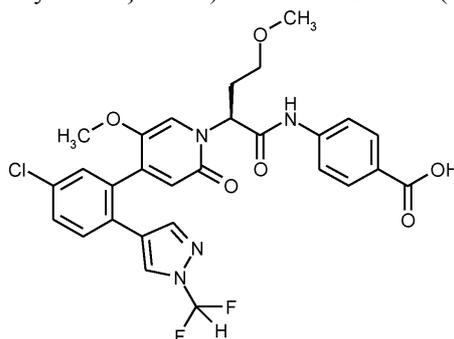


51 мг (0,086 ммоль) метил 4-[(4-трет-бутокси-2-{4-[5-хлор-2-(4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноил)амино]бензоата (рацемат) были введены в реакцию с 0,86 мл водного раствора гидроксида лития (1M) в 2,48 мл тетрагидрофурана согласно общему способу 2. Выход: 31 мг (62% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,82$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 582$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,74 (br, s, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,40 (br, s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,40-3,10 (m, частично скрыт), 2,40-2,26 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

Пример 180. 4-((2S)-2-[4-{5-хлор-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил)амино)бензойная кислота (энантиомер 2).

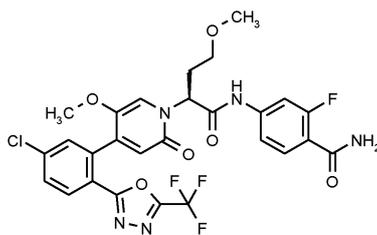


Разделением на энантиомеры 32,6 мг 4-[(2-{4-[5-хлор-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4-метоксибутаноил)амино]бензойной кислоты (рацемат) (пример 86) было получено 3,3 мг заявленного соединения пример 180 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2,6$  мин; 100% ee, чистота 95%.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralcel OX-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 83%/этанол 17%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: OX 20 SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 80%/этанол 20%; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Пример 181. Трифторметил 4-((2S)-2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил)амино)-2-фторбензамид (энантиомер 2).



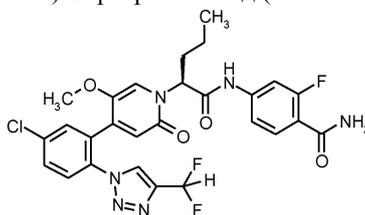
Разделением на энантиомеры 4-({2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибутаноил}амино)-2-фторбензамида (14,5 мг, 23 мкмоль) (рацемат) (пример 74) было получено 3,4 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2,8$  мин) и 2,0 мг заявленного соединения пример 181 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 4,9$  мин; 98% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 мкм 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 80%/метанол 20%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Chiralpak AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерод, 30% метанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,76$  мин; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 622$  [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 182. 4-({(2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пентаноил}амино)-2-фторбензамид (энантиомер 2).



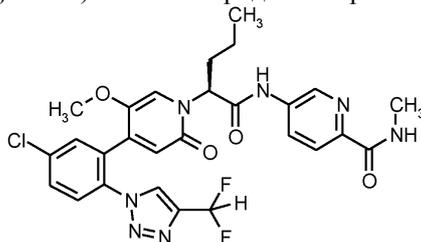
Разделением на энантиомеры 85,8 мг 4-({2-[4-{5-хлор-2-(4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пентаноил}амино)-2-фторбензамида (рацемат) (пример 121) было получено 39,3 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2,3$  мин) и 32,5 мг заявленного соединения пример 182 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 12,6$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak AS-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AS SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,90$  мин; MS (ESI<sub>pos</sub>):  $m/z = 589$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 183. 5-({(2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пентаноил}амино)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (энантиомер 2).



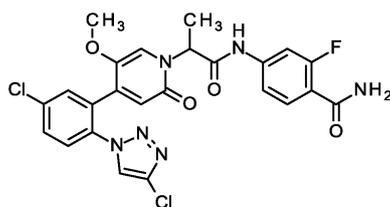
Разделением на энантиомеры 104 мг 5-({2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пентаноил}амино)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (рацемат) (пример 124) было получено 43,4 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 4,6$  мин) и 36,2 мг заявленного соединения пример 183 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 7,2$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak ID SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Chiralpak ID SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,91$  мин; MS (ESI<sub>pos</sub>):  $m/z = 586$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 184. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пропаноил)амино]-2-фторбензамид (рацемат).



38,0 мг (0,093 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}пропановой кислоты (рацемат) и 18,6 мг (0,121 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида в 2,5 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 33,0 мг (65% от теоретического значения).

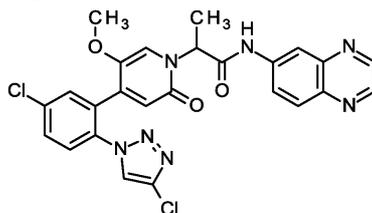
Альтернативно смесь готовили в соответствии со следующей процедурой:

300 мг (86% чистота, 0,63 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}пропановой кислоты (рацемат) растворили в 16,7 мл пиридина и затем добавили 600 мкл (1,01 ммоль) пропилфосфонового ангидрида (ТЗР, 50% раствор в этилацетате). Реакционную смесь нагревали до температуры 50°C и затем добавили 126 мг (0,82 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре 50°C и затем доводили медленно до комнатной температуры. Смесь разбавили 5 мл ацетонитрил/вода (1:1) и очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой-ВЭЖХ (градиент 0,1% муравьиной кислоты/ацетонитрил). Выход: 234 мг (68% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 545$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,68 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,81-7,60 (m, 5H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,55-5,46 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,64 (d, 3H).

Пример 185. N-(хиноксалин-6-ил)-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}пропанамид (рацемат).

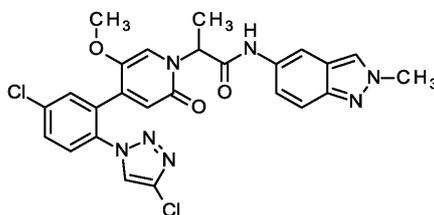


38,0 мг (0,093 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}пропановой кислоты (рацемат) и 17,5 мг (0,121 ммоль) хиноксалин-6-амина в 2,5 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 34,2 мг (69% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 536$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,84 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,82-7,71 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,64-5,55 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,70 (d, 3H).

Пример 186. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пропанамид (рацемат).

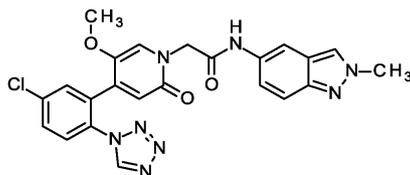


Выход: 26,7 мг (52% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 538$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,24 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,65-5,57 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 1,63 (d, 3H).

Пример 187. 2-{4-[5-Хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)ацетамид.

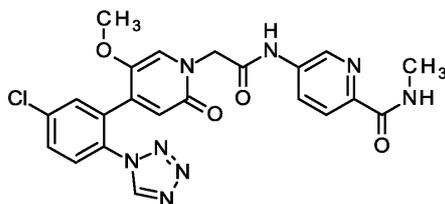


50,0 мг (0,138 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}уксусной кислоты и 26,4 мг (0,180 ммоль) 2-метил-2H-индазол-5-амина в 3,7 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 19,3 мг (29% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 491$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,23 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,70 (br, s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

Пример 188. 5-[(4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]ацетил)амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид.

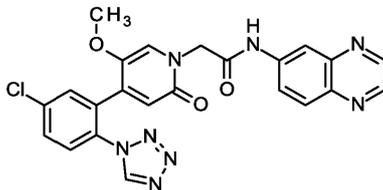


50,0 мг (0,138 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}уксусной кислоты и 27,2 мг (0,180 ммоль) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамида в 3,7 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 26,5 мг (39% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 495$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,82 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,91-8,81 (m, 1H), 8,71-8,58 (m, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,75 (br, s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,80 (d, 3H).

Пример 189. N-(хиноксалин-6-ил)-2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}ацетамид.

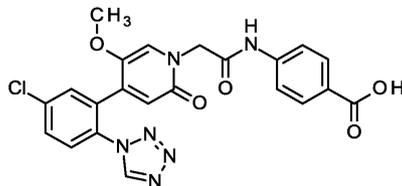


50,0 мг (0,138 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}уксусной кислоты и 26,1 мг (0,180 ммоль) хиноксалин-6-амина в 3,7 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 32,3 мг (48% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 489$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,88 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,91-8,80 (m, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,80 (br, s, 2H), 3,26 (s, 3H).

Пример 190. 4-[(4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]ацетил)амино]бензойная кислота (рацемат).

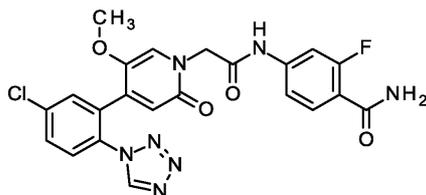


50,0 мг (0,138 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}уксусной кислоты и 24,6 мг (0,180 ммоль) 4-аминобензойной кислоты в 3,7 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 16,2 мг (24% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 481$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,72 (br, s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,77-4,66 (m, 2H), 3,24 (s, 3H).

Пример 191. 4-[(4-[5-Хлор-2-(1H-тетразол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]ацетил)амино]-2-фторбензамид.

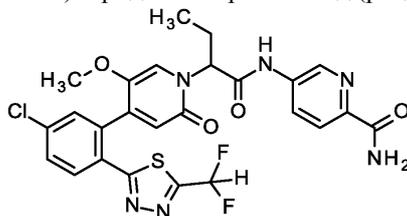


50,0 мг (0,138 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-(1Н-тетразол-1-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]уксусной кислоты и 27,7 мг (0,180 ммоль) 4-амино-2-фторбензидама в 3,7 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способ 5. Выход: 15,5 мг (22% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,67$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 498$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,75 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,53 (br, s, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,71 (br, s, 2H), 3,24 (s, 3H).

Пример 192. 5-({2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутаноил}амино)пиридин-2-карбоксаимид (рацемат).

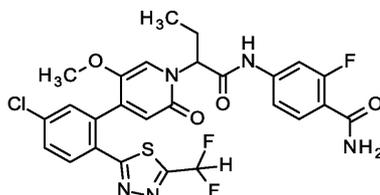


23 мг (50 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 10 мг (0,076 ммоль, 1,5 экв.) 5-аминопиридин-2-карбоксаимид в 0,25 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 23 мг (81% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,63$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 575$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,92 (brs, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,79-5,53 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,24-2,13 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Пример 193. 4-({2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензидама (рацемат).

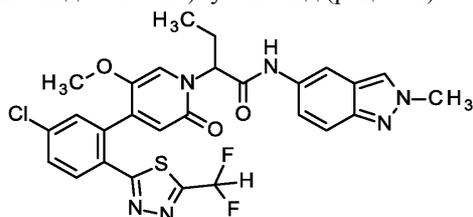


23,0 мг (0,050 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 12 мг (0,076 ммоль, 1,5 экв.) 4-амино-2-фторбензидама в 0,25 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 22,0 мг (75% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 592$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,81 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,73-7,64 (m, 3H), 7,59 (t, 1H, частично скрыт), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,68-5,53 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Пример 194. 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бутанаимид (рацемат).

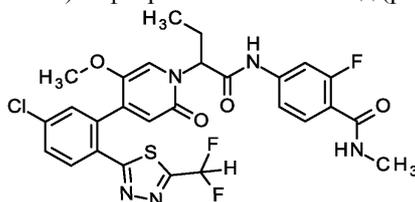


23,0 мг (0,050 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 11 мг (0,076 ммоль, 1,5 экв.) 2-метил-2Н-индазол-5-амин в 0,25 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 23 мг (78% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 585$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,73-5,61 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,22-2,05 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Пример 195. 4-({2-[4-{5-Хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}амино)-2-фтор-N-метилбензамид (рацемат).

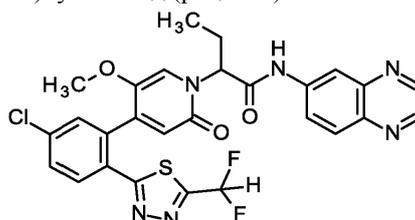


23 мг (0,050 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 13 мг (0,076 ммоль) 4-амино-2-фтор-N-метилбензамида в 0,25 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 23 мг (74% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 606$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,81 (brs, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,70-7,62 (m, 3H), 7,58 (t, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,68-5,53 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,76 (d, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Пример 196. 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(хиноксалин-6-ил)бутанамид (рацемат).

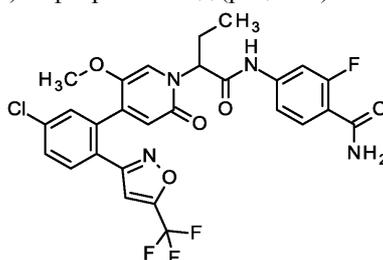


23 мг (0,050 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты и 11 мг (0,076 ммоль) хиноксалин-6-амина в 0,25 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 24 мг (83% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 583$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,97 (brs, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 (t, 1H, частично скрыт), 7,37 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,81-5,56 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Пример 197. 4-({2-[4-{5-Хлор-2-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид (рацемат).

