(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992386 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.27

(22) Дата подачи заявки
2018.04.04

(51) Int. Cl. ***C07D 215/50*** (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ N-АРИЛЭТИЛ-2-АРИЛХИНОЛИН-4-КАРБОКСАМИДЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **17165673.9**
(32) **2017.04.10**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2018/058611**
(87) **WO 2018/189011 2018.10.18**

(71) Заявитель:
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ; БАЙЕР ФАРМА АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(72) Изобретатель:
Бек Хартмут, Каст Раймунд, Майнингхаус Марк, Дитц Лиза, Фюрстнер Шанталь, Штельфельд Тимо, Анлауф Сонья, Фон Бюлер Клеменс-Еремиас, Байрляйн Михаела, Анлар Ёханна, Мюнстер Увэ, Терюнг Карстен, Ёриссен Ханна, Хауфф Петер, Мюллер Ёрг, Дрёбнер Каролине, Нагель Енс (DE)

(74) Представитель:
Беляева Е.Н. (BY)

(57) Настоящее изобретение касается новых замещенных производных N-арилэтил-2-арилхинолин-4-карбоксамида, способа их получения, их применения отдельно или в комбинациях для лечения и/или предупреждения заболеваний, а также их применения для изготовления лекарственных средств для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности для лечения и/или предупреждения фиброзных и воспалительных заболеваний.

201992386 A1

201992386 A1

Замещенные N-арилэтил-2-арилхинолин-4-карбоксамиды и их применение

Настоящее изобретение касается новых замещенных производных *N*-арилэтил-2-арилхинолин-4-карбоксамида, способа их получения, их применения отдельно или в комбинациях для лечения и/или предупреждения заболеваний, а также их применения для изготовления лекарственных средств для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности, для лечения и/или предупреждения фиброзных и воспалительных заболеваний.

Простагландин F2alpha (PGF2α) относится к семейству биоактивных простагландинов, которые представляют собой производные арахидоновой кислоты. После высвобождения из мембранных фосфолипидов через A2-фосфолипазы арахидоновая кислота с помощью циклооксигеназы оксиляется в простагландин H2 (PGH2), который через PGF-синтазу далее превращается в PGF2α. PGF2α также в небольшом количестве может энзиматически образовываться из других простагландинов, как PGE2 или PGD2 [Watanabe *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1985**, 260,7035-7041]. PGF2α не накапливается, а немедленно высвобождается после синтеза, благодаря чему он действует локально. PGF2α является нестабильной молекулой ($t_{1/2}$ < 1 мин), которая быстро энзиматически перегруппировывается в легком, печени и почках в неактивный метаболит, 15-кетодигидро-PGF2α [Basu *et al.*, *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 108-110]. 15--кетодигидро-PGF2α обнаруживается в большом количестве в плазме и позже также в моче, как в физиологических, так и в патофизиологических условиях.

Биологический эффект PGF2α осуществляется благодаря связи и активации рецептора с постоянной мембраной, PGF2α-рецептора или также так называемого FP-рецептора. FP-рецептор относится к рецепторам, сопряженным с G-белком, которые характеризуются семью трансмембранными доменами. Наряду с FP-рецептором человека также смогли клонировать FP-рецепторы мышей и крыс [Abramovitz *et al., J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 2632-2636; Sugimoto *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 1356-1360; Kitanaka *et al.*, *Простагландины* **1994**, *48*, 31-41]. У людей существует две изоформы FP-рецептора, FPA и FPB. По сравнению с рецепторами простаноида FP-рецептор является наименее селективным, так как с ним, кроме

PGF2α, также PGD2 и PGE2 связаны с наномолярным сродством [Woodward *et al.*, *Pharmacol. Rev.* **2011**, *63*, 471-538]. Стимуляция FP-рецептора первично приводит к Gq-зависимой активации фосфолипазы C, что получается при высвобождении кальция и активации диацилглицерол-зависимой протеинкиназы C (PKC). Повышенный уровень внутриклеточного кальция приводит к опосредованной кальмодулином стимуляции киназы легких цепей миозина (MLCK). Наряду с соединением с G-протеином Gq FP-рецептор также благодаря G12/G13 может активировать каскад передачи сигнала Rho/Rho-киназы, а также благодаря Gi-соединению альтернативно стимулировать Raf/MEK/MAP-сигнальный путь [Woodward *et al., Pharmacol. Rev.* **2011**, *63*, 471-538].

PGF2α принимает участие в регуляции многочисленных физиологических функций, как например, функции яичников, развитие эмбриона, изменения в слизистой оболочки матки, сокращения матки, лютеолиз и в индукции родовых схваток и родах. PGF2α также синтезируется в эндометрии в клетках эпителия, где он стимулирует клеточную пролиферацию[Woodward *et al., Pharmacol. Rev.* **2011**, *63*, 471-538]. Кроме того, PGF2α является потенциальным стимулятором сжатия гладкой мускулатуры, сосудов и бронхов и присутствуют в острых и хронических воспалительных процессах. [Basu, *Mol.* **2010**, *30*, 383-391]. Смогли показать, что 15-кето-дигидро-PGF2α, стабильный метаболит PGF2α, может системно обнаруживаться у пациентов с ревматоидным артрозом, псориатическим артрозом и остеоартрозом. В почке PGF2α участвует в водопоглощении, натриурезе и диурезе. В глазах PGF2α регулирует внутриглазное давление. PGF2α также играет важную роль в метаболизме костей: Простагландин стимулирует натрий-зависимый транспорт неорганического фосфата в остеобластах и повышает высвобождение интерлейкина-6 и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в остеобластах; кроме того, PGF2α является сильным митогеном и фактором выживания для остеобластов [Agas *et al.*, *J. Cell Physiol.* **2013**, *228*, 25-29].

Повышенная активность рецептора PGF2α / FP также приводит к высокой регуляции опухолевых и ангиогенных генов, как COX-2 [Sales et al., **2007**, *Endocrinology* 148:3635–44], FGF-2 и VEGF [Sales et al., **2010** *Am J Pathol* 176:431] что указывает на то, что рецептор FP стимулирует эндометриальный опухолевый рост регуляцией сосудистых функций. Кроме того, FP рецептор участвует в регуляции пролиферации эндометриальных клеток эпителия и благодаря своей

адгезии может оказывать влияние на экстраклеточную матрицу и подвижность. Исследования указывают на то, что рецептор PGF2α / FP играет многофакторную роль в эндометриальной аденокарциноме [Yang et al., **2013** *J Recept Signal Transduct,* 33(1): 14–27*]*.

Повышенная экспрессия рецептора FP в клетках-предшественниках олигодендроцитов (OPC) может быть маркером для повреждений олигодендроцитов и активного миелина [Soldan et al., *Neurology* **2015**, 84]. После аутопсии в тканях пациентов с рассеянным склерозом (РС) могли наблюдать экспрессию рецептора FP на OPC рядом с краями MS бляшек. В контрольных образцах белого вещества головного мозга экспрессия рецептора FP не обнаружена. Это указывает на то, что рецептор FP играет роль в возникновении рассеянного склероза [Carlson et al., **2015**, *Mult. Sclerosis.* 23 (11) 467-468].

Повреждения мозга приводят к высокой регуляции простагландинов, прежде всего, провоспалительного PGF2α и к гиперактивизации рецептора FP. Так с помощью мышей с отсутствующим рецептором FP и при помощи лечения агонистом FP, AL-8810 оказывает существенное нейрозащитное действие после закупорки церебральной артерии [Kim et al., **2012**, *Neurobiol Disease* 48, 58-65].

Кроме того, смогли показать, что активация PGF2α-FP-рецептора оказывается вовлеченной в разные сердечно-сосудистые дисфункции, как например, миокардиальный фиброз, инфаркт миокарда и гипертензия **2010**, *1*, 1-7; Ding *et al.*, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.,* **2012**, *44*, 1031-1039**;** Ding *et al.*, *J. Mol. Med.***, 2014,** *6***,** 629-640].

Так основной метаболит PGF2α, 15-кето-дигидро-PGF2α повышен у людей при условии повышенного сердечно-сосудистого риска [Helmersson-Karlquist et al., Eur Heart J **2015**, 36, 238-243], как например, также при курении [Helmersson et al., **2005** *Atherosclerosis* 181, 201–207), ожирении [Sinaiko et al., **2005** *Circulation* 111, 1985–1991], диабете типа I [Basu et al., **2005, 28, 1371-1375**] и диабете типа II [Helmersson et al., **2004**, *Circulation* 109, 1729–1734]. [Zhang et al., *Frontiers in Pharmacol* **2010**, 1:1-7]. Также смогли показать, что генетический полиморфизм в китайской субпопуляции приводит к повышенной транскрипции гена FP и повышенному сокращению сосудов [Xiao et al., **2015**, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 35:1687-1695].

Кроме того, рецептор PGF2α (FP) участвует в воспалении суставов и регуляции каскада сигналов костного морфогенетического протеина (BMP) и ускоряет дифференцировку хондроцитов [Kim et al., *Biochim. Biophys. Acta,* **2015**, *1853,* 500-512]. Стабилизирующие аналоги PGF2α используют для овариальной синхронизации и влияния на репродуктивную функцию человека, а также применяются для уменьшения внутриглазного давления дял лечения глаукомы [Basu, *Mol.* **2010**, *30*, 383-391]. Во время последнего применения в качестве побочного эффекта наблюдали стимуляцию роста волос, например, ресниц, из-за химически стабильного аналога PGF2α, например, латанопроста. [Johnston et al., *Am J Ophthalmol* **1997**, 124-544-547]. Гены рецептора FP также экспримируются в волосяных фолликулах кожи головы человека [Khidhir et al., *J Invest Dermatol,* **2009**, Abstr 607]. Эти исследования дают предположение, что рецептор FP можут участвовать в регуляции роста волос и также таких заболеваний, как например, гирсутизм.

Хорошо описана роль рецептора FP в каскаде сигналов при возникновении висцеральной боли (дисменореи). Так дисменорейные боли лучше всего коррелируются со скоростью высвобождения PGF во время менструации (см. Powell et al., *Prostaglandins* **1985**, *29*, 273-290; Dawood and Khan-Dawood, *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2007**, *196*, 35.e1-35.e5; Hsia et al., *Endocrinology* **2011**, *152*, 2090-2099). Связь рецептора FP сигнального пути в периферически опосредованных воспалительных болях до сих пор не описана. При этом представленные данные впервые показывают эту неожиданную связь.

У пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) оказалось, что стабильный PGF2α-метаболит значительно повышает 15-кетодигидро-PGF2α в плазме и уровень 15-кетодигидро-PGF2α находится во взаимосвязи с функциональными параметрами, как например, с форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), диффузиозной способностью легких по монооксиду углерода (DLCO) и тестом 6-минутной ходьбы. Кроме того смогли установить связь между повышенным плазма-15-кетодигидро-PGF2α и смертностью пациентов [Aihara *et al.*, *PLoS One* **2013**, *8*, 1-6]. В соответствии с этим также было показано, что стимуляция фибробластов легких человека силикатной пылью природного происхождения, которая может привести у людей при хроническом вдыхании к силикозу и как следствие к фиброзу легких, вызывает сильную

высокую регуляицю PGF2α-синтеза [O'Reilly *et al.*, *Am. J. Physiol. Cell. Mol. Appl. Physiol.* **2005**, *288*, L1010–L1016]. У мышей с блеомицин-индуцированной моделью легочного фиброза выключение FP-рецептора при нокаутировании (FP-/-) привело к значительным уменьшениям легочных фиброзов по сравнению с мышами дикого типа [Oga *et al.*, *Nat. Med.* **2009**, *15*, 1426-1430]. У FP-/- мышей после введения блеомицина наблюдали значительное уменьшение содержания гидроксипролина, а также сокращенную индукцию профибротических генов в легочной ткани. Кроме того, значительно улучшилась функция легких у FP-/- мышей по сравнению с мышами дикого типа. В человеческих фибробластах легких PGF2α стимулирует пролиферацию и выработку коллагена FP-рецепторами. Так как это происходит независимо от профибротического медиатора TGFβ, то каскад сигналов PGF2α/ FP-рецепторов представляет собой независимый путь при возникновении фиброза легких [Oga *et al.*, *Nat. Med.* **2009**, *15*, 1426-1430]. Исследования показывают, что рецептор FP-рецептор является терапевтическим целевым белком для лечения IPF [Olman, *Nat. Med.* **2009**, *15*, 1360-1361]. Участие PGF2α в индукции фиброзных изменений также показано на сердечных фибробластах мышей [Ding *et al.*, *Int. J. Biochem. & Cell Biol.* **2012**, *44*, 1031-1039], на модели животных склеродермии [Kanno *et al.*, *Arthritis Rheum.* **2013**, *65*, 492-502] а также на синовиоцитах у пациентов с артрозом коленных суставов [Bastiaansen *et al. Arthritis Rheum.* **2013**, *65*, 2070-2080].

Поэтому считают, что FP-рецептор играет важную роль во многих заболеваниях, повреждениях и патологических изменениях, возникновение и/или прогрессия которых связаны с воспалительным процессом и/или пролиферативным и фибропролиферативным превращением тканей и сосудов. В частности, это могут быть заболевания и/или повреждения легких, сердечно-сосудистой системы или почек, или это может означать заболевание крови, онкологическое заболевание или другие воспалительные заболевания.

В связи с этим следует назвать воспалительные и фиброзные заболевания и повреждения легких, в частности, идиопатический фиброз легких, интерстициальные заболевания лёгких, ассоциированные с ревматоидным артрозом, легочную гипертонию, синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS), хроническое обструктивное заболевания лёгких (COPD), астму и цистический фиброз. Заболеваниями и повреждениями сердечно-сосудистой системы, в которые

вовлечен FP-рецептор, являются, например, изменения такни после инфаркта миокарда и при сердечной недостаточности. Заболеваниями почек является, например, почечная недостаточность. Заболеванием крови является, например, дрепаноцитоз. Примерами распада и перестройки тканей во время онкологических процессов являются миграция раковых клеток (образование метастаз) и процесс образования сети капилляров из эндотелиальных клеток, выстилающих мелкие венулы (неоангиогенез). Другими воспалительными заболеваниями, в которых важную роль играет рецептор FP, являются, например, артроз и рассеянный склероз.

Идиопатический фиброз легких или идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) - это прогрессирующее заболевание лёгких, которое при отсутствии лечения примерно в течении 2.5 - 3.5 лет после постановки диагноза приводит к смерти. Чаще всего в момент постановки диагноза пациенты старше 60 лет, мужчины заболевают чаще, чем женщины. Начало заболевания ИЛФ является скрытым и отличается усилением одышки и сухим кашлем вследствие раздражения дыхательных путей. ИЛФ относится к группе идиопатических интерстициальных пневмоний (IIP), гетерогенной группе заболеваний лёгких, которые характеризуются фиброзом и воспалением различной степени и распознаются с помощью клинических, ограниченных и гистологических критериев. Внутри этой группа особое значение придается идиопатическому легочному фиброзу по причине его частота и агрессивного протекания заболевания [Ley *et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2011**, *183*, 431-440]. ИЛФ может встречаться или как единичный случай, или с сопутствующими заболеваниями. Причины в настоящее время неизвестны. В последние годы было проведено много исследований о том, что хронические повреждения альвеолярного эпителия приводят к высвобождению профибротических цитокинов/медиаторов, сопровождаясь повышенной пролиферацией фибропластов и увеличением образования коллагенового волокна, из-за чего наступает пятнистый фиброз и образуется типичная ячеистая структура легких [Strieter *et al.,Chest* **2009**, *136*, 1364-1370]. Клиническими последствиями фиброзирования являются уменьшение эластичности легочной ткани, снижение диффузионной ёмкости, а также развитие тяжелой гипоксии. Из-за нарушения функционирования легких соответственно может наступить ухудшение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной ёмкости

(DLCO). Основными и наиболее значимыми прогнозируемыми коморбидностями ИЛФ являются острая экзацербация и легочная гипертония [Beck *et al., Der Pneumologe* **2013**, *10(2)*, 105-111]. Распространенность легочной гипертонии среди интерстициальных заболеваний лёгких составляет 10-40% [Lettieri *et al., Chest* **2006**, *129*, 746-752; Behr *et al., Eur. Respir. J.* **2008**, *31*, 1357-1367]. В настоящий момент не существует медикаментозного лечения для ИЛФ – кроме трансплантации легких.

Ревматоидный артрит (РА) является прогрессирующим, системным аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется хроническим эррозивным синовитом. Интерстициальное легочное заболевание (ИЛЗ) является одним из наиболее частых экстрасуставных проявлений RA [Wells et al. *Nat Rev Rheumatol* **2014,** 10, 728–739]. Примерно 10% пациентов с РА имеют клинически доказанное интерстициальное заболевание лёгких (РА -ILD), еще одна треть показывает субклиническое ILD при КТ-снимках грудной клетки. Процент смертности у пациентов с РА-ILD в три раза выше, чем у пациентов с РА без ILD, со средней ожидаемая продолжительностью жизни только 2,6 года после диагностики ILD [Olson et al. *Am J Respir Crit Care Med* **2011** 183, 372–378; Doyle et al. *Ches*t **2014,** 145(3), 454-463].

Воспалительные и аутоиммунные изменения легких вместе с различными окружающими разрешающими факторами (в том числе, курением, высокодисперсной пылью, химическими раздражающими средствами) и генетической предрасположенностью, играют важную роль в развитии и прогрессии РА-ILD [Catrina et al. *Nat Rev Rheumatol* **2014**, 10(11), 645-653].

Легочная гипертония (ЛГ) - это прогрессирующее заболевание лёгких, которое при отсутствии лечения примерно в течении 2.8 лет после постановки диагноза приводит к смерти. По определению при хронической легочной гипертонии легочно-артериальное среднее давление (mPAP) составляет > 25 ммHg в состоянии покоя или > 30 ммHg при нагрузке (нормальное значение < 20 ммHg). Патологическая физиология легочной гипертонии отличается вазоконстрикцией и ремоделированием легочных сосудов. При хронической ЛГ наступает неомускуляризация первично немускуляризованных сосудов легких, и мышцы таких уже мускуляризованных сосудов увеличиваются в объеме. Это усиление облитерации в легочном круге кровообращения приводит к постепенному увеличению нагрузки на правые отделы сердца, что приводит к снижению выброса

правых отделов сердца и в конечном итоге заканчивается недостаточностью правого желудочка [M. Humbert *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.* **2004**, *43*, 13S-24S]. Если идиопатическая (или первичная) легочная артериальная гипертензия (IPAH) является очень редким нарушением, то вторичная легочная гипертензия (поп-PAH PH, NPAHPH) встречается очень часто, и считается, что ЛГ в настоящее время является третьей наиболее общей группой сердечно-сосудистых нарушений после коронарного заболевания сердца и системной гипертензии [Naeije, в: A. J. Peacock *et al.* (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3ьс издание, Hodder Arnold Publ., **2011**, 3]. С 2008 года легочную гипертензию классифицируют согласно классификации Дана Пойнта, на различные подгруппы в соответствии с соответствующей этиологией [D. Montana und G. Simonneau, в: A. J. Peacock *et al.* (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3ьс издание, Hodder Arnold Publ., **2011**, 197-206].

Несмотря на все успехи в терапии ЛГ, до настоящего времени не существует надежды на излечение от этого серьезного нарушения. Методы терапии, доступные на рынке (например, аналогами простациклина, антагонистами рецепторов эндотелина, ингибиторами фосфодиэстеразы), способны улучшить качество жизни, переносимость физической нагрузки и прогноз пациентов. Ими являются системно принимаемые, действующие в первую очередь гемодинамически принципы лечения, которые влияют на тонус сосудов. Применимость этих лекарственных средств ограничена из-за серьезных побочных эффектов и/или из-за сложно применимых лекарственных форм. Период, в течение которого клиническое состояние пациентов может быть улучшено или стабилизировано с помощью специфической монотерапии, ограничен (например, вследствие развития толерантности). В конечном счете терапию усиливают, применяя тем самым комбинированную терапию, при которой несколько лекарственных средств должно вводиться одновременно. В настоящее время, эти стандартные терапевтические средства одобрены только для лечения легочной артериальной гипертензии (PAH). В случае вторичных форм ЛГ, таких как PH-COPD, эти терапевтические компоненты (например, силденафил, бозентаном) дают неудовлетворительные результаты в клинических исследованиях, поскольку, в результате неселективной вазодилатации они приводят к уменьшению содержания кислорода в артериальной крови (снижению насыщения) у пациентов. Возможной причиной этого является

неблагоприятное действие на согласование процессов вентиляции-перфузии в легких при гетерогенных легочных нарушениях вследствие системного введения неселективных вазодилататоров [I. Blanco *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2010**, *181*, 270-278; D. Stolz *et al.*, *Eur. Respir. J.* **2008**, *32*, 619-628].

Новые комбинированные методы терапии являются одними из наиболее перспективных возможных методов лечения легочной гипертензии. В связи с этим особый интерес представляет выявление новых фармакологических механизмов лечения ЛГ [Ghofrani *et al.*, *Herz* **2005**, *30*, 296-302; E. B. Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs* **2006**, *11*, 609-619; T. Ito *et al.*, *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 719-733]. В частности, новые терапевтические подходы, которые можно объединить с терапевтическими концепциями, уже присутствующими на рынке, могут лечь в основу более эффективного лечения и, таким образом, быть очень полезными для пациентов.

В значении данного изобретения понятие легочная гипертония включает подформы как первичной, так и вторичной гипертензии (NPAHPH), как определено согласно классификации Дана Пойнта, в соответствии с соответствующей этиологией [D. Montana und G. Simonneau, в: A. J. Peacock *et al.* (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3ье издание, Hodder Arnold Publ., 2011, 197-206; Hoeper *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **2009**, *54 (1)*, Suppl. S, S85-S96]. В их число входят, в частности, в группу 1, легочная артериальная гипертензия (PAH), которая, среди других, охватывает идиопатическую и наследственную формы (IPAH или FPAH). Кроме того, PAH также охватывает персистирующую легочную гипертензию новорожденных и ассоциированную легочную артериальную гипертензию (APAH), такую как ассоциированная с коллагенозами, врожденными системно-легочными шунтами, портальной гипертензией, HIV-инфекциями, приемом определенных препаратов и лекарственных средств (например, препаратов для подавления аппетита), с нарушениями, имеющими значительный венозный/капиллярный компонент, такими как легочное вено-окклюзионное нарушение и легочный капиллярный гемангиоматоз, или с другими нарушениями, такими как нарушения щитовидной железы, болезнь накопления гликогена, болезнь Гоше, наследственная телеангиэктазия, гемоглобинопатии, миелопролиферативные нарушения и спленэктомия. 2-я группа согласно классификации Дана Пойнта включает ЛГ-пациентов, имеющих причинные

нарушения левых отделов сердца, такие как нарушения желудочков, предсердий или клапанов. Группа 3 содержит формы легочной гипертония, которые связаны с заболеваниями лёгких, как например, хроническими обструктивными заболеваниями лёгких (COPD), интерстициальными заболевания лёгких (ILD), фиброзом легких (ИЛФ), и/или гипоксемией (например, синдромом обструктивного апноэ во сне, альвеолярная гиповентиляция, хроническая высотная болезнь, врожденные пороки развития). Группа 4 включает ЛГ-пациентов, страдающих хроническими тромботическими и/или эмболическими нарушениями, например, в случае тромбоэмболической обструкции проксимальных и дистальных легочных артерий (СТЕРН) или нетромботических эмболий (например, в результате опухолевых заболеваний, паразитов, инородных тел). Малораспространенные формы легочной гипертензии, как, например, у пациентов, страдающих от саркоидоза, гистиоцитоза X или лимфангиоматоза, обобщены в группе 5.

Синдром облитерирующего бронхиолита (BOS) является реакцией хронического отторжения после трансплантации легких. В течение первых пяти лет после трансплантации легких приблизительно 50-60% от всех пациентов, а в течение первых девяти лет - более 90% пациентов страдают данным заболеванием [Estenne *et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, *166*, 440-444]. Причины заболевания не выяснены. Несмотря на многочисленные улучшения в лечении пациентов, которые перенесли трансплантацию, число случаев BOS за последние годы почти не изменилось. BOS является наиболее важным отдаленным осложнением после трансплантации легких и считается основной причиной того, что процент оставшихся в живых все еще заметно ниже, чем в случае трансплантаций других органов. BOS означает воспалительное событие, которое ассоциировано с изменениями в легочной ткани, затрагивающими в первую очередь малые дыхательные пути. Повреждения и воспалительные изменения эпителиальных клеток и субэпителиальных структур более мелких дыхательных путей приводят, вследствие неэффективной регенерации эпителия и восстановления аберрантной ткани, к чрезмерной фибропролиферации. Имеет место рубцевание и, в заключение, разрушение бронхов, а также разрастание грануляционной ткани в малых дыхательных путях и альвеолах, иногда с вовлечением сосудов. Диагноз основывается на функционировании легких. При

BOS имеет место ухудшение FEV1 по сравнению со средним двух лучших значений, измеренных в послеоперационном периоде. В настоящее время не существует радикального лечения BOS. Некоторые пациенты показывают улучшение при более интенсивной иммуносупрессии, однако пациенты, не показывающие какого-либо ответа, испытывают постоянное ухудшение, вследствие чего им показана повторная трансплантация (ретрансплантация).

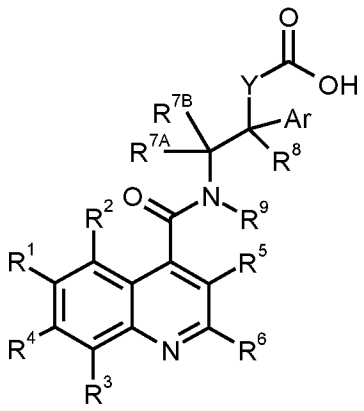
Хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) представляет собой медленно прогрессирующее заболевание легких, характеризующееся нарушением респираторного потока, которое вызывается эмфиземой легких и/или хроническим бронхитом. Первые симптомы заболевания обычно проявляются в течение четвертого или пятого десятилетия жизни. В последующие годы жизни отдышка часто ухудшается и появляется кашель, ассоциированный с обильной, а в некоторых случаях гнойной мокротой, и дыхательный стеноз вплоть до удушья (диспноэ). COPD в первую очередь является болезнью курильщиков: курение является причиной 90% всех случаев COPD и 80-90% связанных с COPD случаев смерти. COPD является большой медицинской проблемой и считается шестой наиболее частой причиной смерти во всем мире. Из людей в возрасте старше 45, приблизительно 4-6% страдают данным заболеванием. Хотя обструкция респираторного потока может быть только частичной и временной, COPD невозможно вылечить. Соответственно, цель лечения заключается в улучшении качества жизни, облегчении симптомов, предотвращении острого ухудшения и замедлении развития прогрессирующего нарушения функции легких. Существующие методы медикаментозного лечения, которые практически не изменились за последние два-три десятилетия, включают применение бронхолитических средств для открытия заблокированных дыхательных путей, и, в определенных ситуациях, кортикостероидов для борьбы с воспалением легких [P. J. Barnes, *N. Engl. J. Med.* **2000**, *343*, 269-280]. Хроническое воспаление легких, вызванное сигаретным дымом или другими раздражающими веществами, является движущей силой развития заболевания. Основной механизм включает иммунные клетки, которые, в ходе воспалительной реакции легких, высвобождают протеазы и различные цитокины, которые вызывают эмфизему легких и ремоделирование бронхов.