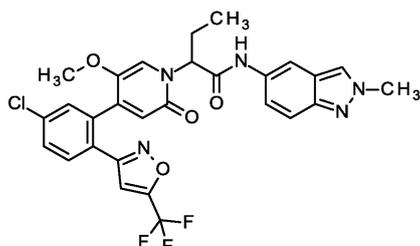


28 мг (61 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 14 мг (0,092 ммоль, 1,5 экв.) 4-амино-2-фторбензамида в 0,34 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 34 мг (92% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,32$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 591$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,78 (brs, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73-7,62 (m, 4H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,61-5,51 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,19-2,08 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

Пример 198. 2-[4-{5-Хлор-2-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

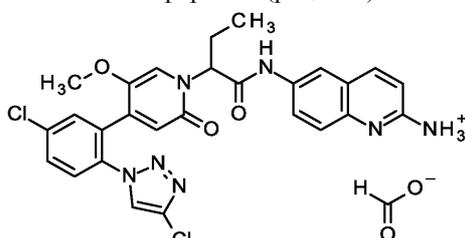


28 мг (61 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 14 мг (0,092 ммоль, 1,5 экв.) 2-метил-2Н-индазол-5-амина в 0,34 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 33 мг (92% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 586$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,36 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,68-5,61 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,20-2,02 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Пример 199. 6-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутаноил)амино]хинолин-2-аминий формиат (рацемат).

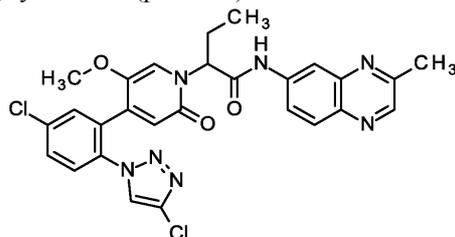


40 мг (95 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 23 мг (0,142 ммоль, 1,5 экв.) хинолин-2,6-диамина в 0,52 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 4 мг (7% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 564$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,46 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86-7,71 (m, 4H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,37 (brs, 1H), 5,63-5,57 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,17-1,99 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

Пример 200. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-(3-метилхиноксалин-6-ил)бутанамид (рацемат).

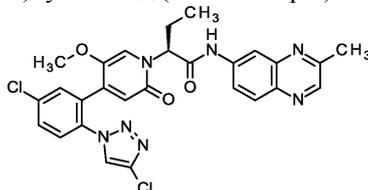


130 мг (307 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 73 мг (0,46 ммоль, 1,5 экв.) 3-метилхиноксалин-6-амина в 1,5 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 126 мг (73% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,23$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 562$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,87 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,83-7,72 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,67-5,57 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,23-2,05 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

Пример 201. (S)-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-(3-метилхиноксалин-6-ил)бутанамид (энантиомер 2).



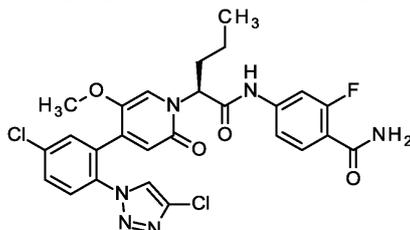
Разделением на энантиомеры 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-(3-метилхиноксалин-6-ил)бутанамида (114 мг, 0,202 ммоль) (рацемат) (пример 200) было получено 49 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 3,3$  мин) и 50 мг заявленного соединения пример 201 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 6,4$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 мкм 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 70 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Chiralpak AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 564$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 202. 4-{[(2S)-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил} пентаноил]амино}-2-фторбензамид (энантиомер 2).



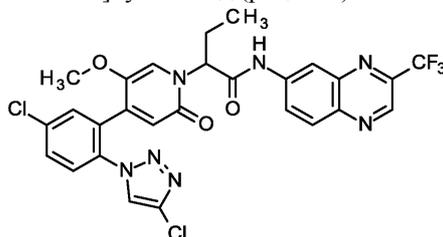
Разделением на энантиомеры 25 мг 4-{[2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил} пентаноил]амино}-2-фторбензамида (рацемат) (пример 125) было получено 10,6 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 4,6$  мин) и 9,9 мг заявленного соединения (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 7,3$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Chiralpak AD-H SFC, 5 мкм 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 78%/этанол 22%; температура: 40°C; скорость потока: 70 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 573$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 203. 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-[3-(трифторметил)хиноксалин-6-ил]бутанамида (рацемат).

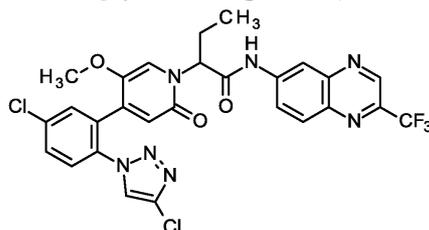


20 мг (47 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 11 мг (0,052 ммоль, 1,1 экв.) 3-(трифторметил)хиноксалин-6-амин в 0,23 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 24 мг (82% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,43$  мин; MS (ESIneg):  $m/z = 616$  (M-H).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,10 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,65-8,61 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,69-5,59 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,26-2,08 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Пример 204. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-[2-(трифторметил)хиноксалин-6-ил]бутанамида (рацемат).



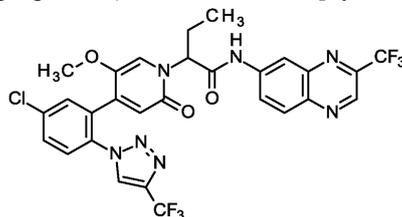
20 мг (47 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 11 мг (0,052 ммоль, 1,1 экв.) 2-(трифторметил)хиноксалин-6-амин в 0,23 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 24 мг (82% от

теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,43$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 616$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,12 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,70-8,66 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,69-5,59 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,26-2,08 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Пример 205. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-[3-(трифторметил)хиноксалин-6-ил]бутанамид (рацемат).

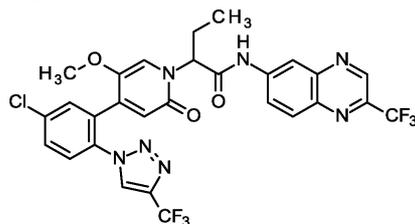


20 мг (31 мкмоль, 70% чистота) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 7 мг (0,034 ммоль, 1,1 экв.) 3-(трифторметил)хиноксалин-6-амин в 0,15 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 17 мг (85% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,48$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 650$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,08 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,63-8,59 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,87-7,78 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,66-5,58 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,25-2,08 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

Пример 206. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-[2-(трифторметил)хиноксалин-6-ил]бутанамид (рацемат).

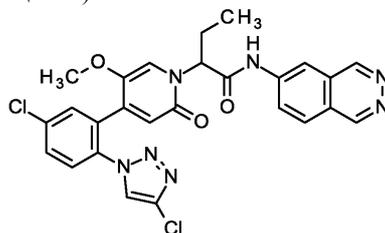


20 мг (31 мкмоль, 70% чистота) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 7 мг (0,034 ммоль, 1,1 экв.) 2-(трифторметил)хиноксалин-6-амин в 0,15 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 17 мг (82% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способу 8]:  $R_t = 1,48$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 650$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,11 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,69-8,66 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,88-7,78 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,66-5,58 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,24-2,09 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

Пример 207. 2-[4-{5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(фталазин-6-ил)бутанамид (рацемат).

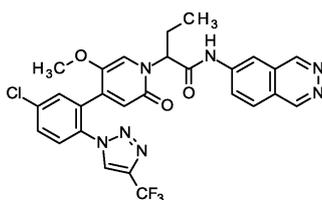


20 мг (47 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 9 мг (0,052 ммоль, 1,1 экв.) фталазин-6-аминийхлорида в 0,23 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 25 мг (96% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,10$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 548$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,06 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,66-5,59 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,24-2,06 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Пример 208. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(фталазин-6-ил)бутанамид (рацемат).

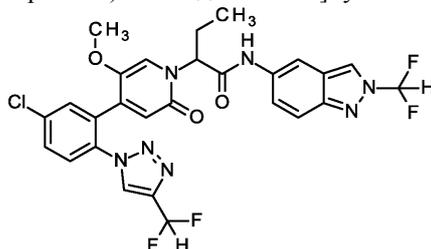


30 мг (46 мкмоль, 70% чистота) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 9 мг (0,051 ммоль, 1,1 экв.) фталазин-6-аминийхлорида в 0,23 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 16 мг (60% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 8]:  $R_t = 1,17$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 582$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,04 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,89-7,76 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,22-2,07 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

Пример 209. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-N-[2-(дифторметил)-2Н-индазол-5-ил]бутанамид (рацемат).

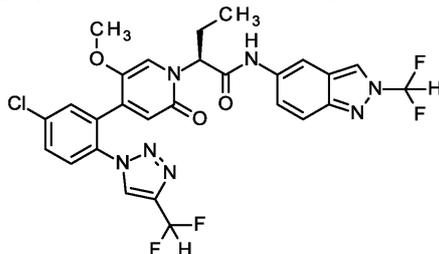


160,0 мг (80% чистота, 0,292 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 85,4 мг (90% чистота, 0,350 ммоль) 2-(дифторметил)-2Н-индазол-5-амин гидрохлорида в 2,0 мл пиридина были введены в реакцию при комнатной температуре согласно общему способу 5. Выход: 138 мг (79% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,82$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 604$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,50 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,91 - 8,28 (m, 2H), 7,65 - 7,83 (m, 4H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 7,05 - 7,37 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,51 - 5,68 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,96-2,19 (m, 2H), 0,74 - 0,89 (m, 3H).

Пример 210. (2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-N-[2-(дифторметил)-2Н-индазол-5-ил]бутанамид (энантиомер 2).



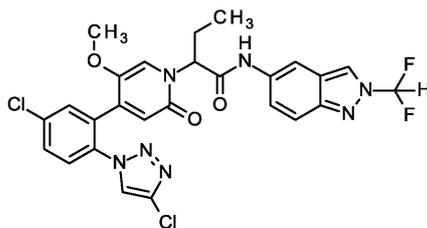
Разделением на энантиомеры 127 мг 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-N-[2-(дифторметил)-2Н-индазол-5-ил]бутанамида (рацемат) (пример 209) было получено 49 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 1,1$  мин) и 46 мг заявленного соединения (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2,2$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,82$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 604$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 211. 2-[4-{5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-N-[2-(дифторметил)-2Н-индазол-5-ил]бутанамид (рацемат).

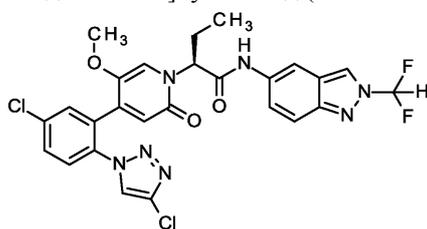


100,0 мг (0,236 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 69,2 мг (90% чистота, 0,284 ммоль) 2-(дифторметил)-2H-индазол-5-амин гидрохлорида в 1,8 мл пиридина были введены в реакцию при комнатной температуре согласно общему способу 5. Выход: 104 мг (75% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 588$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,50 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,92 - 8,29 (m, 2H), 7,66 - 7,83 (m, 4H), 7,42 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,56 - 5,66 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,99 - 2,20 (m, 2H), 0,78 - 0,89 (m, 3H).

Пример 212. (2S)-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-[2-(дифторметил)-2H-индазол-5-ил]бутанамид (энантиомер 2).



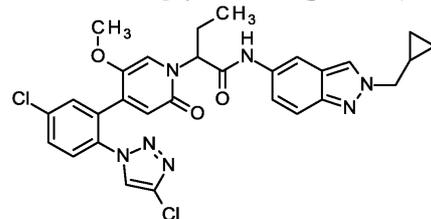
Разделением на энантиомеры 248 мг 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-[2-(дифторметил)-2H-индазол-5-ил]бутанамида (рацемат) (пример 211) было получено 98 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 3,8$  мин) и 97 мг заявленного соединения (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 8,4$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 588$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 213. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-[2-(циклопропилметил)-2H-индазол-5-ил]бутанамид (рацемат).

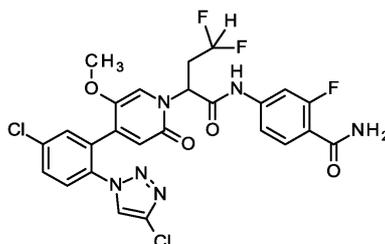


50,0 мг (0,118 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 37,3 мг (85% чистота, 0,142 ммоль) 2-(циклопропилметил)-2H-индазол-5-амин гидрохлорида в 0,9 мл пиридина были введены в реакцию при комнатной температуре согласно общему способу 5. Выход: 23 мг (31% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 592$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10 - 8,14 (m, 1H), 7,72 - 7,82 (m, 3H), 7,54 - 7,60 (m, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,22 - 7,25 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,57 - 5,65 (m, 1H), 4,24 (d, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,98 - 2,19 (m, 2H), 1,31 - 1,43 (m, 1H), 0,79 - 0,87 (m, 3H), 0,53 - 0,60 (m, 2H), 0,40 - 0,46 (m, 2H).

Пример 214. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-4,4-дифторбутаноил)амино]-2-фторбензамид (рацемат).

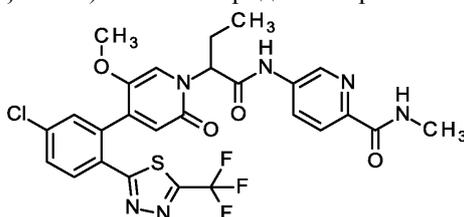


100,0 мг (0,218 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4,4-дифторбутановой кислоты (рацемат) и 43,6 мг (0,283 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида в 5,8 мл пиридина были введены в реакцию при температуре 50°C согласно общему способу 5. Выход: 86 мг (67% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 595$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,65 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,74 - 7,82 (m, 2H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,60 - 7,65 (m, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,86 - 6,20 (m, 1H), 5,73 - 5,84 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,69 - 2,87 (m, 2H).

Пример 215. 5-({2-[4-{5-Хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутаноил}амино)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (рацемат).