Задачей данного изобретения является получение и изготовление новых веществ, которые представляют собой сильные, химически и метаболически стабильные, непростаноидные антагонисты FP-рецептора и которые могут подходить для лечения и/или профилактики, в частности, фиброзных и воспалительных заболеваний.

Кроме всего прочего из WO 95/32948-A1, WO 96/02509-A1, WO 97/19926-A1 и WO 2000/031038-A1 известны 2-арилхинолин-4-карбоксамиды в качестве NK3- или дуальных NK_2/NK_3-антагонистов, которые подходят лечения заболеваний легких и центральной нервной системы. WO 2016/004035 обнаруживает 2-арилхинолин-4-карбоксамиды в качестве агонистов TSH-рецептора, которые могут служить для лечения нарушений функций и злокачественных изменений щитовидной железы. В WO 2000/064877 представлены производные хинолин-4-карбоксамида, которые можно применять в качестве NK_3-антагонистов для лечения различных заболеваний, в том числе, заболеваний легких и центральной нервной системы. В WO 2004/045614-A1 описаны определенные хинолинкарбоксамиды в качестве лиганд глюкокиназы для лечения диабета. В WO 2006/094237-A2 представлены производные хинолина в качестве модуляторов сиртуина, которые можно применять для лечения различных заболеваний. В WO 2011/153553-A2 представлены различные бицикличные гетероарильные соединения в качестве ингибиторов киназы для лечения, в частности, онкологических заболеваний. В EP 2 415 755-A1 кроме всего прочего описаны производные хинолина, которые подходят для лечения заболеваний, связанных с активностью ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1). В WO 2013/074059-A2 представлены различные производные хинолин-4-карбоксамида, которые можно применять в качестве ингибиторов цитозин-деаминазы для усиления трансфекции клеток ДНК. В WO 2013/164326-A1 представлены *N*,3-дифенилнафталин-1-карбоксамиды в качестве агонистов рецептора EP2-простагландина для лечения заболеваний дыхательных путей. В WO 2014/117090-A1 описаны различные производные 2-арилхинолина в качестве ингибиторов металлоэнзимов. В WO 2012/122370-A2 представлены производные хинолин-4-карбоксамида, которые можно применять для лечения аутоиммунных и онкологических заболеваний. В WO 2015/094912-A1 кроме всего прочего представлены замещенные производные *N*,2-дифенилхинолин-4-карбоксамида, которые в качестве антагонистов простагландина EP4-рецептора

подходятдля лечения артрита и связанных с ним болей. WO 2016/061280 обнаруживает модуляторы белок-тирозин-фосфатазы с 4-амин-2-арилхинолиновым основным веществом, которые, кроме всего прочего, можно применять для лечения нарушений жирового обмена, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

Настоящее изобретение касается соединений общей формулы (I)



,

в которой

Ar означает фенил или пиридил,

причем фенил может быть замещен до четырех раз и пиридил до двух раз, в каждом случае одинаково или различно, фтором, хлором, до трех раз замещенным фтором (C_1-C_4)-алкилом, до четырех раз замещенным фтором (C_3-C_4)-циклоалкилом, до трех раз замещенным фтором (C_1-C_2)-алкокси, или до трех раз замещенным фтором (C_1-C_2)-алкилсульфанилом, или причем два заместителя фенильной или пиридильной группы, если они соединены с соседними кольцевыми атомами, то, при необходимости, они так связаны друг с другом, что вместе образуют метилендиокси- или этилендиоксигруппу,

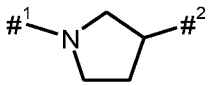
или

причем фенил может быть до пяти раз замещен фтором,

Y означает связь или группу формулы

$$\#^1\text{–}X\text{–}(CR^{10A}R^{10B})_k\text{–}\#^2$$

или



, причем

$\#^1$ означает место присоединения к атому углерода,

$\#^2$ означает место присоединения к карбоксигруппе,

X означает связь, $-CH_2-$, $-O-$, $-S(=O)_m-$ или $-N(R^{11})-$, причем

m означает 0, 1 или 2, и

R^{11} означает водород или метил,

R^{10A} и R^{10B} независимо друг от друга означают водород, фтор или метил,

или

R^{10A} и R^{10B} образуют вместе с атомом углерода, с которым они соединены, циклопропильную группу,

k означает 1, 2, 3 или 4,

R^1 означает галоген, до пяти раз замещенный фтором (C_1-C_4)-алкил, до трех раз замещенный фтором метокси, (трифторметил)сульфанил, пентафторсульфанил, триметилсилил, этинил, циклопропил или циклобутил,

причем циклопропил и циклобутил могут быть замещены до четырех раз фтором,

R^2, R^3 и R^4 независимо друг от друга означают водород, галоген или до трех раз замещенный фтором метил,

R^5 означает галоген, до пяти раз замещенный фтором (C_1-C_4)-алкил, до трех раз замещенный фтором метокси, гидрокси, метилсульфанил, (трифторметил)сульфанил, циано, этенил, циклопропил или циклобутил,

причем циклопропил и циклобутил могут быть замещены до четырех раз фтором,

R^6 означает фенил, который может быть замещен до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, до трех раз замещенным фтором

метилом и до трех раз замещенным фтором метокси может быть замещен, или означает тиенил, который может быть замещен один или два раза метилом или один раз хлором или бромом может быть замещен, или означает тиазолил или пиридил,

R^{7A} и R^{7B} независимо друг от друга означают водород или метил,

или

R^{7A} и R^{7B} образуют вместе с атомом углерода, с которым они соединены, циклопропильную группу,

R^8 означает водород, фтор, метил, трифторметил, этил или гидрокси,

R^9 означает водород или метил,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Соединениями согласно изобретению являются соединения формулы (I) и их соли, сольваты и сольваты солей, содержащие формулу (I) соединения следующих названных формул и их соли, сольваты и сольваты солей, а также содержащие формулу (I) названные в последующем как примеры выполнения соединения и их соли, сольваты и сольваты солей, насколько названные в последующем содержащие формулу (I) соединения уже не означают соли, сольваты и сольваты солей.

Соединениями согласно изобретению также являются *N*-оксиды соединений формулы (I), а также их соли, сольваты и сольваты солей.

В качестве солей в рамках данного изобретения предпочитают физиологически не вызывающие сомнений соли согласно изобретению. Также соли, которые сами не подходят для фармацевтического применения, однако их можно использовать, например, для изолирования, очистки или хранения соединений согласно изобретению.

Физиологически не вызывающие сомнений соли соединений согласно изобретению, в чпстности, включают производные обычных оснований соли, как например и предпочтительно, соли щелочных металлов (например, соли натрия и калия), соли щелочно-земельных металлов (например, соли кальция и магниевые соли), соли цинка, а также аммониевые соли, производные аммиака органических

аминов с 1 - 16 С-атомами, как например и предпочтительно, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, DIPEA, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, трис(гидроксиметил)аминометан, холин (2-гидрокси-*N*,*N*,*N*-триметилэтанаминий), прокаин, дициклогексиламин, дибензиламин, *N*-метилморфолин, *N*-метилпиперидин, аргинин, лизин и 1,2-этилендиамин.

Кроме того, физиологически не вызывающие сомнений соли согласно изобретению также содержат присоединенные соли минеральных кислот, карбоновых и сульфоновых кислот, например, соли хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной кислоты, метансульфокислоты, этансульфокислоты, толуолсульфокислоты, бензолсульфокислоты, нафталиндисульфокислоты, муравьиной, уксусной, трифторуксусной, пропионовой, янтарной, фумаровой, малеиновой, молочной, винной, яблочной, лимонной, гликоновой, бензойной и эмбоновой кислоты.

Сольватами в рамках изобретения обозначают такие формы соединений согласно изобретению, которые в твердом или жидком состоянии с молекулами растворителя образуют комплекс. Гидраты являются особой формой сольватов, в которой осуществляется согласование с водой. В качестве сольватов в рамках данного изобретения предпочитают гидраты.

Соединения согласно изобретению в зависимости от их структуры могут существовать в различных стереоизомерных формах, т.е. в виде конфигурационных изомеров или, при необходимости, также в виде конформационных изомеров (энантиомеры и/или диастереоизомеры, включая атропические изомеры). Поэтому данное изобретение содержит энантиомеры и диастереоизомеры и их смеси. Из таких смесей энантиомеров и/или диастереоизомеров можно изолировать стереоизомерные единые компоненты известным способом. Для этого предпочтительно применяют хроматографический способ, в частности, ВЭЖХ-хроматографию ахиральных или хиральных фаз разделения. В случае применения карбоновой кислоты в качестве промежуточного или конечного продукта также альтернативно можно проводить разделение через диастереоизометрическую соль с помощью хиральных аминных оснований.

В рамках данного изобретения понятие „без энантиомеров“ следует понимать таким образом, что упомянутое соединение относительно абсолютной

конфигурации хирального центра присутствует в энантиомерном избытке более 95%, предпочтительно более 98%. Энантиомерный избыток (англ. *enantiomeric excess*, ее-значение) рассчитывают при этом рассшифровкой хроматограммы ВЭЖХ-анализа на хиральной фазе по следующей формулы:

$$ee = \left| \frac{\text{Энантиомер 1 (Процент площади)} - \text{Энантиомер 2 (Процент площади)}}{\text{Энантиомер 1 (Процент площади)} + \text{Энантиомер 2 (Процент площади)}} \right| \times 100\%.$$

Поскольку соединения согласно изобретению, могут встречаться в таутомерных формах, то данное изобретение содержит все таутомерные формы.

Данное изобретение также содержит все подходящие изотопные варианты соединений согласно изобретению. Под изотопным вариантом соединения согласно изобретению здесь понимают соединение, в котором, по меньшей мере, один атом внутри соединения согласно изобретению меняют на другой атом с одинаковым порядковым номером, однако с другой атомной массой с обычной или встречающейся преобладающей в природе атомной массой. Примерами изотопов, которые можно включать в соединение согласно изобретению, являются такие как водород, углерод, азот, кислород, фосфор, сера, фтор, хлор, бром и йод, как ^{2}H (дейтерий), ^{3}H (тритий), ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{129}I и ^{131}I. Определенные изотопные варианты соединения согласно изобретению, как, в частности, те, в которых присоединяют один или несколько радиоактивных изотопов, могут приносить пользу, например, для исследования механизма действия или распределения биологически активного вещества в организме; по причине сравнительно легкого получения и обнаружения для этого подходят соединения, отмеченные ^{3}H- или ^{14}C-изотопами. Исходя из этого, введение изотопов, как например, дейтерия, может привести к определенным терапевтическим преимуществам вследствие большей метаболической стабильности соединения, как например, к увеличению периода полураспада в организме или к сокращению необходимой действующей дозы; поэтому такие модификации соединений согласно изобретению, при необходимости, также могут представлять предпочтительную форму выполнения данного изобретения. Изотопные варианты соединений согласно изобретению также могут быть получены обычными, известными специалисту способами, так например, ниже описанными методами и далее продемонстрированными в описанных примерах

выполнения способами, в то время как при этом используют соответствующие изотопные модификации реактивов и/или исходных соединений.

Кроме того данное изобретение также содержит пролекарства соединений согласно изобретению. Понятие "пролекарства" при этом обозначает соединения, которые сами могут быть биологически активными или неактивными, однако во время своего время воздействия в организме, например, метаболическим или гидролитическим способом превращается в соединения согласно изобретению.

Особенно предпочтительно данное изобретение в качестве пролекарства содержит гидролизируемые производные сложных эфиров карбоновых кислот согласно изобретению формулы (I). Под ними следует понимать эфиры, которые в физиологической среде, в условиях описанного ниже биологического испытания, и, в частности, в испытании *in vivo* энзиматическим или химическим путем могут гидролизоваться как в свободные карбоновые кислоты, так и в биологически активные соединения. В качестве такого сложного эфира предпочтительным является (C_1-C_4)-алкиловый эфир формулы (IV), в котором алкильная группа может быть с прямой цепью или разветвленной. Особенно предпочтительными являются метил-, этил- или *трет*-бутиловый эфир.

В рамках данного изобретения заместители, если не предусмотрено ничего другого, имеют следующие значения:

Понятие "галоген" или "атом галогена" означает атом фтора, хлора, брома или йода.

Понятие "C_1-C_4-алкил" означает с прямой цепью или разветвленную насыщенную одновалентную углеводородную группу с 1, 2, 3 или 4 атомами углерода, например, метиловую, этиловую, пропиловую, изопропиловую, бутиловую, *втор*-бутиловую, изобутиловую или *трет*-бутиловую группу или ее изомер.

Понятие "C_3-C_7-циклоалкил" относится к насыщенному одновалентному моно- или бицикличному углеводородному кольцу с 3 или 4 атомами углерода. C_3-C_4-циклоалкильная группа означает например моноцикличное углеводородное кольцо, например, циклопропильную или циклобутильную группу.

Понятие "C_1-C_2-алкокси" означает с прямой цепью или разветвленную насыщенную одновалентную группу формулы (C_1-C_2-алкил)-O-, в которой понятие

"C_1-C_2-алкил" имеет вышеуказанные значения, например, означает метокси- или этоксигруппу или ее изомер.

Понятие "C_1-C_2-алкилсульфанил" означает с прямой цепью или разветвленную насыщенную одновалентную группу формулы (C_1-C_2-алкил)-S-, в которой понятие "C_1-C_2-алкил" имеет вышеуказанные значения, например, означает метилсульфанильную или этилсульфанильную группу.

Оксозаместитель в рамках изобретения означает кислород, который соединен двойной связью с атомом углерода.

Понятие "C_1-C_4" означает, как, например, в контексте данного изобретения, например, в соответствии с определением "C_1-C_4-алкил", алкильную группу с ограниченным количеством атомов углерода 1 - 3, т.е. 1, 2, 3 или 4 атомами углерода.

Если указан диапазон определенных значений, то это каждое отдельное значение и поддиапазоны должны лежать внутри определенной области.

"C_1-C_4", например, должен содержать C_1, C_2, C_3, C_4, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_4, C_2-C_3 и C_3-C_4

В рамках данного изобретения действует для всех остатков, которые встречаются несколько раз, значение которых является независимым друг от друга. Если остатки в соединениях согласно изобретению являются замещенными, то они могут, если не указано другого, быть одно- или многократно замещенными. Предпочтительным является замещение одним или двумя или тремя одинаковыми или различными заместителями. Особенно предпочтительным является замещение одним заместителем.

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой

Ar означает фенил или 2-пиридил,

причем фенил может быть замещен до пяти раз фтором или до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, метилом, трифторметилом, дифторметилом, метокси, дифторметокси, трифторметокси, или этокси, или причем два заместителя фенильной группы, если они соединены с соседними кольцевыми атомами, при

необходимости, так соединены друг с другом, что вместе они образуют метилендиокси-группу, и

причем 2-пиридил может быть замещен до трех раз, одинаково или различно, хлором или метокси,

Y означает связь или группу формулы

$\#^1-X-(CR^{10A}R^{10B})_k-\#^2$, причем

$\#^1$ означает место присоединения к атому углерода,

$\#^2$ означает место присоединения к карбоксигруппе,

X означает $-CH_2-$, $-O-$, $-S(=O)_m-$ или $-N(R^{11})-$, где

m означает 0 или 2, и

R^{11} означает водород или метил,

R^{10A} и R^{10B} независимо друг от друга означают водород, фтор или метил,

k означает 1, 2 или 3,

R^1 означает хлор, бром, йод, метил, изопропил, *трет*-бутил, дифторметил, трифторметил, трифторметокси, (трифторметил)сульфанил, триметилсилил, этинил, циклопропил или циклобутил,

R^2 означает водород,

R^3 и R^4 независимо друг от друга означают водород, хлор или метил,

R^5 означает фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, метокси, трифторметокси, гидрокси, метилсульфанил или циклопропил,

и

R^6 означает фенил, который может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, фтором или хлором, или один раз метилом, трифторметилом, метокси или трифторметокси, или означает тиенил, который может быть замещен один или два раза метилом или один раз хлором или бромом,

R^{7A} означает водород или метил,

R^{7B} означает водород,

R^8 означает водород, фтор, метил, этил или гидрокси,

R^9 означает водород,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой

Ar означает фенил,

причем фенил может быть замещен до пяти раз фтором или до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, метилом, трифторметилом, дифторметилом, метокси, дифторметокси или трифторметокси,

Y означает группу формулы

$\#^1-(CH_2)_n-\#^2$, причем

$\#^1$ означает место присоединения к атому углерода,

$\#^2$ означает место присоединения к карбоксигруппе,

n означает 1, 2 или 3,

R^1 означает бром или этинил,

R^2, R^3 и R^4 соответственно означают водород,

R^5 означает хлор или метил,

и

R^6 означает фенил, который может быть один раз замещен фтором,

R^{7A} и R^{7B} соответственно означают водород,

R^8 означает водород или метил,

R^9 означает водород,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Особенно предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой

Ar означает фенил,

причем фенил может быть замещен до пяти раз фтором или до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, метилом, трифторметилом, дифторметокси или трифторметокси,

Y означает группу формулы

$\#^1-CH_2CH_2-\#^2$, причем

$\#^1$ означает место присоединения к атому углерода,

$\#^2$ означает место присоединения к карбоксигруппе,

R^1 означает бром или этинил,

R^2, R^3, R^4 соответственно означают водород,

R^5 означает метил или хлор,

R^6 означает фенил,

R^{7A}, R^{7B}, R^8 и R^9 соответственно означают водород,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

R^1 означает бром, и

R^2, R^3 и R^4 соответственно означают водород,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

R^1 означает этинил, и

R^2, R^3 и R^4 соответственно означают водород,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

R^5 означает метил или хлор,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

R^5 означает метил,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

R^6 означает фенил, который может быть один раз замещен фтором,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

R^6 означает фенил,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

Y означает связь,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

Y означает группу формулы

$^{\#1}-CH_2-^{\#2}$, причем

$\#^1$ означает место присоединения к атому углерода,

$\#^2$ означает место присоединения к карбоксигруппе,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

Y означает группу формулы

$\#^1-CH_2CH_2-\#^2$, причем

$\#^1$ означает место присоединения к атому углерода,

$\#^2$ означает место присоединения к карбоксигруппе,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

X означает −O−,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

R^8 означает водород или метил,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

R^{7A} означает метил,

R^{7B} означает водород,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

Ar означает фенил,

причем фенил может быть замещен до пяти раз фтором или до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, метилом, трифторметилом, дифторметилом, метокси, дифторметокси, трифторметокси, или этокси, может быть замещен, или причем два заместителя фенильной группы, если они соединены с соседними кольцевыми атомами, при необходимости, так соединены друг с другом, что вместе они образуют метилендиокси-группу,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

Ar означает фенил,

причем фенил может быть замещен до пяти раз фтором или до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, метилом, трифторметилом, дифторметокси или трифторметокси, может быть замещен,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

Ar означает 2-пиридил,

причем 2-пиридил до трех раз, одинаково или различно, хлором или метокси может быть замещен,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

R^2, R^3 и R^4 независимо друг от друга означают водород,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

R^1 означает бром,

R^2, R^3, R^4 соответственно означают водород,

R^5 означает метил,

R^6 означает фенил,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

R^1 означает этинил,

R^2, R^3, R^4 соответственно означают водород,

R^5 означает метил,

R^6 означает фенил,

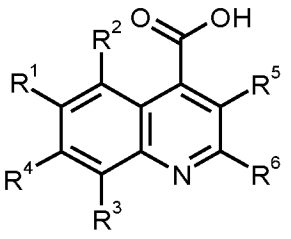
а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Указанные в данных или предпочтительных комбинациях остатков в отдельности определения остатков применяют независимо от названных комбинаций остатков, также произвольным образом с помощью определений остатков других комбинаций.

Наиболее предпочтительными являются комбинации двух или более вышеназванных предпочтительных областей.

Названные предпочтительными, особенно предпочтительными и весьма предпочтительными определения остатков действуют как для соединений формулы (I), так и соответственно для всех промежуточных продуктов.

Другим предметом изобретения является способ получения согласно изобретению соединений формулы (I), отличающийся тем, что соединение формулы (II)

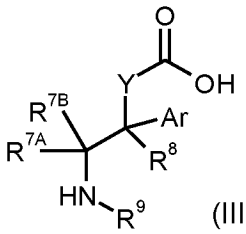


(II),

в которой R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 имеют вышеуказанные значения,

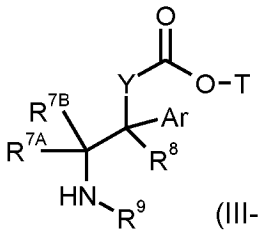
на первом этапе

[A] при активации функции карбоновой кислоты превращают с помощью аминного соединения формул (III-A) или (III-B)



(III-A)

или



(III-B),

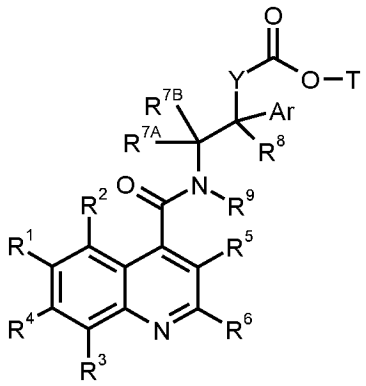
в которых R^{7A}, R^{7B}, R^8, R^9 и Ar имеют вышеуказанные значения,

и

T означает защитную группу сложных эфиров, в частности, (C_1-C_4)-алкил,

и, при необходимости, на следующем этапе

[B] отделяют остаток сложного эфира соединения формулы (IV), полученного на этапе [A] после превращения с помощью аминного соединения (III-B)



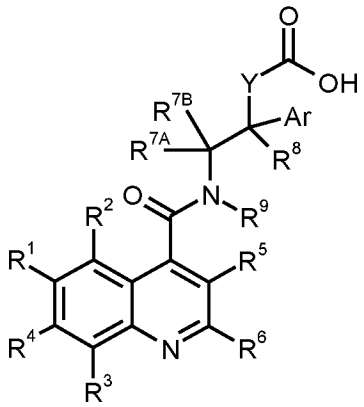
(IV),

в которой R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{7A}, R^{7B}, R^8, R^9 и Ar имеют вышеуказанные значения,

и

T означает защитную группу сложных эфиров, в частности, (C_1-C_4)-алкил,

и полученные таким образом соединения формулы (I)



(I),

в которой R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{7A}, R^{7B}, R^8, R^9 и Ar имеют вышеуказанные значения,

при необходимости разделяют на их энантиомеры и/или диастереоизомеры и/или соответствующими (i) растворителями и/или (ii) основаниями или кислотами превращают в их сольваты, соли и/или сольваты солей.

Реакцию сочетания (II) + (III-A) → (I) и (II) + (III-B) → (IV) [образование амидов] можно проводить или непосредственно с помощью конденсирующего агента или активатора, или с помощью полученного на промежуточном этапе из (II) хлорида карбоновой кислоты или амидазолида карбоновой кислоты.

В качестве таких средств конденсации или активаторов подходят, например, такие карбодиимиды, как *N,N'*-диэтил-, *N,N'*-дипропил-, *N,N'*-диизопропил-, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид (DCC) или *N*-(3-диметилааминопропил)-*N'*-этилкарбодиимид-гидрохлорид (EDC), производные фосгена, как *N,N'*-карбонилдиимидазол (CDI) или изобутилхлорформиат, 1,2-оксазолиевые соединения, как 2--этил-5-фенил-1,2-оксазолий-3-сульфат или 2-*трет*-бутил-5-метилизоксазолий-перхлорат, ациламинные соединения, как 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин, α-хлоренамины, как 1-хлор-*N,N*,2-

триметилпроп-1-ен-1-амин, производные 1,3,5-триазина, как 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорид, фосфорные соединения, как ангидрид *n*-пропанфосфоновой кислоты (PPA), диэтиловый эфир цианофосфоновой кислоты, дифенилфосфорилазид (DPPA), бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)-фосфорилхлорид, бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфоний-гексафторофосфат или бензотриазол-1-илокси-трис(пирролидино)фосфоний-гексафторофосфат (PyBOP), или урониевые соединения, как *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N′,N′*-тетраметилуроний-тетрафтороборат (TBTU), *O*-(1*H*-6-хлорбензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-тетрафтороборат (TCTU), *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N′,N′*-тетраметилуроний-гексафторофосфат (HBTU), *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N′,N′*-тетраметилуроний-гексафторофосфат (HATU) или 2-(2-оксо-1-(2*H*)-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-тетрафтороборат (TPTU), при необходимости, в комбинации с другими вспомогательными веществами, как 1--гидроксибензотриазол (HOBt) или *N*-гидроксисукцинимид (HOSu), а также в качестве основания к карбонату щелочного металла, например, карбонату натрия или калия,или тертичного аминного основания, как триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, *N*-метилморфолин (NMM), *N*-метилпиперидин (NMP), DIPEA, пиридин или 4-*N,N*-диметиламинопиридин (DMAP). В качестве средства конденсации или активатора предпочтительно применяют *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N′,N′*-тетраметилуроний-гексафторофосфат (HATU) в комбинации с DIPEA.

При двухэтапном проведении реакции с помощью полученных из (II) хлоридов или имидазолидов карбоновой кислоты проводят реакцию сочетания с аминным компонентом (III-A) / (III-B) в присутствии обычного основания, как например, карбоната натрия или калия, триэтиламина, DIPEA, *N*-метилморфолина (NMM), *N*-метилпиперидина (NMP), пиридина, 2,6-диметилпиридина, 4-*N,N*-диметиламинопиридина (DMAP), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), этанолята натрия или калия, *трет*-бутилата натрия или калия или гидрида натрия или калия. Предпочтительно в качестве основания применяют триэтиламин или DIPEA.

Предпочтительной реакцией сочетания является прямое превращение (II) с помощью аминного соединения (III) с помощью средства конденсации или активатора.