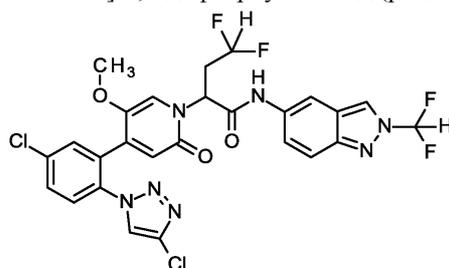


52,0 мг (0,110 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 24,9 мг (0,165 ммоль) 5-амино-N-метилпиридин-2-карбоксамид в 0,9 мл пиридина были введены в реакцию при температуре 50°C согласно общему способу 5. Выход: 51 мг (77% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 607$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,76 - 11,01 (m, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,61 - 8,71 (m, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,74 - 7,82 (m, 1H), 7,68 - 7,73 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,51 - 5,72 (m, 1H), 3,33 - 3,36 (m, 3H), 2,77 - 2,83 (m, 3H), 2,13 - 2,26 (m, 2H), 0,80 - 0,95 (m, 3H).

Пример 216. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-[2-(дифторметил)-2Н-индазол-5-ил]-4,4-дифторбутанамид (рацемат).

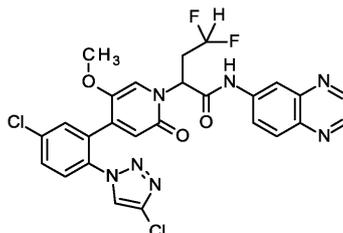


100,0 мг (0,218 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4,4-дифторбутановой кислоты (рацемат) и 63,4 мг (0,283 ммоль) 2-(дифторметил)-2Н-индазол-5-амин гидрохлорида в 5,8 мл пиридина были введены в реакцию при температуре 50°C согласно общему способу 5. Выход: 75 мг (55% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 624$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,45 - 10,54 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,91 - 8,25 (m, 2H), 7,69 - 7,82 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,81 - 6,20 (m, 2H), 3,3 (s, частично покрытый сигналом растворителя), 2,72 - 2,90 (m, 2H).

Пример 217. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4,4-дифтор-N-(хиноксалин-6-ил)бутанамид (рацемат).

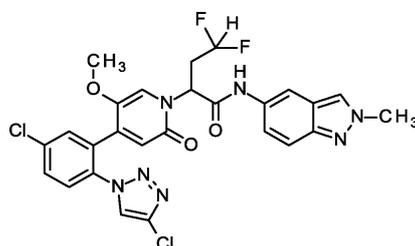


100,0 мг (0,218 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4,4-дифторбутановой кислоты (рацемат) и 41,1 мг (0,283 ммоль) хиноксалин-6-амина в 5,8 мл пиридина были введены в реакцию при температуре 50°C согласно общему способу 5. Выход: 34 мг (27% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 586$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,82 (br s, 1H), 8,88 - 8,93 (m, 1H), 8,83 - 8,86 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 - 8,53 (m, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 1H), 7,95 - 8,02 (m, 1H), 7,70 - 7,83 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,82 - 6,23 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,76 - 2,93 (m, 2H).

Пример 218. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4,4-дифтор-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

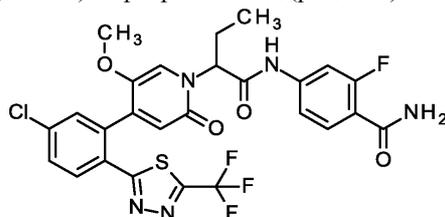


100,0 мг (0,218 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4,4-дифторбутановой кислоты (рацемат) и 41,7 мг (0,283 ммоль) 2-метил-2Н-индазол-5-амина в 5,8 мл пиридина были введены в реакцию при температуре 50°C согласно общему способу 5. Выход: 40 мг (30% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 588$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,27 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 - 8,10 (m, 1H), 7,76 - 7,83 (m, 2H), 7,68 - 7,73 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,81 - 6,20 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,69 - 2,86 (m, 2H).

Пример 219. 4-({2-[4-{5-Хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид (рацемат).

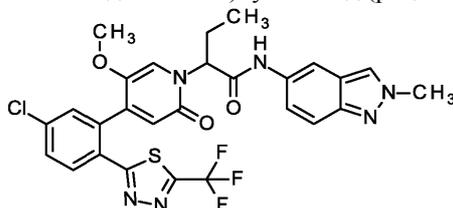


52,0 мг (0,110 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 25,4 мг (0,165 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида в 0,9 мл пиридина были введены в реакцию при температуре 50°C согласно общему способу 5. Выход: 40 мг (60% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,81 (br s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,63 - 7,73 (m, 3H), 7,49 - 7,58 (m, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,60 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,10 - 2,23 (m, 2H), 0,82 - 0,94 (m, 3H).

Пример 220. 2-[4-{5-Хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

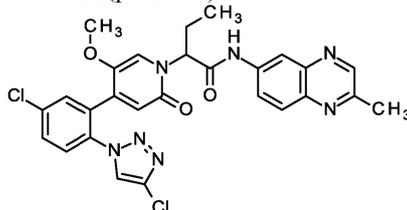


52,0 мг (0,110 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 21,0 мг (0,143 ммоль) 2-метил-2H-индазол-5-амин в 2,9 мл пиридина были введены в реакцию при температуре 50°C согласно общему способу 5. Выход: 50 мг (76% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 603$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,38 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 - 8,16 (m, 2H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 7,69 - 7,73 (m, 1H), 7,52 - 7,59 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23 - 7,32 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,67 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,06 - 2,23 (m, 2H), 0,80 - 0,96 (m, 3H).

Пример 221. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-(2-метилхиноксалин-6-ил)бутанамид (рацемат).

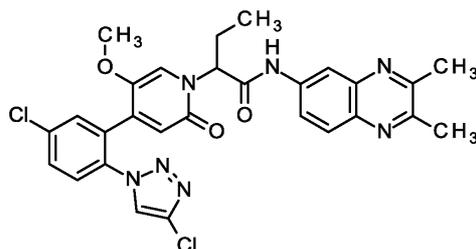


50,0 мг (0,118 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 28,2 мг (0,177 ммоль) 2-метилхиноксалин-6-амин в 1,8 мл пиридина были введены в реакцию при температуре 50°C согласно общему способу 5. Выход: 11 мг (16% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 564$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,94 - 7,99 (m, 1H), 7,88 - 7,94 (m, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,58 - 5,66 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,05 - 2,26 (m, 2H), 0,82 - 0,91 (m, 3H).

Пример 222. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-(2,3-диметилхиноксалин-6-ил)бутанамид (рацемат).

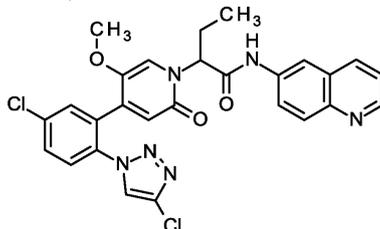


33,0 мг (0,078 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 20,3 мг (0,117 ммоль) 2,3-диметилхиноксалин-6-амин в 0,6 мл пиридина были введены в реакцию при температуре 50°C согласно общему способу 5. Выход: 31 мг (69% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 578$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,89 - 7,94 (m, 1H), 7,73 - 7,86 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,58 - 5,67 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,65 (d, 6H), 2,05 - 2,22 (m, 2H), 0,81 - 0,89 (m, 3H).

Пример 223. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-(хинолин-6-ил)бутанамид (рацемат).



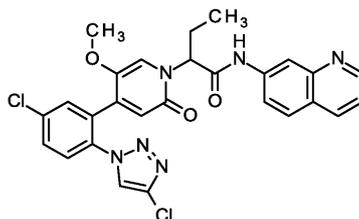
33,0 мг (0,078 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 16,9 мг (0,117 ммоль) хинолин-6-амин в 0,6 мл пиридина были введены в реакцию при температуре 50°C согласно общему способу 5. Выход: 22 мг (51% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 549$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,76 (s, 1H), 8,77 - 8,82 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 - 8,43 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,72 - 7,86 (m, 4H), 7,45 - 7,53 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,60 - 5,69

(m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,03 - 2,25 (m, 2H), 0,81 - 0,90 (m, 3H).

Пример 224. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-(хинолин-7-ил)бутанамид (рацемат).

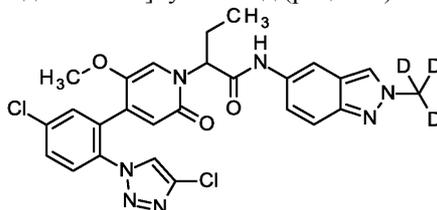


33,9 мг (0,080 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 17,3 мг (0,120 ммоль) хинолин-7-амина в 0,7 мл пиридина были введены в реакцию при температуре 50°C согласно общему способу 5. Выход: 23 мг (52% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,51$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 549$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,77 (s, 1H), 8,82 - 8,88 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,40 - 8,45 (m, 1H), 8,27 - 8,33 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 4H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,59 - 5,68 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,04 - 2,23 (m, 2H), 0,80 - 0,91 (m, 3H).

Пример 225. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-[2-(тридеутеро)метил-2H-индазол-5-ил]бутанамид (рацемат).

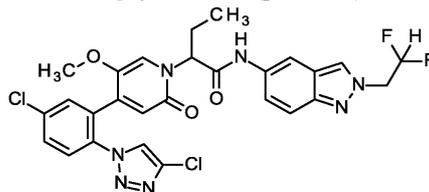


100,0 мг (0,236 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановая кислота (рацемат) и 35,5 мг (0,236 ммоль) 2-(тридеутеро)метил-2H-индазол-6-амина в 1,8 мл пиридина вводились в реакцию при температуре 50°C в соответствии с общим способом 5. Выход: 54 мг (40% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,08 - 8,15 (m, 1H), 7,71 - 7,83 (m, 3H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,51 - 5,66 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,98 - 2,19 (m, 2H), 0,75 - 0,88 (m, 3H).

Пример 226. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-[2-(2,2-дифторэтил)-2H-индазол-5-ил]бутанамид (рацемат).

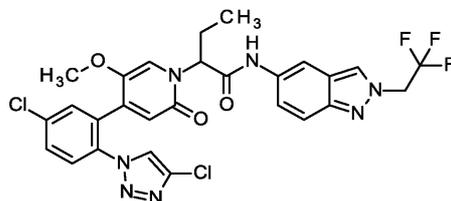


100,0 мг (0,236 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 46,6 мг (0,236 ммоль) 2-(2,2-дифторэтил)-2H-индазол-5-амина в 1,8 мл пиридина были введены в реакцию при температуре 50°C согласно общему способу 5. Выход: 33 мг (21% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 602$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,40 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 - 7,83 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,35 - 6,68 (m, 2H), 5,56 - 5,65 (m, 1H), 4,87 - 4,98 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,98 - 2,18 (m, 2H), 0,79 - 0,87 (m, 3H).

Пример 227. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-[2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-индазол-5-ил]бутанамид (рацемат).

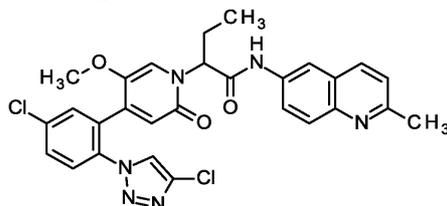


100,0 мг (0,236 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 50,8 мг (0,236 ммоль) 2-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-индазол-5-амина в 1,8 мл пиридина были введены в реакцию при температуре 50°C согласно общему способу 5. Выход: 35 мг (23% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 620$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,42 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 - 7,83 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,61 (dd, 1H), 5,45 (q, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,98 - 2,18 (m, 2H), 0,78 - 0,90 (m, 3H).

Пример 228. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-(2-метилхинолин-6-ил)бутанамид (рацемат).

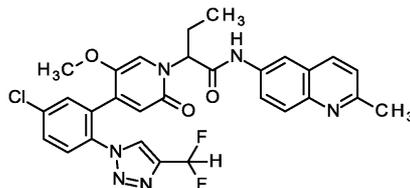


150,0 мг (0,354 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 84,1 мг (0,532 ммоль) 2-метилхинолин-6-амина в 2,9 мл пиридина были введены в реакцию при температуре 50°C согласно общему способу 5. Выход: 41 мг (20% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 563$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,69 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,71 - 7,82 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,02 - 2,22 (m, 2H), 0,81 - 0,88 (m, 3H).

Пример 229. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-N-(2-метилхинолин-6-ил)бутанамид (рацемат).

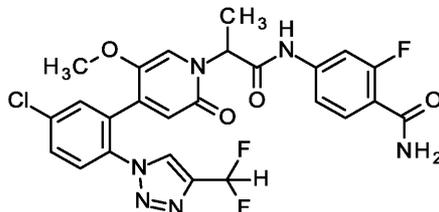


150,0 мг (0,342 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 81,1 мг (0,513 ммоль) 2-метилхинолин-6-амина в 2,8 мл пиридина были введены в реакцию при температуре 50°C согласно общему способу 5. Выход: 40 мг (20% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 579$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,69 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,29 - 8,35 (m, 1H), 8,11 - 8,20 (m, 1H), 7,84 - 7,91 (m, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 4H), 7,08 - 7,41 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 5,56 - 5,68 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,99 - 2,22 (m, 2H), 0,80 - 0,89 (m, 3H).

Пример 230. 4-({2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}пропаноил)амино)-2-фторбензамид (рацемат).