Инертными растворителями для названных реакций сочетания – в зависимости от применяемого способа – являются, например, такие эфиры, как диэтиловый, диизопропиловый, метил-*трет*-бутиловый эфиры, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан или бис(2-метоксиэтиловый) эфир, такие углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, пентан, гексан или циклогексан, такие галогенуглеводороды, как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорьензол, или полярно-апротические растворители, как ацетон, метилэтилкетон, этилацетат, ацетонитрил, бутиронитрил, пиридин, диметилсульфоксид (ДМСО), *N,N*-ддиметилформамид (ДМФ), *N,N'*-диметилпропиленмочевина (DMPU) или *N*-метилпирролидинон (NMP). Также можно использовать смеси этих растворителей. Предпочтительно используют N,N-диметилформамид. Реакцию сочетания проводят, в общем, при температурах 0°C - +130°C, предпочтительно +20°C - +80°C.

Сами имидазолиды карбоновой кислоты получают известным способом с помощью превращения (II) N,N'-карбонилдиимидазола (CDI) при повышенных температурах (+60°C b- +150°C) в соответствующем высококипящем растворителе, как N,N-диметилформамид (ДМФ). Получение хлоридов карбоновой кислоты проходит обычным способом с помощью обработки (II) тионилхлоридом или хлоридом щавелевой кислоты в таком инертном растворителе, как дихлорметан.

В качестве защитная группа сложных эфиров T, в общем, подходят все известные специалисту защитные группы, например, подходят замещенный метил, как метилтиометил (MTM), тетрагидропиранил (THP), 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM), бензиооксиметил (BOM), фенацил и *N*-фталимидометил, подходит 2-замещенный этил, как 4-метилфенилсульфонилэтил (TSE), 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилсилил)этил и 2-(2′-пиридил)этил (PET), аллил, бензил, подходит замещенный бензил, как дифенилметил (DPM), бис(*орто*-нитрофенил)метил, 9-антрилметил, 2,4,6-триметилбензил, 4-бромбензил, 4-метоксибензил (PMB), пиперонил и подходит замещенный силил, как триэтилсилил (TES), *трет*-бутилдиметилсилил (TBDMS) и ди-*трет*-бутилметилсилил (DTBMS), в частности, и предпочтительно в способе согласно изобретению (C_1-C_4)-алкил в качестве эфирной защитной группы T.

Элиминирование эфирной группы T на технологическом этапе (IV) → (I) проводят обычными методами, пр обработке сложного эфира в инертном

растворителе с кислотой или основанием, причем в последнем варианте образовавшуюся сначала соль карбоновой кислоты с помощью последующей обработки кислотой переводят в свободную карбоновую кислоту. В случае *трет-бутил*ового эфира расщепление эфиров предпочтительно проводят с кислотой. Метиловый и этиловый эфир предпочтительно отщепляют с помощью основания. Бензиловый эфир также альтернативно можно отщеплять с помощью гидрирования (деструктивного гидрирования) в присутствии подходящего катализатора, как например, палладий на активном угле. Силиловый эфир можно отщеплять обработкой кислотами или фторидами, например, тетрабутиламмонийфтором.

В качестве инертных растворителей для этой реакции подходят вода и обычные для расщепления сложного эфира органические растворители. К ним, в частности, относятся спирты, как метанол, этанол, *n*-пропанол изопропанол, *n*-бутанол или *трет*-бутанол, простын эфиры, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан, или другие растворители, как дихлорметан, ацетонитрил, *N,N*-диметилформамид или диметилсульфоксид. Также можно применять смеси этих растворителей. В случае основного гидролиза сложных эфиров предпочтительными являются смеси воды с тетрагидрофураном, 1,4-диоксаном, метанолом и/или этанолом. В случае превращения трифторукусной кислотой предпочтительно используют дихлорметан, и в случае превращения хлоромводородом предпочтительно используют 1,4-диоксан, соответственно в безводных условиях.

В качестве оснований подходят обычные неорганические основания для реакции гидролиза. К ним предпочтительно относятся такие гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, как например, гидроксид натрия, лития, калия или бария, или такие карбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, как карбонат натрия, калия или кальция. Предпочтительно применяют водный раствод гидроксида лития или гидроксида натрия (натровый щёлок).

В качестве кислоты для отщепления эфиров, в общем, подходят серная кислота, хлорводород/соляная кислота, водородбромид/бромистоводородная кислота, фосфорная, уксусная, трифторуксусная кислота, толуолсульфокислота, метансульфокислота или трифторметансульфокислота или их смеси, при необходимости, с добавлением воды. Предпочтительно применяют хлорводород или трифторукусную кислоту.

Расщепление сложного эфира проводят, в общем, при температурах -20°C - +100°C, предпочтительно 0°C - +80°C.

Соединения формулы (I) можно превращать обычными методами в их соответствующие, производные оснований соли.

Соли соединения формулы (I), производные обычных оснований, можно получить, например, при добавлении оснований, как растворов гидроксидов щелочных и щёлочно-земельных металлов к соединениям формулы (I). Предпочтительно используют водные растворы гидроксидов (например, раствор гидроксида натрия). Водные растворы гидроксидов (например, раствор гидроксида калия) также можно производить *in situ*, при смешивании растворенного в органическими растворителе металлорганического соединения (например, раствор калий-*трет*-бутилата в ТГФ) с водой или водным раствором. Соответствующие производные оснований соли также могут образовываться при добавлении оснований, как растворов щелочных и щёлочно-земельного металлов к эфирным соединениям формулы (IV), между тем как сначала происходит отделение эфирной группы T, и соответствующая соль образуется *in situ*, т.е. без изолирования свободной карбоновой кислоты. Предпочтительными эфирными группами T относительно отделения основаниями являются метиловая и этиловая группы.

Соединения формулы (II) могут быть получены в зависимости от соответствующего эталона заместителя аналогично известным в литературе способам (см. также WO 2016/146602 A1, стр. 26 - 32), или во время превращения производного изатина формулы (V) во время опосредованной кислотой или основанием реакции конденсации с соединением кетометилена формулы (VI) в соединение формулы (VII) (схема 1) или с эфиром *орто*-аминофенилуксусной кислоты формулы (VIII) во время индуцированной кислотой реакции конденсации с дикето-соединением формулы (IX) в соединение формулы (VII-A) (схема 2).

Схема 1:

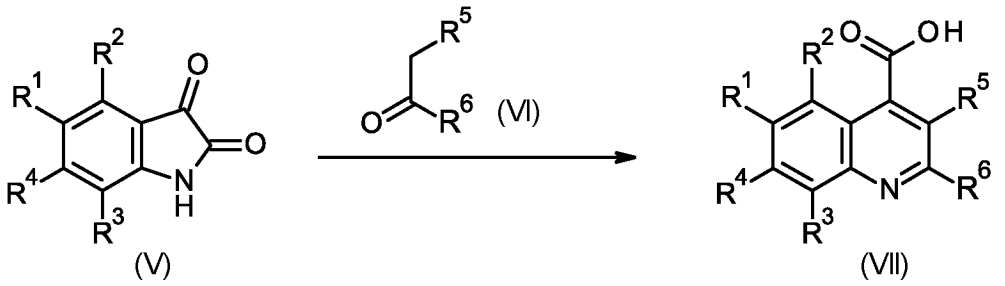
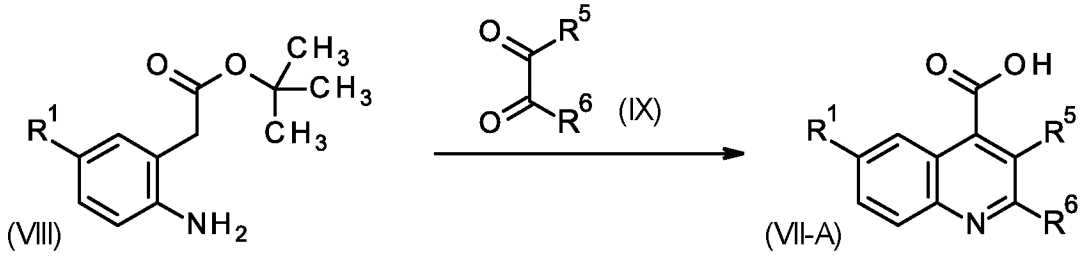


Схема 2:



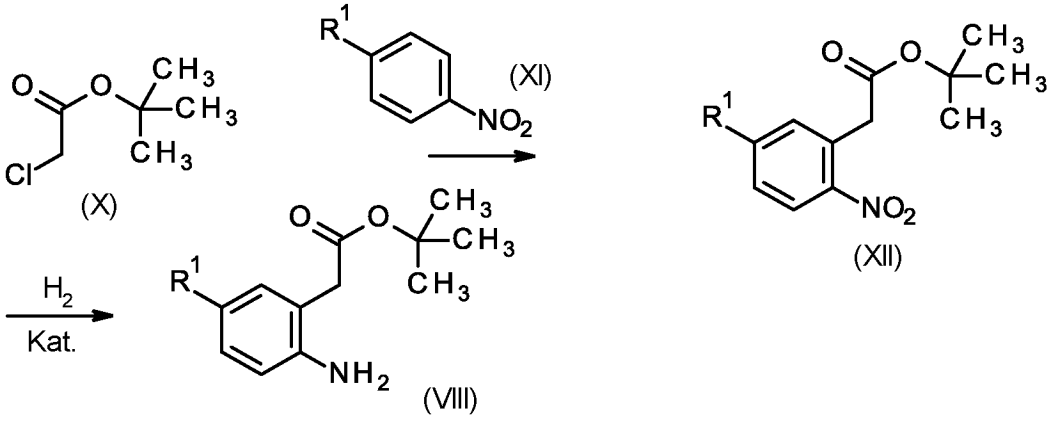
Конденсацию производного изатина формулы (V) с кетометиленовым соединением формулы (VI) в хинолин-4-карбоновую кислоту формулы (VII) (схема 1) можно получить при нагревании реагентов в присутствии водной кислоты, как например, серной кислоты или концентрированной соляной кислоты, или в присутствии водного основания, как натровый или калиевый щелок. При использовании кислоты для превращения предпочтительно используют уксусную кислота в качестве растворителя; при щелочном проведении реакции предпочтительно используют спиртовые растворители, как метанол или этанол. Конденсацию, в общем, проводят при температурах +70°C - +120°C. [см., например, K. Lackey и D. D. Sternbach, *Synthesis*, **1993**, 993-997; A. N. Boa *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13* (*6*), 1945-1967].

Реакцию конденсации в хинолин-4-карбоновую кислоту формулы (VII-A) (схема 2) проводят аналогично при нагревании эфира *орто*-аминофенилуксусной кислоты формулы (VIII) и декетона формулы (IX) с водном кислотой, в частности, концентрированной соляной кислотой. В качестве инертных растворителей для превращения здесь также предпочтительно используют уксусную кислоту.

Эфир *орто*-аминофенилуксусной кислоты формулы (VIII) со своей стороны можно превратить следуя описанному в литературе способу опосредованной основаниями реакции эфира α-хлоруксусной кислоты формулы (XX) с

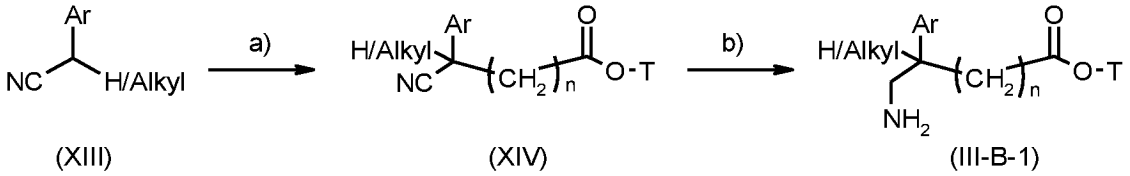
производным нитрофенила формулы (XXI) в эфир *орто*-нитрофенилуксусной кислоты формулы (XXII) (схема 3). Последующее восстановление нитрогруппы в соединение формулы (XXI) можно получить, например, с помощью каталитического гидрирования [см. P. Beier *et al.*, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4781-4786].

Схема 3:



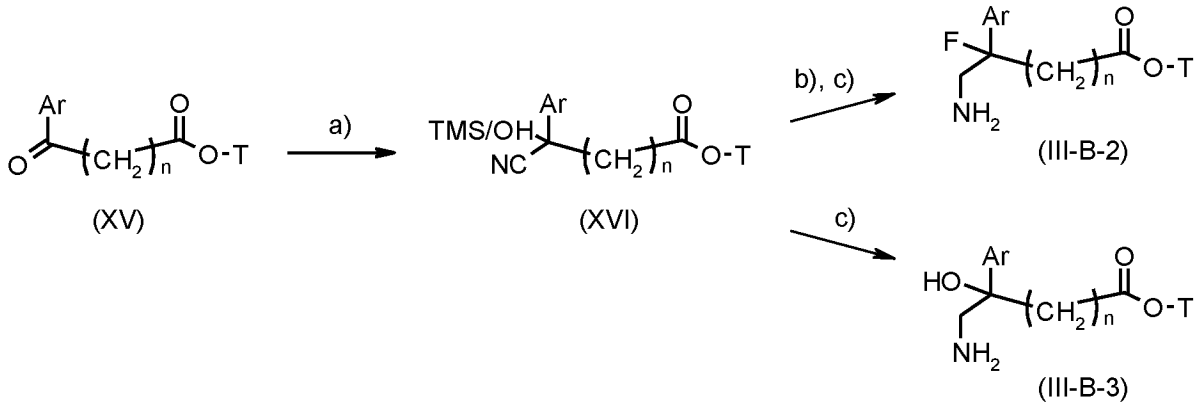
Соединения формул (III-A) и (III-B) могут быть получены в зависимости от соответствующего эталона заместителя, например, согласно описанным в нижеследующих схемах 4 - 10 и экспериментальной части соответствующих примеров путям синтеза и аналогично известным в литературе методам синтеза:

Схема 4 (для Y = #1–(CH2)n–#2 с n = 0, 1, 2, 3 (III-B-1)).



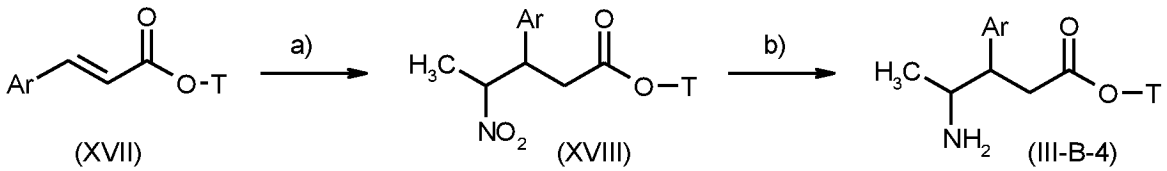
[Алкил = метил, этил; Ar = замещ. фенил, замещ. пиридил; T = защитная группа сложных эфиров, например, метила, этила, *трет*-бутила; n = 0, 1, 2, 3; a): для n=0: Ди-*трет*-бутилдикарбонат, LDA, -78 °C; для n=1: *трет*-бутил-бромацетат, LDA или LiHMDS, -78 °C; для n=2: *трет*-бутил-3-бромпропаноат, LDA или LiHMDS, -78 °C; или *трет*-бутил-акрилат, карбонат калия или гидрид натрия; для n=3: *трет*-бутил-4-бромбутаноат, LDA, -78 °C b): H_2, никель Ренея или PtO_2. LDA = диизопропиламид лития; LiHMDS = литий-бис(триметилсилил)амид].

Схема 5 (для R^8 = фтор (III-B-2), гидрокси (III-B-3)).



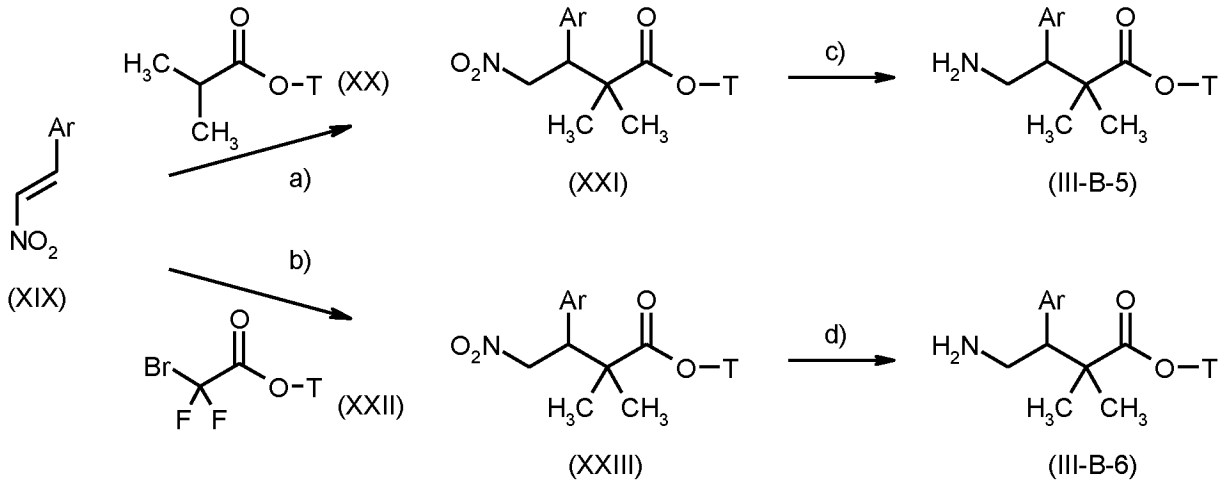
[Ar = замещ. фенил, замещ. пиридил; T = защитная группа сложных эфиров, например, метила, этила, *трет*-бутила; n = 0, 1, 2, 3; a): например, KCN или TMSCN; b) DAST; c): H_2, катализатор, например, никель Ренея или PtO_2. DAST = диэтиламиносератрифторид].

Схема 6 (для R^{7A}/R^{7B} = H, Me (III-B-4)).



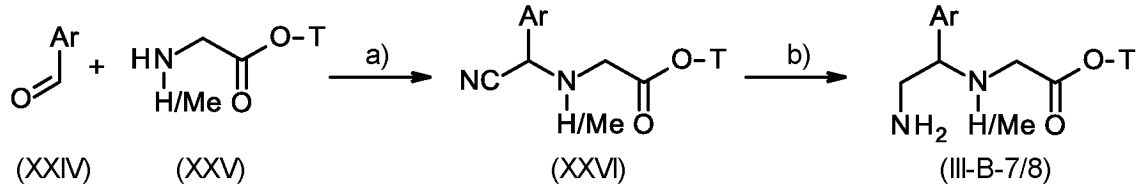
[Ar = замещ. фенил, замещ. пиридил; T = защитная группа сложных эфиров, например, метила, этила, *трет*-бутила; a): Нитроэтан, основание, например, 2-*трет*-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин; b) цинковая пыль, соляная кислота].

Схема 7 (для R^{10A}/R^{10B} = Me, Me (III-B-5) или F, F (III-B-6)).



[Ar = замещ. фенил, замещ. пиридил; T = защитная группа сложных эфиров, например, метила, этила, *трет*-бутила; a): LDA, - 78 °C; b) цинк; c) H_2, никель Ренея; d) H_2, PtO_2. LDA = диизопропиламид лития].

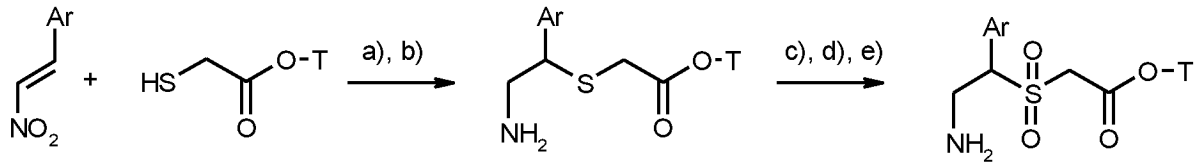
Схема 8 (для X = NH (III-B-7) или NMe (III-B-8)).



(XXIV) (XXV) (XXVI) (III-B-7/8)

[Ar = замещ. фенил, замещ. пиридил; T = защитная группа сложных эфиров, например, метила, этила, *трет*-бутила; a): TMS-CN; b) H2, никель Ренея].

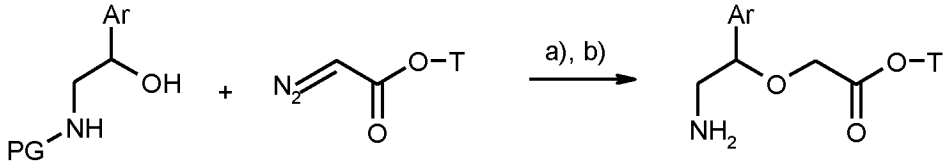
Схема 9 (для X = S (III-B-9) или SO_2 (III-B-10)).



(XIX) (XXVII) (III-B-9) (III-B-10)

[Ar = замещ. фенил, замещ. пиридил; T = защитная группа сложных эфиров, например, метила, этила, *трет*-бутила; a) например, в DCM; b) SnCl2; c) защита функциональности амина, например, в виде NH-Boc: Ди-*трет*-бутилдикарбонат, триэтиламин; d) mCPBA; e) удаление защитных групп функциональности амина, например, HCl/диоксан. Boc = *трет*-бутилоксикарбонил; DCM = дихлорметан].

Схема 10 (для X = O (III-B-11)).



(XVIII) (XXIX) (III-B-11)

[Ar = замещ. фенил, замещ. пиридил; T = защитная группа сложных эфиров, например, метила, этила, *трет*-бутила; PG = защитная группа, например, Boc; a) $Rh_2(OAc)_4$; b) удаление защитных групп функциональности амина, например, HCl/диоксан. Boc = *трет*-бутилоксикарбонил].

Разделение соединений согласно изобретению на соответствующие энантиомеры и/или диастереоизомеры может, при необходимости, происходить, в зависимости от цели, также уже и на этапе отдельных промежуточных соединений (III-A), (III-B) или (IV), причем эти промежуточные соединения в разделенном виде можно затем превращать дальше согласно ранее описанным этапам обработки. Также может быть целесообразным, если функциональность аминов промежуточных соединений (III-A) и (III-B) перед таким разделением имеет защитную группу, например, Boc, и затем после разделения ее снова удаляют. Для такого отделения стереоизомеров от промежуточных соединений предпочтительно одновременно применяют хроматографический способ ахиральных или хиральных фаз разделения.

Соединения формулыn (V), (VI), (VIII), (IX), (X), (XI), (XIII), (XV), (XVII), (XIX), (XX), (XXII), (XXIV), (XXV), (XXVII), (XVIII) и (XXIX) имеются в продаже или могут быть получены согласно способам, описанным в литературе, или же они могут быть получены из других, имеющихся в продаже соединений, обычными способами, аналогично способам, описанным в литературе.

Подробные предписания и другие библиографические ссылки также находятся в экспериментальной части в разделе по получению исходных и промежуточных соединений.

Другие соединения формулы (I) согласно изобретению также могут быть получены, если это является целесообразным, превращением функциональных групп отдельных остатков и заместителей, в частности, названных среди R^1 и R^5, причем исходят от других, полученных вышеупомянутыми способами или на соответствующих этапах, соединений формулы. Превращения проводят обычными, известными специалисту методами и они включают в себя, например, такие реакции, как нуклеофильная или электрофильная реакция замещения, опосредованная переходными металлами реакция сочетания, реакции получения и присоединения органилов металлов (например, реактивы Гриньяра или органилы лития), реакции окисления или восстановления, гидрирования, галогенирования (например, фторирования, бромирования), дегалогенирования, аминирования, алкилирования и ацилирования, образование эфиров карбоновой кислоты, амидов карбоновой кислоты и сульфонамидов, расщепление сложных эфиров и гидролиз, а также введение и удаление временных защитных групп.

Соединения согласно изобретению обладают ценными фармакологическими свойствами и могут применяться для лечения и/или профилактики различных заболеваний людей и животных.

Соединения согласно изобретению представляют собой потенциальные, химически и метаболически стабильные антагонисты FP-рецептора („FP-антагонисты“) и поэтому подходят для лечения и/или профилактики заболеваний и паталогических процессов, в частности, таких, при которых в ход воспалительного процесса и/или перестройки тканей или сосудов вовлечен FP-рецептор.

К ним в значении данного изобретения, в частности, относят такие заболевания, как группа интерстициальных идиопатических пневмоний, к которым относятся идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), острая интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, лимфоидные и интерстициальные пневмонии, респираторные бронхиолиты с интерстициальными заболеваниями лёгких, пневмонии неизвестного происхождения, десквамативные интерстициальные пневмонии и неклассифицируемые идиопатические интерстициальные пневмонии, далее, гранулематозные интерстициальные заболевания лёгких, ревматоидный артрит с интерстициальными заболеваниями лёгких, интерстициальные заболевания лёгких с известными причинами и другие интерстициальные заболевания лёгких с неизвестными причинами, легочная артериальная гипертония (PAH) и другие формы легочной гипертонии (ЛГ), синдром облитерирующего бронхиолита (BOS), хронические обструктивные заболевания лёгких (COPD), саркоидоз лёгких, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), синдром острого повреждения легких (СОПЛ), дефицит альфа-1-антитрипсина (AATD), эмфизема легких (например, эмфизему легких, индуцированную сигаретным дымом), цистический фиброз (CF), воспалительные и фиброзные заболевания почек, хроническик воспаления кишок (IBD, болезнь Крона, язвенный колит), перитонит, перитонеальный фиброз, ревматоидные заболевания, рассеянный склероз, воспалительные и фиброзные заболевания кожи, дрепаноцитоз а также воспалительные и фиброзные заболевания глаз.

Соединения согласно изобретению также можно использовать для лечения и/или профилактики астматических заболеваний различной степени тяжести с перемежающимся или персистирующим течением (рефракционной астмы, бронхиальной астмы, аллергической астмы, внутренней астмы, внешней астмы,

астмы, вызванной лекарствами или пылью), различных форм бронхита (хронического бронхита, инфекционного бронхита, эозинофильного бронхита), бронхоэктазии, пневмонии, легких фермера и родственных заболеваний, кашля и простудных заболеваний (хронического воспалительного кашля, ятрогенного кашля), воспалений слизистой оболочки носа (включая медикаментозный, вазомоторный и сезонный, аллергический ринит, например, сенной насморк) и полипов.