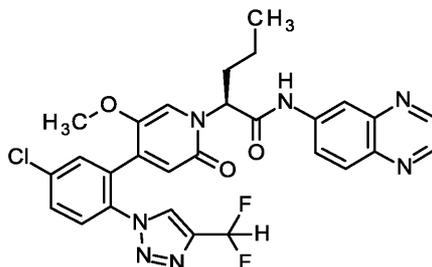
400 мг (0,94 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]пропановой кислоты (рацемат) растворили в 24,9 мл пиридина и затем добавили 896 мкл (1,51 ммоль) пропилфосфонового ангидрида (ТЗР, 50% раствор в этилацетате). Реакционную смесь нагревали до 50°C и затем добавили 189 мг (1,22 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре 50°C и затем доводили медленно до комнатной температуры. Смесь разбавили 5 мл ацетонитрил/вода (1:1) и очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой-ВЭЖХ (градиент 0,1% муравьиной кислоты/ацетонитрил). Выход: 229 мг (43% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 561$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,68 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,75 - 7,83 (m, 2H), 7,59 - 7,73 (m,

3H), 7,47 - 7,57 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,07 - 7,15 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,45 - 5,57 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,63 (d, 3H).

Пример 231. (2S)-2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(хиноксалин-6-ил)пентанамид (энантиомер 2).



Разделением на энантиомеры 96 мг 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(хиноксалин-6-ил)пентанамид (рацемат) было получено 40,5 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 9,6$  мин) и 40 мг заявленного соединения (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 16,1$  мин; 100% ee.

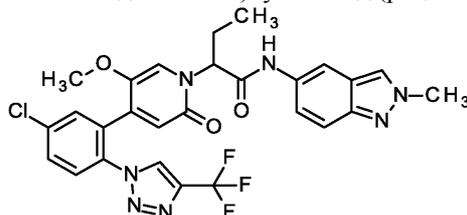
Разделительный способ: колонка: Chiralpak AD-H SFC, 5 мкм 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 50 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daisel AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 580$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,37-7,07 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,72 (br dd, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,17-2,02 (m, 2H), 1,31-1,12 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Пример 232. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

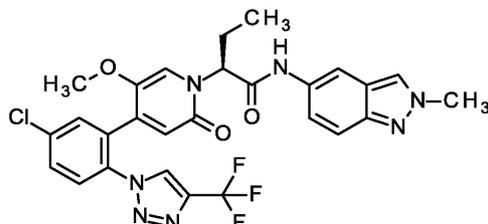


86,0 мг (188 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 42,4 мг (282 мкмоль) 2-метил-2H-индазол-5-амин в 1,5 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 87 мг (77% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,94$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 584$  [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,34 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,59 (dd, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,15-1,97 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).

Пример 233. (2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (энантиомер 2).



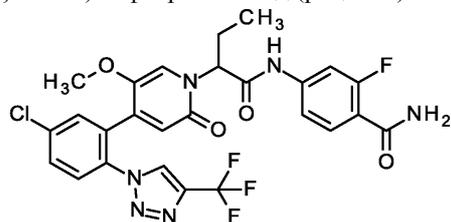
Разделением на энантиомеры 84 мг 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат) было получено 29 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2,8$  мин) и 31 мг заявленного соединения (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 4,7$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Chiralpak AD-H SFC, 5 мкм 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 75%/этанол 25%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 75% диоксид углерода, 25% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 586$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 234. 4-(2-[4-{5-Хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил)амино)-2-фторбензамид (рацемат).



86,0 мг (188 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 44,9 мг (282 мкмоль) 4-амино-2-фторбензамида были смешаны в 1,5 мл пиридина. Затем были добавлены по каплям при комнатной температуре 336 мкл (0,57 ммоль) пропилфосфонового ангидрида (ТЗР, 50% раствор в этилацетате) и смесь перемешивали дополнительно 30 мин при 50°C. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, а затем очищали способом препаративной обращенно-фазовой-ВЭЖХ (градиент 0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил). Выход: 60 мг (54% от теоретического значения).

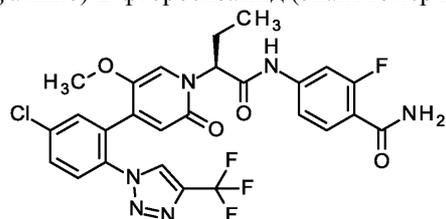
Альтернативно смесь готовили в соответствии со следующей процедурой:

1,00 г (73% чистота, 1,60 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) растворили в 13,1 мл пиридина и добавили 1,52 мл (2,56 ммоль) пропилфосфонового ангидрида (ТЗР, 50% раствор в этилацетате). Реакционную смесь нагревали до 40°C и затем добавили 0,32 г (2,08 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида. Реакционную смесь перемешивали еще 15 мин при температуре 40°C, а затем сразу же концентрировали при пониженном давлении. Остаток был помещен в 10 мл ацетонитрила, подкислен 3 мл соляной кислоты (1M), а затем очищен способом препаративной обращенно-фазовой-ВЭЖХ (градиент 0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил). Выход: 794 мг (84% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 593$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,76 (br s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).

Пример 235. 4-((2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил)амино)-2-фторбензамид (энантиомер 2).



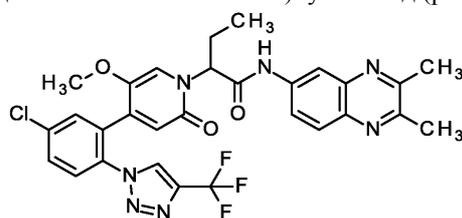
Разделением на энантиомеры 63 мг 4-((2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил)амино)-2-фторбензамида (рацемат) было получено 25 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2,6$  мин) и 26 мг заявленного соединения (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 3,6$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Chiralpak AD-H SFC, 5 мкм 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 75%/этанол 25%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 75% диоксид углерода, 25% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 593$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 236. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2,3-диметилхиноксалин-6-ил)бутанамид (рацемат).

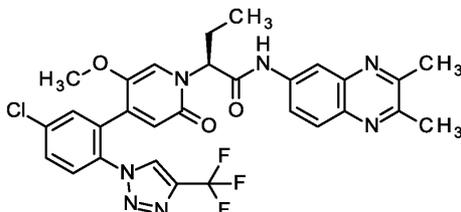


86,0 мг (188 мкмоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 48,9 мг (282 мкмоль) 2,3-диметилхиноксалин-6-амина в 1,5 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 100 мг (87% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 612 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,78 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 3H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,61 (dd, 1H), 3,29-3,27 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,20-2,05 (m, 2H), 0,81 (t, 3H).

Пример 237. (2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2,3-диметилхиноксалин-6-ил)бутанамид (энантиомер 2).



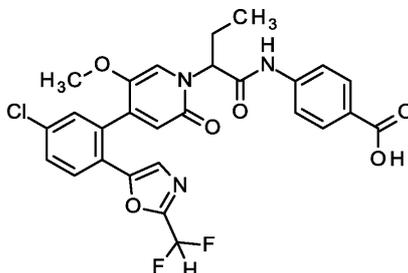
Разделением на энантиомеры 88 мг 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2,3-диметилхиноксалин-6-ил)бутаноида (рацемат) было получено 34 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2,9$  мин) и 34 мг заявленного соединения (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 6,1$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Chiralpak AD-H SFC, 5 мкм 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 75%/этанол 25%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daisel AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 75% диоксид углерода, 25% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 1,02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 612 [M+H]^+$ .

Пример 238. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-(2-(дифторметил)-1,3-оксазол-5-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноил)амино]бензойная кислота (рацемат).

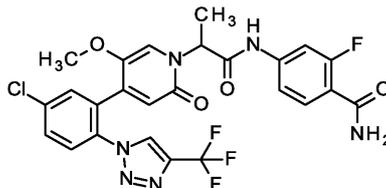


50,0 мг (114 мкмоль) 2-{4-[5-хлор-2-[2-(дифторметил)-1,3-оксазол-5-ил]фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 16,4 мг (120 мкмоль) 4-аминобензойной кислоты в 0,5 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 40 мг (63% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 558 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,75 (br s, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,71-5,60 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,23-2,07 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Пример 239. 4-[(2-{4-[5-Хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пропаноил)амино]-2-фторбензамид (рацемат).



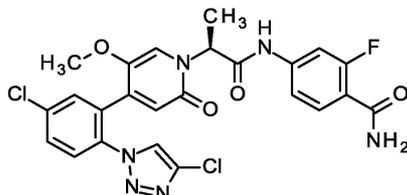
400 мг (90% чистота, 0,81 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пропановой кислоты растворили в 21,5 мл пиридина и затем добавили 0,77 мл пропилфосфонового ангидрида (ТЗР, 50% раствор в этилацетате). Реакционную смесь нагрели до 40°C и добавили 163 мг (1,06 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида. После добавления смесь перемешивали дополнительно 25 мин при температуре 40°C, затем доводили до комнатной температуры и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток был помещен в 10 мл ацетонитрила, подкислен 1М соляной кислоты, а затем очищен способом препаративной обращенно-фазовой-ВЭЖХ (градиент 0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил). Выход: 231 мг (49% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 579$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,67 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,59 - 7,72 (m, 2H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,46 - 5,56 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,63 (d, 3H).

Пример 240. 4-{(2S)-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пропаноил}амино}-2-фторбензамид (энантиомер 2).



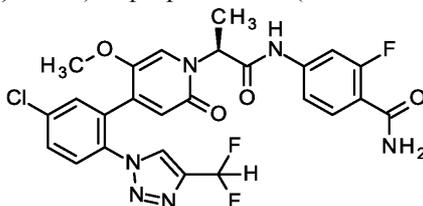
Разделением на энантиомеры 38 мг 4-[(2S)-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}пропаноил}амино]-2-фторбензамида (рацемат) (пример 184) было получено 4,7 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 1,9$  мин) и 4,8 мг заявленного соединения (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 5,2$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 75%/этанол 25%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,49$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 545$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 241. 4-((2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пропаноил}амино)-2-фторбензамид (энантиомер 2).



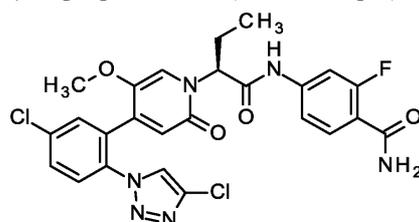
Разделением на энантиомеры 229 мг 4-((2S)-2-[4-{5-хлор-2-(4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пропаноил}амино)-2-фторбензамида (рацемат) (пример 230) было получено 93 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2,3$  мин) и 92 мг заявленного соединения (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 4,2$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 80%/этанол 20%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 75% диоксид углерода, 25% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,81$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 561$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 242. 4-{(2S)-2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутаноил}амино}-2-фторбензамид (энантиомер 2).



Разделением на энантиомеры 170 мг 4-[[2-[[4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил]амино]-2-фторбензамида (рацемат) (пример 171) было получено 68 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 1,3$  мин) и 68 мг заявленного соединения (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 1,6$  мин; 100% ee.

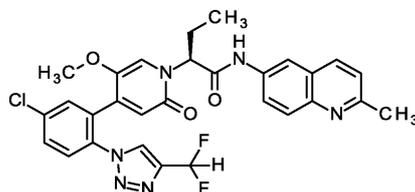
Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 75%/этанол 25%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100

бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 559$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 243. (2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-метилхинолин-6-ил)бутанамид (энантиомер 2).



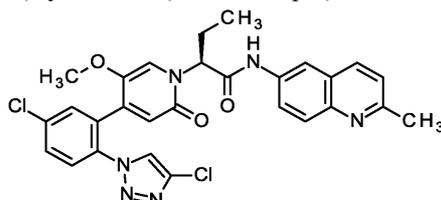
Разделением на энантиомеры 110 мг 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-[2-метилхинолин-6-ил]бутанамид (рацемат) (пример 229) было получено 44 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 1,6$  мин) и 42 мг заявленного соединения пример 243 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 3,5$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak AZ-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AZ SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 60% диоксид углерода, 40% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,41$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 579$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 244. (2S)-2-[4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-метилхинолин-6-ил)бутанамид (энантиомер 2).



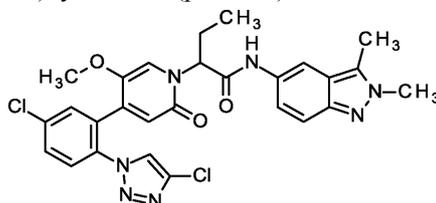
Разделением на энантиомеры 75 мг 2-[4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-[2-метилхинолин-6-ил]бутанамид (рацемат) (пример 228) было получено 31 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2,4$  мин) и 27 мг заявленного соединения пример 244 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 6,6$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak AZ-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 70%/этанол 30%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AZ SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 60% диоксид углерода, 40% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 563$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 245. 2-[4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2,3-диметил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

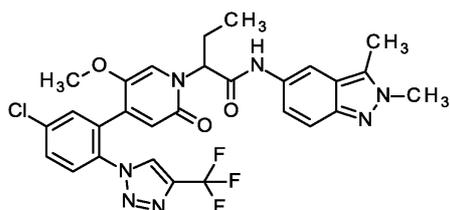


50,0 мг (70% чистота, 0,12 ммоль) 2-[4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 28,6 мг (0,18 ммоль) 2,3-диметил-2H-индазол-5-амин в 0,98 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 50 мг (74% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,69$  мин; MS (ESIneg):  $m/z = 566$  [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,32 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,82-7,71 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,20-1,96 (m, 2H), 0,90-0,79 (m, 3H).

Пример 246. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2,3-диметил-2H-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

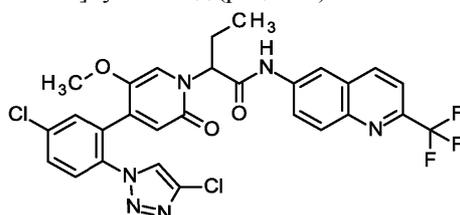


60,0 мг (70% чистота, 0,09 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 22,2 мг (0,14 ммоль) 2,3-диметил-2Н-индазол-5-амин в 0,76 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 51 мг (55% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,80$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 600$  [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,31 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,63-5,54 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,18-1,96 (m, 2H), 0,85-0,75 (m, 3H).

Пример 247. 2-[4-{5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-N-[2-(трифторметил)хинолин-6-ил]бутанамид (рацемат).

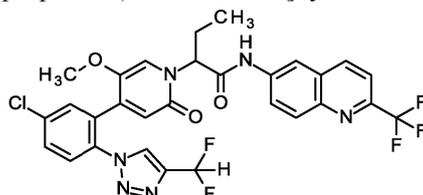


110,0 мг (0,26 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 82,7 мг (0,39 ммоль) 2-(трифторметил)хинолин-6-амин в 2,2 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 125 мг (77% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,15$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 615$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,62 - 8,68 (m, 2H), 8,57 - 8,61 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,89 - 7,99 (m, 2H), 7,73 - 7,83 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,59 - 5,70 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,05 - 2,25 (m, 2H), 0,82 - 0,91 (m, 3H).

Пример 248. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-N-[2-(трифторметил)хинолин-6-ил]бутанамид (рацемат).

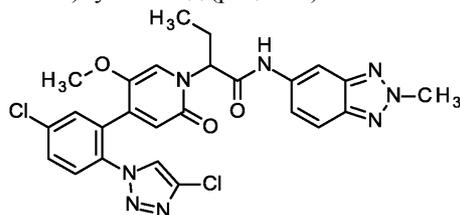


110,0 мг (0,25 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 79,8 мг (0,38 ммоль) 2-(трифторметил)хинолин-6-амин в 2,1 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 106 мг (66% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 2,12$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 633$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,55 - 8,60 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,88 - 8,00 (m, 2H), 7,72 - 7,82 (m, 3H), 7,06 - 7,38 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,58 - 5,68 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,04 - 2,23 (m, 2H), 0,79 - 0,91 (m, 3H).

Пример 249. 2-[4-{5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-N-(2-метил-2Н-бензотриазол-5-ил)бутанамид (рацемат).



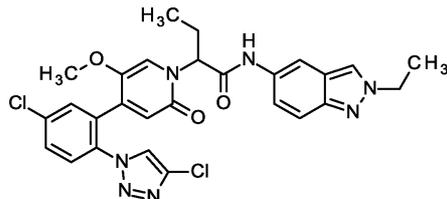
100 мг (0,22 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутановой кислоты (рацемат) растворили в 5 мл пиридина и затем добавили 0,52

мл пропилфосфонового ангидрида (ТЗР 50% раствор в этилацетате). Реакционная смесь была нагрета до 50°C, а затем добавили 42 мг (0,28 ммоль) 2-метил-2Н-бензотриазол-5-амина. После добавления смесь перемешивали дополнительно в течение 1 ч при температуре 50°C, затем доводили до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой-ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 мм × 30 мм; элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил; градиент: 0,0 мин 30% В; 4,5 мин 50% В; 11,5 мин 70% В; 12 мин 100% В; 14,75 мин 30% В; поток: 50 мл/мин). Выход: 90 мг (75% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 553$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,60 (dd, 1H), 4,45 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,19-2,05 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

Пример 250. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-N-(2-этил-2Н-индазол-5-ил)бутанамид (рацемат).

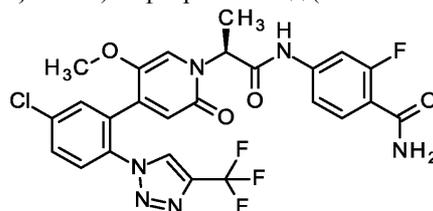


100 мг (0,22 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутановой кислоты (рацемат) растворили в 5 мл пиридина и затем добавили 0,52 мл пропилфосфонового ангидрида (ТЗР 50% раствор в этилацетате). Реакционную смесь нагрели до 50°C и затем добавили 46 мг (0,28 ммоль) 2-этил-2Н-индазол-5-амина. После добавления смесь перемешивали дополнительно в течение 1 ч при температуре 50°C, затем доводили до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой-ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 мм × 30 мм; элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил; градиент: 0,0 мин 30% В; 4,5 мин 50% В; 11,5 мин 70% В; 12 мин 100% В; 14,75 мин 30% В; поток: 50 мл/мин). Выход: 95 мг (77% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 19]:  $R_t = 1,75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 566$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,36 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,60 (dd, 1H), 4,41 (q, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,18-1,98 (m, 2H), 1,49 (t, 3H), 0,83 (t, 3H).

Пример 251. 4-((2S)-2-[4-{5-Хлор-2-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]пропаноил)амино)-2-фторбензамид (энантиомер 2).



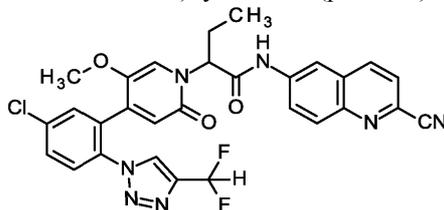
Разделением на энантиомеры 230 мг 4-((2S)-2-[4-{5-хлор-2-(4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]пропаноил)амино)-2-фторбензамида (рацемат) (пример 239) было получено 106 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 1,0$  мин) и 96 мг заявленного соединения (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 1,8$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 80%/этанол 20%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 70% диоксид углерода, 30% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 579$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 252. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]-N-(2-цианохинолин-6-ил)бутанамид (рацемат).

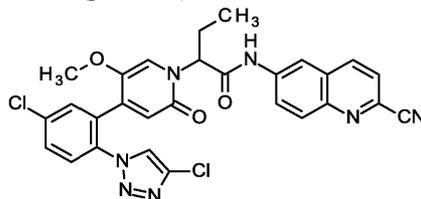


100,0 мг (0,23 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 57,8 мг (0,34 ммоль) 6-аминохинолин-2-карбонитрила в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 82 мг (61% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 590$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,97 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,61-8,54 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,38-7,08 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,67-5,58 (m, 1H), 2,24-2,02 (m, 2H), 0,87-0,80 (m, 3H).

Пример 253. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-(2-цианохинолин-6-ил)бутанамид (рацемат).

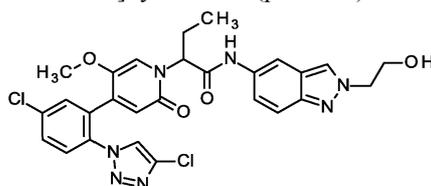


100,0 мг (0,24 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 60,0 мг (0,35 ммоль) 6-аминохинолина-2-карбонитрила в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 103 мг (75% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 574$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,98 (s, 1H), 8,67-8,54 (m, 3H), 8,12 (d, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,83-7,71 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,69-5,58 (m, 1H), 2,26-2,04 (m, 2H), 0,91-0,80 (m, 3H).

Пример 254. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-[2-(2-гидроксиэтил)-2H-индазол-5-ил]бутанамид (рацемат).

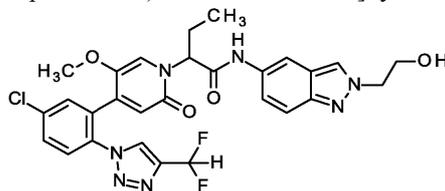


50,0 мг (0,12 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 25,1 мг (0,14 ммоль) 2-(5-амино-2H-индазол-2-ил)этанола в 0,5 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 24 мг (35% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 582$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,37 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 4,97 (br s, 1H), 4,45-4,37 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,18-1,99 (m, 2H), 0,87-0,79 (m, 3H).

Пример 255. 2-[4-{5-Хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-[2-(2-гидроксиэтил)-2H-индазол-5-ил]бутанамид (рацемат).

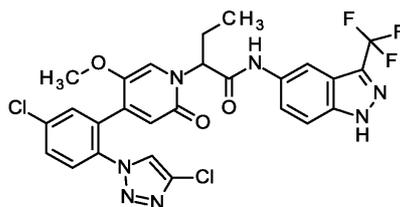


50,0 мг (0,11 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутановой кислоты (рацемат) и 24,2 мг (0,14 ммоль) 2-(5-амино-2H-индазол-2-ил)этанола в 0,5 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 26 мг (38% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,51$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 598$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,37 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34-7,12 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 5,64-5,56 (m, 1H), 5,01-4,94 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,16-1,96 (m, 2H), 0,85-0,77 (m, 3H).

Пример 256. 2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил}-N-[3-(трифторметил)-1H-индазол-5-ил]бутанамид (рацемат).

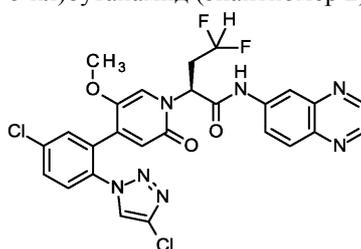


50,0 мг (0,12 ммоль) 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}бутановой кислоты (рацемат) и 44,6 мг (0,18 ммоль) 3-(трифторметил)-1Н-индазол-5-амин в 1,0 мл пиридина были введены в реакцию согласно общему способу 5. Выход: 44 мг (61% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,92$  мин; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 604$  (M-H).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,96 (br s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,21-2,02 (m, 2H), 0,88-0,80 (m, 3H).

Пример 257. (2S)-2-{4-[5-Хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)ил}-4,4-дифтор-N-(хиноксалин-6-ил)бутанамид (энантиомер 2).



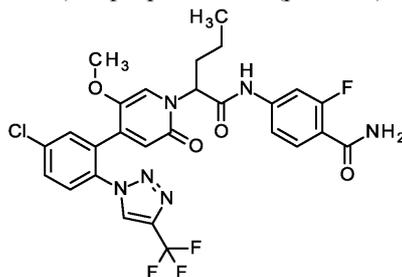
Разделением на энантиомеры 32 мг 2-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил}-4,4-дифтор-N-(хиноксалин-6-ил)бутанамид (рацемат) было получено 9 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2,2$  мин) и 10 мг заявленного соединения (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 4,9$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak OJ-H SFC 5 мкм, 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 75%/метанол 25%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Daicel OJ SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 80% диоксид углерода, 20% метанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 1]:  $R_t = 0,91$  мин; MS (ESI<sub>pos</sub>):  $m/z = 586$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 258. 4-({2-[4-{5-Хлор-2-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]пентаноил}амино)-2-фторбензамид (рацемат).

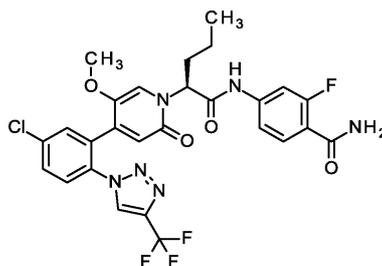


300 мг (71% чистота, 0,45 ммоль) 2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]валерьяновой кислоты (рацемат) растворили в 2,4 мл пиридина и затем добавили 430 мкл (0,72 ммоль) пропилфосфонового ангидрида (ТЗР, 50% раствор в этилацетате). Реакционную смесь нагревали до 40°C и затем добавили 91 мг (0,59 ммоль) 4-амино-2-фторбензамида. Реакционную смесь перемешивали дополнительно 10 мин при температуре 40°C и затем доводили до комнатной температуры. Смесь разбавили 2 мл N,N-диметилформамида и очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой-ВЭЖХ (градиент 0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил). Выход: 184 мг (67% от теоретического значения).

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,81$  мин; MS (ESI<sub>pos</sub>):  $m/z = 607$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,76 (br s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,72-7,60 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,68-5,59 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,17-1,94 (m, 2H), 1,23-1,09 (m, 2H), 0,94-0,85 (m, 3H).

Пример 259. 4-({(2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]пентаноил}амино)-2-фторбензамид (энантиомер 2).



Разделением на энантиомеры 4-({2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1 (2Н)-ил]пентаноил}амино)-2-фторбензамида (177 мг, 0,292 ммоль) (рацемат) (пример 258) было получено 82 мг энантиомера 1 (хиральная ВЭЖХ, анализ:  $R_t = 1,15$  мин) и 72 мг заявленного соединения пример 259 (энантиомер 2): хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 1,75$  мин; 100% ee.

Разделительный способ: колонка: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 мкм 250 мм × 20 мм; подвижная фаза: диоксид углерода 75%/этанол 25%; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; давление: 100 бар; УФ-детектирование: 210 нм.

Анализ: колонка: Chiralpak AD SFC 3 мкм, 100 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: 75% диоксид углерода, 25% этанол; скорость потока: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

ЖХ/МС [способ 10]:  $R_t = 1,81$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 607 [M+H]^+$ .

В) Оценка физиологической эффективности.

Пригодность соединений, описываемых в настоящем изобретении, для лечения тромбоэмболических расстройств может быть показано в следующих системах анализа.

а) Описание испытаний (in vitro).

а.1) Измерение ингибирования FXIa.

Фактор ингибирования веществ XIa в соответствии с изобретением определяется с помощью системы биохимических проб, в которой применяется реакция субстрата пептидного фактора XIa для определения ферментативной активности человеческого фактора XIa. Здесь фактор XIa отделяется от пептидного субстрата фактора XIa С-концевым аминотилкумарином, флюоресценция которого измеряется. Определения выполняются в микротитрационных планшетах.