Кроме того, соединения согласно изобретению можно применять для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, как например, гипертензия (гипертония), сердечная недостаточность, заболевания сосудов сердца, стабильная и нестабильная стенокардия, почечная гипертония, периферическая и кардиальная ангиопатия, аритмии, аритмии предсердий и желудочков, а также нарушения проведения импульса, как например, предсердно-желудочковая блокада степени I-III, наджелудочковая тахиаритмия, мерцание предсердий, трепетание предсердий, мерцание желудочков, трепетание желудочков, желудочковая тахиаритмия, лекарственная пируэтная тахикардия, желудочковая и предсердная экстрасистолия, атриовентрикулярная предсердно-желудочковая экстрасистола, синдром слабости синусового узла, синкопе, атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, острый коронарный синдром(ACS), аутоимунные сердечные заболевания (перикардит, эндокардит, вальвулит, аортит, кардиомиопатии), кардиомиопатия боксеров, аневризма, шок, кардиогенный шок, септический и анафилактический шок, далее для лечения и/или профилактики тромбоэмболических заболеваний и ишемий, как миокардиальная ишемия, инфаркт миокарда, апоплексия, гипертрофия сердца, транзисторная ишемическая атака, преэклампсия, воспалительные сердечно-сосудистые заболевания, спазмы коронарных и переферических артерий, образование отеков, как например, легочный отек, отек головного мозга, почечный отек или отек, вызванный сердечной недостаточностью, переферическое нарушение кровоснабжения, реперкуссионных повреждений, артериальные и венозные тромбозы, микроальбуминурия, сердечная слабость, эндотелиальная дисфункция, микро- и макроваскулярных повреждений (васкулит), а также для предотвращения рестеноза, например, после лечения тромбозов, чрескожной транслюминальной

ангиопластики (PTA), чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (PTCA), трансплантации сердца и операций коронарного шунтирования.

В значении данного изобретения понятие сердечная недостаточность включает как острые, так и хронические формы проявления сердечной недостаточности, также как специфические или родственные формы заболеваний, как острая декомпенсированная сердечная недостаточность, недостаточность правого желудочка сердца, недостаточность левого желудочка, полная сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, идиопатическая кардиомиопатия, диабетическая кардиомиопатия, врожденный порок сердца, клапанные пороки сердца, стеноз митрального клапана, недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность аортального клапана, стеноз трехстворчатого клапана, недостаточность трехстворчатого клапана, стеноз клапана легочной артерии, недостаточность клапана легочной артерии, комбинированный митральный порок сердца, миокардит (воспаление миакарда), хронический миокардит, острый миокардит, вирусный миокардит, сердечная недостаточность при сахарном диабете, токсическая алкогольная кардиомиопатия, болезни накопления, диастолическая и систолическая сердечная недостаточность.

Соединения согласно изобретению также подходят для лечения и/или профилактики заболеваний почек, в частности, почечной недостаточности. В значении данного изобретения понятия почечной недостаточности охватывают как острые, так и хронические формы проявления почечной недостаточности, также как их основные или родственные заболевания, как почечная гипоперфузия, интрадиалитическая гипотония, обструктивная уропатия, гломерулопатия, гломерулонефрит, острый гломерулонефрит, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальные заболевания, нефропатия, как первичные и врожденные заболевания почек, нефрит, иммунологические заболевания почек, как отторжение трансплантированной почки и заболевания почек, вызванные иммунными комплексами, нефропатия, вызванная действием ядовитых веществ, нефропатия, вызванная применением контрастных веществ, диабетическая и недиабетическая нефропатия, пиелонефрит, киста почки, нефросклероз, гипертензивный нефросклероз и нефротический синдром, которые могут диагностически характеризоваться, например, аномально низким выделением креатинина и/или

воды, аномально высокой концентрацией в крови мочевины, азота, калия и/или креатинина, измененной активностью энзимов в почках, как например, глутаминсинтетазы, измененной молярностью или количеством урины, повышенной микроальбуминурией, макроальбуминурией, поражениями гломерул и артериол, тубулярной дилатацией, гиперфосфатемией и/или необходимостью диализа. Данное изобретение также включает применение соединений согласно изобретению для лечения и/или профилактики последствий почечной недостаточности, как например, гипертония, отек легких, сердечная недостаточность, уремия, анемия, электролитные нарушения (например, гиперкалиемия, гипонатриемия), нарушение метаболизма костной ткани и нарушение углеводного обмена.

Кроме того, соединения согласно изобретению подходят для лечения и/или профилактики заболеваний мочеполовой системы, как например, синдром доброкачественной простаты (СДП)), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), нарушение опорождения мочевого пузыря, синдром нижних мочевых путей (LUTS), нейрогенный гиперактивный мочевой пузырь (OAB), недержание, как например, смешанное, ургентное недержание, недержание при напряжении или вследствие переполнения мочевого пузыря (MUI, UUI, SUI, OUI), боли в области таза, а также нарушение эрекции у мужчин и сексуальная дисфункция у женщин.

Соединения согласно изобретению также можно применять для лечения заболеваний женской репродуктивной системы, как миома матки, эндометриоз, дисменорея и преждевременные родовые схватки, а также периферически опосредованных воспалительных болей (например, при симптоматическом эндометриозе). Далее они также подходят для профилактики или лечения гирсутизма и гипертрихоза.

К тому же соединения согласно изобретению обладают противо-воспалительным действием и поэтому могут применять в качестве противовоспалительного средства для лечения и/или профилактики сепсиса (SIRS), множественного отказа органов (MODS, MOF), воспалительных заболеваний легких, хронических воспалений кишечника (IBD, болезнь Крона, язвенный колит), панкреатита, перитонита, воспаления мочевого пузыря, уретрита, простатита,

эпидимита, оофорита, сальпингита, вульвовагинита, ревревматоидных заболеваний, артроза, воспалительных заболеваний центральной нервной системы, рассеянного склероза, воспалительных заболевания кожи и фибротических заболеваний глаз.

Далее соединения согласно изобретению подходят для лечения и/или профилактики воспалительных заболеваний внутренних органов, как например, легких, сердца, почек, костного мозга и, в частности, печени, а также дерматологического фиброза и фибротических заболеваний глаз. В значении данного изобретения понятие фибротические заболевания, в частности, охватывает такие понятия, как фиброз печени, цирроз печени, фиброз легких, фиброз эндомиокарда, нефропатия, гломерулонефрит, интерстициальный фиброз почек, фибротические повреждения вследствие диабета, фиброз костного мозга, перитонеальный фиброз и аналогичные фибротические заболевания, склеродермия, ограниченная склеродермия, келоиды, гипертрофированное рубцевание, невус, диабетическая ретинопатия, пролиферативная витреоретинопатия и заболевания соединительной ткани (например, саркоидоз). Соединения согласно изобретению также подходят для ускорения заживления ран, для борьбы с послеоперационным заживлением ран, например, после операции глаумомы, и для косметических целей после удаления стареющей и ороговевшей кожи.

Также соединения согласно изобретению можно применять для лечения и/или профилактики анемий, как гемолитической анемии, в частности, гемоглобинопатии, как дрепаноцитоз и талассемии, мегалобластомной анемии, анемии, вызванной недостатком железа, анемии, вызванной острой потерей крови, вытесняющей анемии и апластической анемии.

Кроме того, соединения согласно изобретению подходят для лечения онкологических заболеваний, как например, рак кожи, опухоль головного мозга, рак груди, опухоли костного мозга, лейкемия, липосаркома, карцинома желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, легких, почек, мочеточника, простаты и полового тракта, а также злокачественных опухолей лимфотической системы, как например, лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома.

Кроме того, соединения согласно изобретению можно применять для лечения и/или профилактики артериосклероза, нарушений липидного обмена и дислипидемии (гиперлипопротеинемии, гипертриглицеридемии, гиперлипидемии, комбинированной гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, абеталипопротеинемии,

ситостеролемии), ксантоматоза, болезни Танжера, ожирения, тучности, метаболических заболеваний (метаболического синдрома, гипергликемии, инсулинозависимого диабета, инсулинонезависимого диабета, диабета беременных, гиперинсулинемии, резистентности к инсулину, непереносимости глюкозы и диабетических последствий ретинопатии, нефропатии и невропатии), заболеваний желудочно-кишечного тракта и брюшной полости (глоссита, гингивита, периодонтита, эзофагита, эозинофильного гастроэнтерит, мастоцитоза, болезни Крона, колита, проктита, зуда области заднего прохода, диареи, целиакии, гепатита, фиброза печени, цирроза печени, панкреатита и холецистита), заболеваний центральной нервной системы и нейродегенеративных заболеваний (апоплексии, болезни Альцгецмера, болезни Паркинсона, деменции, эпилепсии, депрессии, рассеянного склероза), иммунных заболеваний, заболеваний щитовидной железа (гипертиреоза), кожных заболеваний (псориаза, акне, экземы, нейродермита, разных форм дерматита, как например, Dermatitis abacribus, актинический дерматит, аллергический дерматит, аммиачный дерматит, самоиндуцированный дерматит, аутогенный дерматит, атопический дерматит, дерматит, вызванный расширением сосудов на обогреваемых участках, ожоговый дерматит, дерматит, вызванный отморожением, Dermatitis cosmetica, Dermatitis escharotica, эксфолиативный дерматит, Dermatitis gangraenose, застойный дерматит, Dermatitis herpetiformis, лихеноидный дерматит, Dermatitis linearis, дерматит, вызванный действием лекарственного средства, Dermatitis maligna, Dermatitis palmaris et plantaris, паразитарный дерматит, фотоаллергический контактный дерматит, фототоксический дерматит, Dermatitis pustularis, себорейный дерматит, солнечный ожог, токсический дерматит, язвы Мелени, Dermatitis veneata, инфекционный дерматит, пиогенный дерматит и периоральный дерматит, а также кератита, буллезного эпидермолиза, васкулита, целлюлита, панникулита, системной красной волчанки, эритемы, лимфомы, рака кожи, синдрома Свита, синдрома Вебера-Крисчена, образования рубцов, образования бородавок, обморожений), воспалительных заболеваний глаз (саккоидоза, блефарита, конъюнктивита, ирита, увеита хориоидита, офтальмита), вирусных заболеваний (вызванных вирусами группа, адено- и коровирусами, как например, HPV, HCMV, HIV, SARS), заболеваний костей скелета, суставов и скелетных мышц (разные виды артрита, как например, Arthritis alcaptonurica, Arthritis ankylosans, Arthritis dysenterica, Arthritis exsudativa, Arthritis fungosa, Arthritis gonorrhoica, Arthritis mutilans, Arthritis

psoriatica, Arthritis purulenta, Arthritis rheumatica, Arthritis serosa, Arthritis syphilitica, Arthritis tuberculosa, Arthritis urica, Arthritis villonodularis pigmentosa, атипичный артрит, гемофильный артрит, jювенильный хронический артрит, ревматоидный артрит и метастатический артрит, кроме того, синдром Стилла, синдром Фелти, синдром Шегрена, синдром Клаттона, синдром Понсе, синдром Потта и синдром Рейтер, разнообразные формы артропатий, таких как, например, Arthropathie deformans, Arthropathie neuropathica, Arthropathie ovaripriva, Arthropathie psoriatica и Arthropathie tabica, системных склерозов, разнообразных форм воспалительных миопатий, таких как, например, Myopathie epidemica, Myopathie fibrosa, Myopathie myoglobinurica, Myopathie ossificans, Myopathie ossificans neurotica, Myopathie ossificans progressiva multiplex, Myopathie purulenta, Myopathie rheumatica, Myopathie trichinosa, Myopathie tropica и Myopathie typhosa, а также синдром Гюнтера и синдром Мюнхмейера), воспалительных изменений артерий (различных форм артериита, как например, эндартериита, мезартериита, периартериита, панартериита, ревматоидного артериита, деформирующего артериита, темпорального артериита, височного артериита, гигантоклеточного артериита и гранулематозного артериита, а также синдрома Хортона, синдрома Черга–Страусса и артериита Такаясу), синдрома Макла–Уэллса, болезни Кикучи, полихондрита, склеродермии, а также других заболеваний с воспалительными и иммунологическими составляющими, как например, катаракты, кахексии, остеопороза, подагры, недержания, проказы, синдрома Сезари и опухолевого синдрома, при реакциях отторжения после трансплантации органов и для заживления ран и ангиогенеза, в частности, при хронических ранах.

По причине их биохимического и фармакологического профиля действия лекарственные вещества, в частности, подходят для лечения и/или профилактики интерстициальных заболеваний лёгких, прежде всего идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), легочной гипертонии (ЛГ), синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS), воспалительных и фиброзных заболеваний кожи и глаз и фиброзных заболеваний внутренних органов.

Ранее названные, хорошо описанные заболевания человека со сравнимой этиологией также могут встречаться и у других млекопитающих, а их также можно лечить с помощью соединений данного изобретения.

В данном изобретении такое понятие, как "лечение" или "лечить" включает в себя сдерживание, замедление, задержку, облегчение, ослабление, сокращение, уменьшение, подавление, подавление или излечение болезни, недуга, заболевания, повреждения или расстройства, связанного со здоровьем, развития, течения или прогрессирования такого состояния и/или симптомов такого состояния. Понятие "терапия" при этом является синонимом понятию "лечение".

Понятия "предупреждение" или "профилактика" в рамках данного изобретения могут использоваться как синонимы и означать предотвращение или снижение риска приобрести, получить, испытывать или иметь болезнь, недуг, заболевание, повреждения или расстройства, связанные со здоровьем, развитие, течение или прогрессирование такого состояния и/или симптомов такого состояния.

Лечение или предупреждение болезни, недуга, заболевания, повреждения или расстройства, связанного со здоровьем может быть полным или частичным.

Таким образом, другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, вышеназванных заболеваний.

Другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно изобретению для изготовления лекарств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, вышеназванных заболеваний.

Таким образом другим предметом данного изобретения является лекарственное средство, содержащее, по меньшей мере, одно соединение согласно изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, вышеназванных заболеваний.

Другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно изобретению в способе для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, вышеназванных заболеваний.

Следующим предметом данного изобретения является способ лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, ранее названных заболеваний, применением действующего количества по меньшей мере одного соединения согласно изобретению.