Тестируемые вещества растворяются в диметилсульфоксиде и последовательно разбавляются в диметилсульфоксиде (3000 мкМ до 0,0078 мкМ; результирующие конечные концентрации в данном испытании: 50 мкМ до 0,00013 мкМ). В каждом случае 1 мкл разбавленных растворов веществ помещается в лунки белых микротитрационных планшетов производства Greiner (384 лунки). Затем добавляются последовательно 20 мкл аналитического буфера (50 мМ/НСl pH 7,4); 100 мМ хлорида натрия; 5 мМ хлорида кальция; 0,1% бычьего сывороточного альбумина) и 20 мкл фактора XIa производства Kordia (0,45 нМ в аналитическом буфере). После 15 мин инкубации реакция фермента запускается добавлением 20 мкл субстрата фактора XIa Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-АМС, растворенного в пробном буфере (10 мкМ в аналитическом буфере) производства Wacem, смесь инкубируется при комнатной температуре (22°C) в течение 30 мин и затем измеряется флюоресценция (возбуждение: 360 нм, эмиссия: 460 нм). Измеренные эмиссии тестируемых партий с испытательным веществом сравниваются с данными контрольных партий без тестируемого вещества (только диметилсульфоксид вместо тестируемого вещества в диметилсульфоксиде), и  $IC_{50}$  значения рассчитываются из отношения концентрации/ активности. Данные о активности из этого теста перечислены в табл. А ниже (некоторые из них средние значения из нескольких независимых индивидуальных определений).

Таблица А

Пример №	$IC_{50}$ [нМ]	Пример №	$IC_{50}$ [нМ]
1	1,8	2	9,6
3	4,1	4	3,6
5	1,6	6	1,1
7	0,4	8	9,6
9	2,9	10	4,0

## 036208

11	4,5		12	4,5
13	4,3		14	9,0
15	1,3		16	9,9
17	22		18	15
19	0,26		20	0,34
21	1,3		22	3,7
23	1,8		24	88
25	39		26	10
27	0,7		28	5,7
29	37		30	4,0
31	4,1		32	4,7
33	2,1		34	6,1
35	0,83		36	1,4
37	3,1		38	1,9
39	4,3		40	11
41	16		42	2,5
43	2,3		44	2,6
45	1,5		46	0,53
47	4,3		48	1,0
49	0,36		50	17
51	1,5		52	3,4
53	1,7		54	4,8
55	3,2		56	4,7
57	2,7		58	1,8
59	4,8		60	1,8
61	5,9		62	3,2
63	22		64	22
65	20		66	8,2
67	1,2		68	4,4
69	6,4		70	2,7
71	4,0		72	4,5
73	5,3		74	4,6
75	2,1		76	2,6
77	3,7		78	3,0

## 036208

79	1,6		80	1,3
81	6,0		82	6,3
83	2,8		84	5,7
85	1,8		86	1,1
87	4,7		88	7,4
89	7,2		90	0,92
91	3,2		92	7,8
93	9,9		94	1,4
95	3,7		96	6,0
97	39		98	22
99	0,96		100	1,1
101	1,0		102	1,4
103	1,5		104	3,7
105	14		106	18
107	22		108	15
109	3,6		110	21
111	8,3		112	0,36
113	0,55		114	0,31
115	0,46		116	0,66
117	0,56		118	0,26
119	0,50		120	0,34
121	6,1		122	3,6
123	1,4		124	5,7
125	2,3		126	1,4
127	2,1		128	1,3
129	2,1		130	0,84
131	33		132	15
133	38		134	18
135	30		136	0,72
137	0,84		138	0,36
139	0,59		140	0,76
141	0,71		142	0,71
143	3,0		144	4,7
145	2,1		146	2,0

## 036208

147	2,7		148	2,0
149	13		150	12
151	6,7		152	6,2
153	16		154	2,0
155	9,2		156	15
157	8,1		158	7,6
159	24		160	2,7
161	2,9		162	1,4
163	0,70		164	1,9
165	0,86		166	0,62
167	1,4		168	0,78
169	1,4		170	0,55
171	1,6		172	0,82
173	3,9		174	2,9
175	6,4		176	4,2
177	7,7		178	9,4
179	5,6		180	1,2
181	1,7		182	3,1
183	2,7		184	1,4
185	0,75		186	0,65
187	1,1		188	1,7
189	0,73		190	0,65
191	1,9		192	4,6
193	10		194	5,9
195	10		196	3,6
197	6,5		198	4,6
199	1,3		200	1,1
201	1,1		202	1,7
203	11		204	3,5
205	17		206	5,0
207	2,0		208	1,9
209	1,7		210	0,78
211	1,4		212	0,98
213	3,8		214	2,8

215	4,6		216	7,6
217	1,7		218	2,2
219	6,5		220	3,5
221	1,0		222	1,2
223	1,3		224	3,4
225	1,0		226	1,8
227	1,8		228	1,6
229	1,1		230	2,8
231	1,1		232	1,1
233	0,79		234	1,5
235	0,92		236	1,8
237	0,89		238	10
239	0,89		240	0,64
241	0,98		242	0,89
243	0,87		244	0,65
245	2,0		246	1,7
247	6,9		248	7,9
249	4,1		250	1,3
251	0,74		252	3,0
253	2,3		254	0,81
255	1,7		256	6,3
257	0,85		258	4,6

#### а.2) Определение селективности.

Чтобы продемонстрировать селективность веществ по отношению к ингибированию FXIa, тестируемые вещества исследуются на ингибирование других серин-протеаз человека, таких как фактор Ха, трипсин и плазмин. Для определения ферментативной активности фактор Ха (1,3 нмоль/л, Kordia), трипсин (83 мЕд/мл, Sigma) и плазмин (0,1 мкг/мл Kordia) ферменты растворяются (50 ммоль/л Tris буфера [С,С,С-трис(гидроксиэтил)аминометан], 100 ммоль/л, 0,1% BSA [бычий сывороточный альбумин], 5 ммоль/л хлорида кальция, рН 7,4) и инкубируют в течение 15 мин с тестируемым веществом в различных концентрациях в диметилсульфоксиде, а также в диметилсульфоксиде без тестируемого вещества. Ферментативная реакция начинается с добавления соответствующих субстратов (5 мкмоль/л Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC производства Bachem для фактора Ха и трипсина, 50 мкмоль/л MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC производства Bachem для плазмина). После 30 мин инкубации при температуре 22°C измеряется флуоресценция (возбуждение: 360 нм, эмиссия: 460 нм). Измеренные эмиссии тестируемых партий с испытательным веществом сравниваются с данными контрольных партий без тестируемого вещества (только диметилсульфоксид вместо тестируемого вещества в диметилсульфоксиде), и IC<sub>50</sub> значения рассчитываются из отношения концентрации/активности.

#### а.3) Анализ образования тромбина (тромбограмма).

Влияние тестируемых веществ на тромбограмму (анализ образования тромбина по Хемкер) определяется *in vitro* в плазме крови человека (Ostaplas® производства Октафарма).

В тесте генерации тромбина по Хемкеру активность тромбина в коагулировании плазмы определяется путем измерения флуоресцентных продуктов расщепления субстрата I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem). Реакции проводятся в присутствии различных концентраций тестируемого вещества или соответствующего растворителя. Для начала реакции используются реагенты производства Thrombinoscope (30 рМ или 0,1 рМ рекомбинантный тканевый фактор, 24 мкМ фосфолипиды в HEPES. Кроме того, используется калибратор тромбина производства Thrombinoscope amidolytic, чья активность требуется для расчета активности тромбина в образце, содержащем неизвестное количество тромбина. Испытание проводится в соответствии с инструкциями изготовителя (Thrombinoscope BV): 4 мкл тестируемого вещества или растворителя, 76 мкл плазмы и 20 мкл триггерного реагента "PPP-Reagent" или калибратора тром-

бина инкубируют при 37°C в течение 5 мин. После добавления 20 мкл 2,5 мМ субстрата тромбина в 20 мМ Hepar, 60 мг/мл бычьего сывороточного альбумина, 102 мМ хлорида кальция, генерация тромбина измеряется каждые 20 с в течение 120 мин. Измерение осуществляется с помощью флуорометра (Fluoroskan Ascent) производства Thermo Electron, оснащенного двумя парами фильтров 390/460 нм и диспенсером.

Используя программное обеспечение Thrombinoscope, тромбограмма вычисляется и представляется графически. Рассчитываются следующие параметры: время запаздывания, (время достижения пика тромбина, пик, эндогенный тромбиновый потенциал (ЕТР) и время окончания генерации тромбина.

#### а.4) Определение антикоагуляторной активности.

Антикоагуляторная активность тестируемых веществ определяется *in vitro* в плазме человека и в плазме крыс. С этой целью кровь берут в соотношении цитрат натрия/кровь 1:9 с помощью раствора 0,11 молярного раствора цитрата натрия в качестве приемника. Сразу же после того, как взята кровь, ее тщательно перемешивают и центрифугируют количество 4000 г в течение 15 мин. Супернатант (надосадочная жидкость) отбирают пипеткой.

Протромбиновое время (РТ, синонимы: тромбoplastиновое время, экспресс-метод) определяется в присутствии различных концентраций исследуемого вещества или соответствующего растворителя с использованием коммерческих тест-наборов (®Neoplastin производства компании "Boehringer Mannheim" или Hemoliance RecombiPlastin® производства компании "Instrumentation Laboratory"). Испытуемые соединения инкубируют с плазмой при температуре 37°C в течение 3 мин. Затем добавлением тромбoplastина инициируют процесс коагуляции и определяют время, когда произойдет коагуляция. Определяется концентрация испытуемого вещества, которое влияет на удвоение протромбинового времени.

Активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ) определяли в присутствии различных концентраций исследуемого вещества или соответствующего растворителя с использованием коммерческого набора тестов (реагент для определения АЧТВ производства Roche). Испытуемые соединения инкубируют с плазмой и реагентом для определения АЧТВ (цефалин, каолин) при температуре 37°C в течение 3 мин. Затем добавлением 25 мМ хлорида кальция инициируют процесс коагуляции и определяют время, когда произойдет коагуляция. Определяется концентрация испытуемого вещества, которое влияет на 50% удлинение или удвоение АЧТВ.

#### а.5) Определение активности калликреина плазмы.

Чтобы определить ингибирование калликреина плазмы веществ в соответствии с изобретением, используется система биохимических проб, в которой применяется реакция пептидного субстрата калликреина плазмы для определения ферментативной активности человеческого калликреина плазмы. Здесь калликреин плазмы отделяется от пептидного субстрата калликреина плазмы С-концевым аминотетракумарином, флюоресценция которого измеряется. Определения выполняются в микротитрационных планшетах.

Тестируемые вещества растворяются в диметилсульфоксиде и последовательно разбавляются в диметилсульфоксиде (3000 мкМ до 0,0078 мкМ; результирующие конечные концентрации в данном испытании: 50 мкМ до 0,00013 мкМ). В каждом случае 1 мкл разбавленных растворов веществ помещается в лунки белых микротитрационных планшетов производства Greiner (384 лунки). Затем добавляются последовательно 20 мкл аналитического буфера (50 мМ Tris/HCl pH 7,4; 100 мМ раствора хлорида натрия; 5 мМ раствора хлорида кальция; 0,1% бычьего сывороточного альбумина) и 20 мкл калликреина плазмы производства Kordia (0,6 нМ в аналитическом буфере). После 15 мин инкубации ферментативная реакция запускается добавлением 20 мкл субстрата H-Pro-Phe-Arg-AMC, растворенного в аналитическом буфере (10 мкМ в аналитическом буфере) производства Bachem, смесь инкубируется при комнатной температуре (22°C) в течение 30 мин и затем измеряется флюоресценция (возбуждение: 360 нм, эмиссия: 460 нм). Измеренные эмиссии тестируемых партий с испытательным веществом сравниваются с данными контрольных партий без тестируемого вещества (только диметилсульфоксид вместо тестируемого вещества в диметилсульфоксиде), и IC<sub>50</sub> значения рассчитываются из отношения концентрации/активности. Данные об активности из данного теста перечислены в табл. В ниже (некоторые из них представлены как средние значения нескольких независимых индивидуальных определений).

Пример №	IC <sub>50</sub> [нМ]	Пример №	IC <sub>50</sub> [нМ]
1	41	2	29
3	110	4	53
5	53	6	31
7	13	8	21
9	11	10	21
11	19	12	34
13	34	14	85
15	85	16	99
17	500	18	150
19	1,1	20	1,4
21	69	22	31
23	12	24	360
25	170	26	510
27	18	28	20
29	870	30	11
31	21	32	51
33	170	34	140
35	83	36	96
37	100	38	46
39	570	40	130
41	220	42	24
43	18	44	18
45	28	46	15
47	25	48	49
49	17	50	95
51	56	52	19
53	37	54	44
55	12	56	26
57	8,7	58	47
59	15	60	6,6
61	15	62	140
63	170	64	180
65	93	66	43
67	45	68	51
69	58	70	21
71	35	72	18
73	110	74	98
75	28	76	23
77	47	78	14
79	9,8	80	78
81	100	82	67
83	21	84	49
85	9,6	86	88

## 036208

87	41		88	110
89	58		90	54
91	25		92	24
93	87		94	40
95	51		96	230
97	190		98	100
99	3,2		100	5,0
101	6,0		102	4,4
103	4,3		104	250
105	47		106	85
107	200		108	67
109	180		110	330
111	120		112	2,9
113	3,7		114	1,3
115	1,9		116	1,8
117	0,97		118	0,57
119	1,1		120	0,78
121	39		122	16
123	4,5		124	24
125	13		126	3,8
127	7,5		128	4,6
129	6,8		130	3,1
131	250		132	110
133	460		134	45
135	380		136	2,5
137	2,1		138	1,8
139	1,0		140	1,5
141	1,4		142	11
143	21		144	30
145	7,3		146	5,6
147	13		148	200
149	210		150	210
151	71		152	40
153	270		154	170

## 036208

155	140		156	170
157	65		158	32
159	230		160	18
161	14		162	5,9
163	1,7		164	8,2
165	3,2		166	20
167	6,3		168	2,1
169	3,8		170	1,5
171	9,6		172	1,7
173	5,9		174	15
175	38		176	14
177	43		178	24
179	260		180	71
181	31		182	19
183	9,6		184	9,0
185	1,5		186	3,0
187	2,7		188	5,4
189	1,0		190	9,4
191	7,9		192	32
193	56		194	23
195	72		196	11
197	34		198	20
199	3,6		200	2,4
201	2,2		202	9,8
203	29		204	10
205	47		206	24
207	3,5		208	4,4
209	9,1		210	3,5
211	5,4		212	1,5
213	12		214	21
215	20		216	10
217	4,9		218	10
219	43		220	14
221	2,8		222	2,4

223	3,6		224	4,6
225	3,5		226	6,0
227	6,0		228	2,9
229	3,9		230	17
231	3,3		232	5,2
233	3,5		234	14
235	5,7		236	5,8
237	2,4		238	850
239	6,9		240	3,5
241	6,0		242	5,4
243	1,7		244	1,4
245	5,8		246	7,8
247	17		248	21
249	7,6		250	4,7
251	4,6		252	11
253	6,8		254	3,5
255	8,9		256	17
257	2,7		258	34

а.6) Определение целостности эндотелия.

Активность соединений, описываемых в настоящем изобретении, характеризуется путем анализа проницаемости *in vitro* на "эндотелиальных клетках пупочной вены человека" (HUVEC). Использование аппарата EOS (EC IS: Электрическое зондирование импеданса клеточного субстрата; Прикладная программа Biophysics Inc; Troy, NY), можно измерить непрерывные вариации трансэндотелиального электрического сопротивления (TEER) через эндотелиальный клеточный монослой, покрывающий золотые электроды. Эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC) высевают на 96-луночный планшет с сенсорными электродами (96W1 E, Ibbidi GmbH, Мартинсрид, Германия). Повышенная проницаемость сливного клеточного монослоя формируется индуцированной стимуляцией кининогеном, прекалликреином и фактором XII (100 нМ каждый). Соединения, описываемые в настоящем изобретении, добавляются до добавления указанных выше веществ. Обычные концентрации соединений от  $1 \times 10^{-10}$  до  $1 \times 10^{-6}$  М.

а.7) Определение проницаемости эндотелиальных клеток *in vitro*.

В дальнейшем определяется модель повышенной проницаемости, активность веществ при модуляции проницаемости макромолекул. Эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC) высевают на покрытые фибронектином мембраны фильтра Transwell (24-луночные планшеты, вставка 6,5 мм с 0,4 мкМ поликарбонатной мембраной; Costar #3413). Мембранный фильтр отделяет верхнее пространство клеточной культуры от нижнего, со сливающимся слоем эндотелиальных клеток на перегородке верхнего пространства клеточной культуры. 250 г/мл 40 кДа флуоресцеин изотиоцианат - декстран (Invitrogen, D1844) добавляется в среду верхней камеры. Повышенная проницаемость монослоя индуцируется стимуляцией кининогеном, прекалликреином и фактором XII (100 нМ каждый). Каждые 30 мин образцы среды удаляются из нижней камеры и относительная флуоресценция в качестве параметра для изменения высокомолекулярной проницаемости как функция времени определяется с помощью флуориметра. Соединения, описываемые в настоящем изобретении, добавляются до добавления указанных выше веществ. Обычные концентрации соединений от  $1 \times 10^{-10}$  до  $1 \times 10^{-6}$  М.

б) Определение антитромботической активности (*in vivo*).

б.1) Модель артериального тромбоза (тромбоз, индуцированный хлоридом железа(II)) в комбинации с временем кровотечения уха у кроликов.

Антитромботическая активность ингибиторов FXIa проверяется в модели артериального тромбоза. Тромбообразование обуславливается здесь химическими повреждениями в области сонной артерии у кроликов. Одновременно определяется время кровотечения уха.

Мужские особи кроликов (Crl:KBL (NZW)BR, Charles River), получающие нормальное питание и имеющие вес 2,2-2,5 кг, анестезируют путем внутримышечного введения ксилазина и кетамина (Rompun, Bayer, 5 мг/кг и Ketavet, Pharmacia & Upjohn GmbH, 40 мг/кг массы тела). Анестезия, кроме того, поддерживается внутривенным введением тех же препаратов (болюсное: непрерывная инфузия) через правую ушную вену.

Правая сонная артерия вскрывается и травмированный сосуд затем заворачивают в кусок фильтровальной бумаги (10×10 мм) на ленте (25×12 мм) Parafilm® вокруг сонной артерии без нарушения крово-

тока. Фильтровальная бумага содержит 100 мкл 13%-го раствора хлорида железа(II) (Sigma) в воде. Через 5 мин фильтровальная бумага удаляется и сосуд промывают дважды 0,9% водным раствором натрия хлорида. Через 30 мин после травмы поврежденную область сонной артерии извлекают хирургическим путем, и любой тромботический материал удаляется и взвешивается.

Испытуемые вещества вводят либо внутривенно анестезированным животным через бедренную вену или перорально бодрствующим животным через зонд, в каждом случае 5 мин и 2 ч, соответственно, до травмирования.

Время кровотечения уха определяется через 2 мин после повреждения сонной артерии. С этой целью левое ухо бреют и делают 3-мм длинные насечки (лезвие № Арт. 10-150-10, Martin, Tuttlingen, Германия) параллельно продольной оси уха. Здесь следует позаботиться о том, чтобы не повредить любые видимые сосуды. Любая кровь, проникающая из сосудов (экстравазат) с 15-секундными интервалами, используя точно взвешенные куски фильтровальной бумаги, не трогая рану непосредственно. Время кровотечения определяется как время от разреза до момента, когда кровь больше не обнаруживается на фильтровальной бумаге. Объем экстравазата крови рассчитывается после взвешивания кусочков фильтровальной бумаги.

с) Определение влияния на экстравазацию/Формирование отека и/или неоваскуляризацию в глазу (in vivo).

с.1) Испытание на эффективность действия веществ в лазерно-индуцированной хориоидальной модели неоваскуляризации.

Данное исследование предназначено для изучения эффективности действия тестируемого вещества на снижение экстравазации/формирование отека и/или хориоидальную неоваскуляризацию в модели лазерно-индуцированной хориоидальной неоваскуляризации у крыс.

С этой целью пигментированные крысы штамма Brown-Norway, не проявляющие каких-либо признаков офтальмологических нарушений, были отобраны и рандомизированы в терапевтические группы. На 0 день животных анестезируют путем интраперитонеального введения (15 мг/кг ксилазина и 80 мг/кг кетамина). После введения по каплям 0,5% раствора тропикамида для расширения зрачков инициировали хориоидальную неоваскуляризацию на шести определенных местах вокруг зрительного нерва с помощью 532 нм фотокоагулятора аргонового лазера (диаметр 50-75 мкм, интенсивность 150 МВт, длительность 100 мс). Исследуемое вещество и соответствующая основа (например, фосфатно-солевой буферный раствор, изотонический физиологический раствор) вводятся либо системно перорально либо интраперитонеально, или наружно в глаз повторным введением в виде глазных капель или инъекциями в стекловидное тело. Масса тела всех животных определяется до начала исследования, а затем ежедневно во время исследования.

На 21-й день проводится ангиография с использованием люминесцентной фундус-камеры (например, Kowe, HRA). Под наркозом и после очередного расширения зрачка 10% красителя флуоресцеина натрия вводят подкожно (п/к). 2-10 мин позже снимают визуальные изображения глазного фона. Степени экстравазации/отека, представленной утечкой флуоресцеина, оценивается двумя-тремя наблюдателями (исследование с маскированием данных) и классифицируется по степени тяжести от 0 (отсутствие экстравазации) до 3 (сильное окрашивание, превышающее фактическое повреждение).

Животных умертвляют на 23 день, после чего глаза удаляются и фиксируются в 4%-ном растворе параформальдегида в течение 1 ч при комнатной температуре. После одной промывки сетчатка аккуратно снимается и склера-хориоидальный комплекс подкрашивают с помощью флуоресцеин изотиоцианат-изолектина-B4 антитела и затем наносится слоем на предметное стекло микроскопа. Препараты, полученные таким способом, оценивали с помощью люминесцентного микроскопа (Aphotom, Zeiss) при длине волны возбуждения 488 нм. Площадь или объем хориоидальной неоваскуляризации (в  $\mu\text{м}^2$  и  $\mu\text{м}^3$  соответственно) рассчитываются путем морфометрического анализа с помощью программного обеспечения Axiovision 4.6.

с. 2) Испытание на эффективность действия веществ в модели кислород-индуцированной ретинопатии.

Было показано, что кислород-индуцированная ретинопатия является применимой моделью на животных для исследования патологического ретинального ангиогенеза. Данная модель основана на наблюдении, что гипероксии в течение раннего постнатального развития сетчатки вызывают остановку или задержку роста нормальных кровеносных сосудов сетчатки. Когда после 7-дневного этапа гипероксии животных возвращали в помещение с нормальным содержанием кислорода в воздухе, это эквивалентно относительной гипоксии из-за того, что в сетчатке отсутствуют нормальные сосуды, которые обязаны обеспечить достаточное количество нервной ткани в условиях с нормальным содержанием кислорода. В случае ишемии, явившейся причиной, таким образом, результатов аномальной неоваскуляризации, которая имеет некоторые сходства с патофизиологической неоваскуляризацией при расстройствах глаз, таких как мокнущая возрастная макулярная дегенерация. Кроме того, вызванная неоваскуляризацией является количественным и важным параметром с высокой степенью воспроизводимости, для изучения механизмов заболевания и возможных способов лечения различных форм заболеваний сетчатки глаза.

Задача данного исследования - изучить эффективность действия ежедневного системного ведения

доз соединения на рост сосудов сетчатки в индуцированной кислородом модели ретинопатии. Новорожденные мыши линии C57B1/6 и их матери подвергаются воздействию гипероксии (70% кислорода) на постнатальный 7 день (PD7) и далее в течение 5 дней. С 12 постнатального дня мыши содержатся в среде с нормальным содержанием кислорода (комнатный воздух, 21% кислорода) до 17 постнатального дня. С 12 дня до 17 дня мыши подвергаются ежедневно воздействию исследуемым веществом или соответствующей основой (носитель). На 17 день всех мышечей анестезируют изофлураном, а затем умерщвляют методом шейного перелома. Глаза удаляются и фиксируются в 4% формалине. После промывки в фосфатно-солевом буферном растворе, сетчатку вырезают, готовят из нее препарат плоской формы (пластина) и обрабатывают его антителами изолектина-В4. Количественная оценка неоваскуляризации осуществляется при помощи световой системы оптического секционирования Zeiss ApoTome.

d) Определение проницаемости (количественный анализ на эпителиальных раковых клетках толстой кишки человека).

Эпителиальные раковые клетки толстой кишки человека (Caco) (приобретенные у Deutsche Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen, DSMZ) культивируют в 24-луночных планшетах Transwell в течение 15 или 16 дней. Испытание проводится с использованием робота компании "Hamilton". Плотность клеточных монослоев обеспечивается измерением проницаемости флюоресцентного красителя "Люцифер жёлтый". Испытуемые соединения растворяются в диметилсульфоксиде и затем разбавляются аналитическим буфером до концентрации 2 мкМ (конечная концентрация ДМСО 1%). Проницаемость рассматривается в обоих направлениях путем добавления растворов вещества в апикальный и базолатеральный отделы. Покрытые пластины инкубируют при температуре 37°C в течение 2 ч. Концентрации в двух отделах определяются методами жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС)/масс-спектрометрии (МС) и значения эффективной магнитной проницаемости (Papp) рассчитываются согласно Артурсон и Карлссон (PMID: 1673839).

e) Определение фармакокинетических параметров после внутривенного введения.

Для изучения фармакокинетических свойств исследуемого вещества соответствующие исследуемые вещества вводили животным в виде болюсной инъекции (внутривенное струйное введение), инфузии или посредством перорального введения. В случае крыс предпочтительная формула для внутривенного введения исследуемых веществ - плазма/диметилсульфоксид в соотношении 99:1. Инфузионный раствор исследуемого вещества в случае собаки и обезьяны состоит из смеси полиэтиленгликоль/этанол/вода в соотношении 10/50/40. Составы для перорального введения могут быть полиэтиленгликоль/этанол/вода или солютол/этанол/вода в соотношении 50/10/40, или другие препараты при необходимости (например, вода, тилоза, самоэмульгирующиеся дисперсные системы лекарственных веществ и т.д.). Объем введения для крыс составляет 2-10 мл/кг, для собак и обезьян 0,5-5 мл/кг.

Образцы крови удаляются у подопытных животных в пробирки, содержащие эдетат натрия (или другой антикоагулянт): в случае болюсного введения образцы крови, как правило, берутся через 0,033, 0,083, 0,167, 0,25, 0,283, 0,333, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 5, 7, 24 ч после введения исследуемого вещества. В случае инфузии образцы крови обычно берутся через 0,083, 0,167, 0,25, 0,283, 0,333, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 5, 7, 24 ч после введения исследуемого вещества. В случае перорального введения образцы крови, как правило, берутся через 0,083, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 5, 7, 24 ч после введения исследуемого вещества. При необходимости могут быть выбраны другие моменты времени.

После удаления образцы крови центрифугируют в количестве 1280 г в течение 10 мин. Супернатант (плазма) снимают и далее используют непосредственно в дальнейшей обработке или замораживают для последующего приготовления образца. Для подготовки образца 50 мкл плазмы смешивают с 250 мкл ацетонитрила (осаждающий агент ацетонитрил также содержит внутренний стандарт (ISTD) для последующего аналитического определения), а затем выдерживают при комнатной температуре в течение 5 мин. Смесь затем центрифугируют в количестве 16000 г в течение 3 мин. Супернатант снимается и добавляется 500 мкл буфера для подвижной фазы. Образцы затем анализируются с помощью ЖХ-МС/МС анализа (например, жидкостной хроматографии с использованием Gemini 5 мкМ C18 110 A 50×3 мм (или 150×3 мм) колонки производства Phenomenex; методом масс-спектрометрии с использованием API 5500 или API 6500; SCIEX, Канада) для определения концентрации исследуемого вещества в отдельных образцах.

В дополнение к концентрации в плазме определяется соотношение концентрации цельной крови к плазме для исследуемого вещества. С этой целью исследуемое вещество инкубируют при определенной концентрации в цельной крови в течение 20 мин. Образцы затем обрабатывают, как описано выше для определения концентрации исследуемого вещества в плазме. Данная установленная концентрация, деленная на концентрацию в плазме, дает параметр Cb/Cp.

Фармакокинетические параметры рассчитываются с помощью некомпартментного анализа (NCA). Алгоритмы для расчета параметров определяются в описании внутреннего процесса и на основе правил, опубликованных в общих учебных руководствах по фармакокинетике.

Первичный клиренс фармакокинетических параметров (CL) и объем распределения (Vss) рассчитываются следующим образом:

Параметр	Формула
CL <sub>плазма</sub> (клиренс плазмы)	CL <sub>плазма</sub> = доза / AUC (AUC = площадь под кривой)
CL <sub>кровь</sub> (клиренс крови)	CL <sub>кровь</sub> = CL <sub>плазма</sub> / (C <sub>b</sub> /C <sub>p</sub> )
V <sub>ss</sub> (объем распределения)	V <sub>ss</sub> = CL <sub>плазма</sub> * MRT <sub>iv</sub>
MRT <sub>iv</sub>	MRT <sub>iv</sub> = AUMC/AUC
AUMC	AUMC = AUMC(0-t <sub>последнее</sub> ) + t <sub>последнее</sub> * C <sub>последнее</sub> , рассчитанное/λ <sub>z</sub> + C <sub>последнее</sub> , рассчитанное / λ <sub>z</sub> <sup>2</sup>

Параметр	Формула
λ <sub>z</sub>	Константа скорости для конечной стадии; рассчитана из логарифмической линейной регрессии невзвешенных данных из конечной фазы с точками данных выше предела обнаружения
AUC	AUC = AUC(0-t <sub>последнее</sub> ) + C <sub>последнее</sub> , рассчитанное/λ <sub>z</sub>
AUC <sub>норм</sub>	AUC разделенный по дозам (мг) на кг веса тела

Фармакокинетические параметры из этого испытания приведены в таблице ниже.

Таблица С

Пример №	AUC <sub>норм</sub> [кг·ч/л] крыса	CL <sub>крови</sub> [л/ч/кг] крыса	AUC <sub>норм</sub> [кг·ч/л] обезьяна	CL <sub>крови</sub> [л/ч/кг] обезьяна
235	2,16*	0,83*	9,27**	0,12**
242	1,96*	0,80*	4,22***	0,33***

\* 0,3 мг/кг исх. об. болюса;

\*\* 0,21 мг/кг исх. об. инфузии через 15 мин;

\*\*\* 0,3 мг/кг исх. об. инфузии через 15 мин.

Для сравнительного анализа выбраны соединения, описанные в заявке на международный патент. WO 2014/154794 и WO 2016/046164 также были протестированы в исследовании ингибирования фактора FXIa, описанного в п. а.1) выше. Эти значения C<sub>50</sub> для ингибирования FXIa для этих соединений, а также фармакокинетические параметры, полученные из анализа, описанного в п. е) выше, указаны в табл. D ниже.

Таблица D

Заявка на международный патент	Пример №	IC <sub>50</sub> [нМ]	AUC <sub>норм</sub> [кг·ч/л] крыса	CL <sub>крови</sub> [л/ч/кг] крыса	AUC <sub>норм</sub> [кг·ч/л] обезьяна	CL <sub>крови</sub> [л/ч/кг] обезьяна
WO2014/154794	103	0,5	1,02*	1,54*	0,76***	2,33***
WO2016/046164	7	25	0,43*	2,64*	не измеренно е	не измеренно е
WO2016/046164	24	27	0,73*	2,45*	не измеренно е	не измеренно е
настоящее изобретение	235	0,92	2,16*	0,83*	9,27**	0,12**
настоящее изобретение	242	0,89	1,96*	0,80*	4,22***	0,33***

\* 0,3 мг/кг исх. об. болюса;

\*\* 0,21 мг/кг исх. об. инфузии через 15 мин;

\*\*\* 0,3 мг/кг исх. об. инфузии через 15 мин;

n.m. - не измеренное.

Результаты, приведенные в табл. D, показывают, что соединения настоящего изобретения являются

более эффективными ингибиторами фактора XIa и имеют более низкий клиренс (C<sub>b</sub> кровь) и, соответственно, более высокое значение AUC<sub>0-∞</sub> (приведенная к дозе 1 мг/кг поверхность под кривой зависимости концентрации в плазме от времени), чем соединения сравнения, что приводит к более длительному воздействию такого соединения в крови выше минимальной эффективной концентрации в пределах заданного интервала дозирования. Такой профиль приводит к улучшению отношения максимальной к минимальной концентрации в пределах заданного интервала дозирования, что имеет то преимущество, что соединение может вводиться реже и в значительно меньшей дозе для достижения эффекта.

С) Действующие образцы фармацевтических соединений.

Вещества согласно изобретению могут быть преобразованы в фармацевтические препараты следующим образом.

Таблетки.

Состав:

100 мг соединения примера 1, 50 мг лактозы (моногидрат), 50 мг кукурузного крахмала, 10 мг поливинилпирролидона (PVP 25) (производства BASF, Германия) и 2 мг стеарата магния.

Вес таблетки 212 мг. Диаметр 8 мм, радиус изгиба 12 мм.

Производство:

смесь соединения примера 1, лактозы и крахмала гранулировали с 5% раствора (м/м) поливинилпирролидона в воде. После сушки гранулы смешивают со стеаратом магния в течение 5 мин. Данную смесь прессуют в обычные таблеточные пресс-формы (см. выше формат таблеток).

Суспензия для перорального приема.

Состав:

1000 мг соединения примера 1, 1000 мг этанола (96%), 400 мг Rhodigel (камень ксантановая) (из FMC, США) и 99 г воды.

10 мл пероральной суспензии соответствуют разовой дозе 100 мг соединения данного изобретения.

Производство:

Rhodigel суспензировали в этаноле и к суспензии добавили соединение примера 1. Воду добавляют при помешивании. Смесь перемешивают в течение 6 ч до завершения набухания Rhodigel.

Раствор или суспензия для местного применения для глаз (глазные капли).

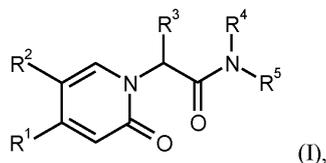
Стерильный лекарственный препарат для местного применения для глаз может быть приготовлен также путем восстановления лиофилизата заявляемого соединения в стерильном физиологическом растворе. Подходящие консерванты для такого раствора или суспензии являются, например, хлорид бензалкония, тиомерсал или фенилртути нитрат в диапазоне концентраций от 0,001 до 1 вес. %.

Раствор или суспензия для местного применения для глаз (глазные капли).

Стерильный лекарственный препарат для местного применения для глаз может быть приготовлен также путем восстановления лиофилизата заявляемого соединения в стерильном физиологическом растворе. Подходящие консерванты для такого раствора или суспензии являются, например, хлорид бензалкония, тиомерсал или фенилртути нитрат в диапазоне концентраций от 0,001 до 1 вес. %

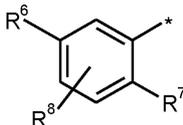
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы



в которой

R<sup>1</sup> представляет собой группу формулы



где \* - точка присоединения к оксопиридиновому кольцу,

R<sup>6</sup> представляет собой хлор,

R<sup>7</sup> представляет собой триазолил, где триазолил замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлора, дифторметила и трифторметила,

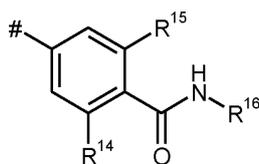
R<sup>8</sup> представляет собой водород,

R<sup>2</sup> представляет собой метокси,

R<sup>3</sup> представляет собой метил, этил или n-пропил,

R<sup>4</sup> представляет собой водород,

R<sup>5</sup> представляет собой группу формулы



где # - точка присоединения к атому азота,

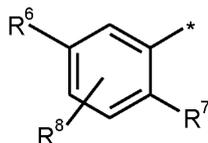
R<sup>14</sup> представляет собой фтор,

R<sup>15</sup> представляет собой водород,

R<sup>16</sup> представляет собой водород,

или одно из их солей.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой группу формулы



где \*- точка присоединения к оксопиридиновому кольцу,

R<sup>6</sup> представляет собой хлор,

R<sup>7</sup> представляет собой триазилил, где триазилил замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлора и трифторметила,

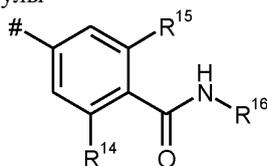
R<sup>8</sup> представляет собой водород,

R<sup>2</sup> представляет собой метокси,

R<sup>3</sup> представляет собой этил,

R<sup>4</sup> представляет собой водород,

R<sup>5</sup> представляет собой группу формулы



где # - точка присоединения к атому азота,

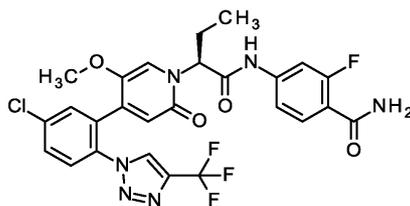
R<sup>14</sup> представляет собой фтор,

R<sup>15</sup> представляет собой водород,

R<sup>16</sup> представляет собой водород,

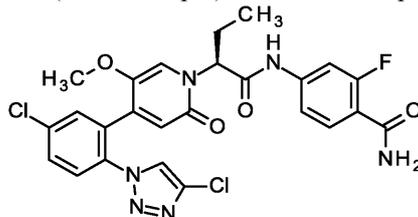
или одно из их солей.

3. 4-({(2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид (энантиомер 2) по п.1 с нижеприведенной формулой



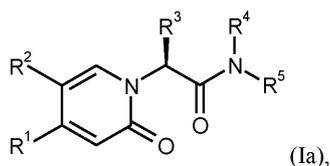
или одной из его солей.

4. 4-{{(2S)-2-[4-{5-хлор-2-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил]бутаноил}амино}-2-фторбензамид (энантиомер 2) по п.1 с нижеприведенной формулой



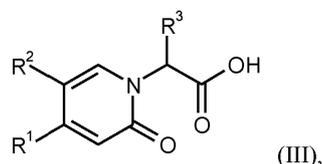
или одной из его солей.

5. Соединение по п.1 или 2, отличающееся тем, что оно соответствует формуле



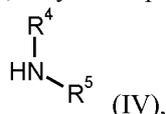
в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  имеют значения, как определено в п.1 или 2.

6. Способ получения соединения формулы (I) или одной из его солей по п.1, отличающийся тем, что соединение формулы



в которой

$R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$ , каждый, как определено в п.1, вступает в реакцию с соединением формулы

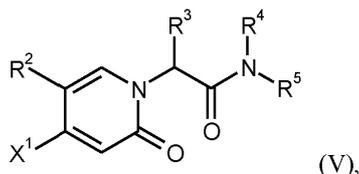


в которой

$R^4$  и  $R^5$ , каждый, как определено в п.1,

в присутствии дегидратирующего реагента с образованием соединения формулы (I).

7. Способ получения соединения формулы (I) или одной из его солей по п.1, отличающийся тем, что соединение формулы



в которой

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  имеют значение, приведенное в п.1, и

$X^1$  представляет собой хлор, бром или йод, вступает в реакцию с соединением формулы



в которой

$R^1$  имеет значение, приведенное в п.1, и

$Q^1$  представляет собой  $-B(OH)_2$ , бороновый эфир или  $-BF_3 \cdot K^+$ ,

в условиях сочетания по Сузуки с образованием соединения формулы (I).

8. Способ по п.7, в котором  $Q^1$  представляет собой боронат пинакола.

9. Применение соединения по любому из пп.1-5 для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических расстройств.

10. Лекарственное средство, содержащее соединение по любому из пп.1-5 в комбинации с инертным, нетоксичным, фармацевтически пригодным наполнителем, для лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических расстройств.

11. Соединение по любому из пп.1-5 для лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических расстройств.

12. Способ лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических расстройств у людей и животных путем введения терапевтически эффективного количества по крайней мере одного соединения по любому из пп.1-5 или лекарственного средства по п.10.