Соединения согласно изобретению можно применять отдельно или, при необходимости, в комбинации с одним или более другими фармакологически активными веществами до тех пор, пока эти комбинации не приводят к нежелательным и неприемлемым побочным действиям. Поэтому другим предметом данного изобретения являются лекарственные вещества, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно изобретению и одно или несколько других биологически активных веществ, в частности, для лечения и/или профилактики ранее названных заболеваний. В качестве этих подходящих комбинаций биологически активных веществ, например, и предпочтительно должны быть названы:

- органические нитраты и доноры NO, как например, натрия нитропруссид, нитроглицерин, изосорбид мононитрат, изосорбид динитрат, молсидомин или SIN-1, а также NO для ингаляций;
- соединения, которые препятствуют разложению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и/или циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), например, ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) 1, 2, 3, 4 и/или 5, в частности, ФДЭ 5-ингибиторов, как силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил, дасантафил, аванафил, мироденафил или лоденафил;
- NO- и гем-независимые активаторы растворимой гуанилатциклазы (sGC), как, в частности, описанные в WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 и WO 02/070510 соединения;
- NO- независимые, но и гем-зависимые стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (sGC), как, в частности, описанные в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 и WO 2012/059549 соединения;
- аналоги простациклина и агонисты IP-рецептора, как например и предпочтительно илопрост, берапрост, трепростинил, эпопростенол или селексипаг;
- антагонисты рецепторов эндотелина, как например и предпочтительно, бозентан, дарусентан, амбрисентан или ситакссентан;

- соединения, которые ингибируют человеческую нейрофильную эластазу (HNE), как например и предпочтительно, сивелестат или DX-890 (релтран);
- соединения, ингибирующие каскад сигнальной трансдукции, например и предпочтительно, из группы ингибиторов киназы, в частности, из группы тирозинкиназы и/или ингибиторов серин/треонинкиназы, как например и предпочтительно, нинтеданиб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб, цедираниб, акситиниб, телатиниб, иматиниб, бриваниб, пазопаниб, ваталаниб, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, канертиниб, лестауртиниб, пелитиниб, семаксаниб или тандутиниб;
- соединения, которые ингибируют распад и перестройку внеклеточной матрицы, например, и предпочтительно ингибиторы матрицы металлопротеазы (MMP), в частности, ингибиторы стромелизина, коллагеназы, гелатиназы и агреканазы (прежде всего, ммР-1, ммР-3, ммР-8, ммР-9, ммР-10, ммР-11 и ммР-13), а также металлоэластазы (MMP-12);
- соединения, которые блокируют связь серотонина с его рецепторами, например и предпочтительно антагонисты 5-HT_{2B}-рецептора, как PRX-08066;
- антагонисты факторов роста, цитокинов и хемокинов, например и предпочтительно, антагонисты TGF-β, CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 и интегринов;
- ингибирующие Rho-киназу соединения, как например и предпочтительно, фасудил, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 или BA-1049;
- соединения, ингибирующие растворимую эпоксидгидролазу *(sEH),* как, например, N,N'-дициклогексилмочевина, 12-(3-адамантан-1-ил-уреидо)-додекановая кислота или 1-адамантан-1-ил-3-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пентил}-мочевина;

- соединения, влияющие на энергетический обмен веществ сердца, как например и предпочтительно этомоксир, дихлорацетат, ранолазин или триметазидин;
- антиобструктивные средства, которые применяют, например, при лечении хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ) или бронхиальной астмы, например и предпочтительно, из группы ингаляционно или системно применяемых агонистов β-адренергических рецепторов (β-миметики) и ингаляционно применяемых антимускариновых веществ;
- противовоспалительные, иммуномодулирующие, иммуносупрессивные и/или цитоксические средства, например и предпочтительно, из группы системно или ингаляционно применяемых кортикостероидов, а также ацетилцистеин, монтелукаст, азатиоприн, циклофосфамид, гидроксикарбамид, азитромицин, пирфенидон или этанерцепт;
- антифибротические средства, как например и предпочтительно, ингибитор мультикиназы нинтеданиб, антагонисты рецептора аденозина A2b, антагонисты 3 (S1P3)-рецептора сфингозин-1-фосфата, ингибиторы аутотаксина, антагонисты рецептора 1 (LPA-1) лизофосфатидной кислоты и антагонисты рецептора 2 (LPA-2) лизофосфатидной кислоты, ингибиторы лизилоксидазы (LOX), 2-лизилоксидаза-подобные ингибиторы, CTGF-ингибиторы, IL-4-антагонисты, IL-13-антагонисты, антагонист $\alpha_v\beta_6$-интегрина, TGF-β-антагонист, ингибиторы Wnt-сигнального пути или CCR2-антагонист;
- антитромботические средства, например и предпочтительно из группы блокаторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов и профибринолитических феществ;
- биологически активные вещества, понижающие давление, например и предпочтительно из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина AII, блокаторов АПФ, ингибиторов вазопептидазы, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов α-

рецепторов, блокаторов β-рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, а также диуретиков;

- биологически активные вещества, влияющие на жировой обмен, например и предпочтительно из группы антагонистов тироидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, как например и предпочтительно ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы или сквален-синтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов переноса сложного холестерилового эфира, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, антагонистов PPAR-α-, PPAR-γ- и/или PPAR-δ-рецепторов, активируемые пероксисомными пролифераторами, блокаторов поглощения холестерина, ингибиторов липазы, полимерных адсорберов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот и антагонистов липопротеина(ов); и/или
- химиотерапевтические средства, которые применяют, например, для лечения новообразований (неоплазии) легких или других органов.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с агонистами β-адренергических рецепторов, как например и предпочтительно с альбутеролом, изопротеренолом, метапротеренолом, тербуталином, фенотеролом, формотеролом, репротеролом, сальбутамолом или сальметеролом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антимускариновыми веществами, как например и предпочтительно с ипратропий бромидом, тиотропий бромидом или окситропий бромидом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с кортикостероидом, как например и предпочтительно с преднизоном, преднизолоном, метилпреднизолоном, триамцинолоном, дексаметазоном, бетаметазоном, беклометазоном, флунизолидом, будезонидом или флутиказоном.

Под антитромботическими средствами, понимают, например соединения из группы блокаторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антитромботическим средством, как например и предпочтительно с аспирином, клопидогрелем, тиклопидином или дипиридамолем.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором тромбина, как например и предпочтительно с ксимелагатраном, мелагатраном, дабигатраном, бивалирудином или клексаном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом гликопротеинов (ГП) IIb–IIIa, как например и предпочтительно с тирофибаном или абциксимабом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором фактора Xa, как например и предпочтительно с ривароксабаном, апиксабаном, фидексабаном, разаксабаном, фондапаринуксом, идрапаринуксом, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR-128428.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с гепарином или с производным низкомолекулярного гепарина (LMW).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом витамина K, как например и предпочтительно с кумарином.

Под средствами, понижающими давление, предпочтительно понимают соединения из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина AII, блокаторов АПФ, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов α-рецепторов, блокаторов β-рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, а также диуретических средств.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом кальция, как например и предпочтительно с нифедипином, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с блокатором α_1-рецептора, как например и предпочтительно с празозином.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с блокатором β-рецептора, как например и предпочтительно с пропранололом, атенололом, тимололом, пиндололом, альпренололом, окспренололом, пенбутололом, бупранололом, метипранололом, надололом, мепиндололом, каразалолом, соталолом, метопрололом, бетаксололом, целипрололом, бисопрололом, картеололом, эсмололом, лабеталолом, карведилолом, адапрололом, ландиололом, небивололом, эпанололом или буциндололом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом ангиотензина AII, как например и предпочтительно с лосартаном, кандесартаном, валсартаном, телмисартаном или эмбусартаном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом кальция, как например и предпочтительно с эналаприлом, капторприлом, лизиноприлом, рамиприлом, делаприлом, фосиноприлом, квиноприлом, периндоприлом или трандоприлом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом эндотелина, как например и предпочтительно с бозентаном, дарусентаном, амбрисентаном или ситакссентаном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором ренина, как например и предпочтительно с алискиреном, SPP-600 или SPP-800.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом минералкортикоидных рецепторов, как например и предпочтительно с спиронолактоном, эплереноном или финереноном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с диуретическим средством, как например и предпочтительно фуросемидом, буметанидом, торсемидом, бендрофлюметиазидом, хлортиазидом, гидрохлортиазидом, гидрофлюметиазидом, метиклотиазидом, политиазидом, трихлорметиазилом, хлорталидоном, индапамидом, метолазоном, квинетазоном, ацетазоламидом, дихлорфенамидом, метазоламидом, глицерином, изосорбидом, маннитолом, амилоридом или триамтереном.

Под веществами, влияющими на жировой обмен, предпочтительно понимают соединения из группы ингибиторов переноса сложного холестерилового эфира, антагонистов тироидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, как ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы или сквален-синтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, агонистов PPAR-альфа, PPAR-гамма и/или PPAR-дельта, блокаторов поглощения холестерина, полимерных адсорберов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот, ингибиторов липазы, а также антагонистов липопротеина(ов).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором переноса сложного холестерилового эфира, как например и предпочтительно с торцетрапибом (CP-529 414), JJT-705 или вакциной CETP(Avant).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом тироидных рецепторов, как например и предпочтительно с D-тироксином, 3,5,3'-триодотиронином (T3), CGS 23425 или акситиромом (CGS 26214).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы из класса статинов, как например и предпочтительно с ловастатином, симвастатином, правастатином, флювастатином, аторвастатином, розувастатином или питавастатином.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором сквален-синтазы, как например и предпочтительно с BMS-188494 или TAK-475.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, как например и предпочтительно с авасимибом, мелинамидом, пактимибом, эфлюцимибом или SMP-797.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором микросомного белка переноса триглицерида, как например и предпочтительно с имплитапидом, BMC-201038, R-103757 или JTT-130.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с агонистом PPAR-гамма, как например и предпочтительно с пиоглитазоном или розиглитазоном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с агонистом PPAR-дельта, как например и предпочтительно с GW 501516 или BAY 68-5042.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с блокатором поглощения холестерина, как например и предпочтительно с эзетимибом, тиквесидом или памаквесидом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором липазы, как например и предпочтительно с орлистатом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению, выпускают в комбинации с полимерным адсорбером желчных кислот, как например и предпочтительно с холестирамином, колестиролом, колесольвамом, холестагелем или колестимидом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению, выпускают в комбинации с блокатором реабсорбции желчных кислот, как например и предпочтительно с ингибиторами ASBT (= IBAT), как например, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 или SC-635.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом липопротеина, как например и предпочтительно с гемкабеном кальция (CI-1027) или никотиновой

кислотой.

Особенно предпочтительными являются комбинации соединений согласно изобретению с одним или более дополнительными действующими веществами, выбранными из группы, состоящей из PDE 5-ингибиторов, sGC-активаторов, sGC-стимуляторов, аналогов простациклина, агонистов IP-рецепторов, антагонистов эндотелина, соединений, ингибирующих каскад передачи сигнала и пирфенидон.

Другим предметом данного изобретения являются лекарственные вещества, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно изобретению, обычно вместе с одним или более инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, а также их применение для ранее названных целей.

Соединения согласно изобретению могут действовать системно и/или локально. Для этой цели их можно применять любым подходящим для этого способом, как например, оральным, парентеральным, легочным, назальным, сублингвальным, язычным, буккальным, ректальным, вагинальным, дермальным, трансдермальным способом, закапыванием лекарств в глаза, ушной канал, или в качестве имплантата или стента.

Для этих способов применения соединения согласно изобретению можно выпускать в подходящей для этого форме применения.

Для орального способа применения согласно техническому положению подходят быстродействующие и/или модифицированные соединения в таких формах применения, которые содержат соединения согласно изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме, как например, таблетки (таблетки с оболочкой или без оболочки, например, устойчивые к действию желудочного сока или медленно растворимые или нерастворимые оболочки, которые контролируют высвобождение соединения согласно изобретению), быстро растворяющиеся в ротовой полости таблетки или пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), драже, вещество в гранулах, гранулы, порошок, эмульсии, суспензии, аэрозоли иди растворы.

Парентеральное применение может происходить, не завися от ступени всасывания (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно,

внутрипозвоночно или внутрипоясночно), или включая ступень всасывания (например, внутримышечно, путем подкожной инъекции, внутрикожной инъекции, чрезкожной, внутривенной или внутрибрюшинной инъекции). Для парентерального применения подходят формы применения и др. препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других способов применения подходят, например, лекарственные формы для ингаляций (и др. порошковые ингаляторы, распылители), капли, растворы или спреи для назального применения, таблетки, пленки/облатки или капсулы, спреи, принимаемые язычным, сублингвальным, или буккальным способом, суппозитории, капли и мази для глаз, растворы для промывания глаз, окуляров, ушные капли, спреи, порошки, препараты для ушей или для глаз, вагинальные капсулы, водные суспензии (обычные лосьоны, суспензии или лосьоны с небольшим содержанием жира), жирорастворимые суспензии, эмульсии, микроэмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пасты, пенки, присыпки, импланты или стенты.

Предпочтительным является оральное или парентеральное применение, в частности, оральное, внутривенное применение и легочное применение (с помощью ингаляций).

Соединения согласно изобретению можно преобразовывать в указанные формы применения. Это можно осуществить известным способом при смешивании с фармацевтически пригодными вспомогательными веществами. К этим вспомогательным веществам также относят

- Заполнители и наполнители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, как например, Avicel®, лактоза, маннитол, крахмал, фосфаты кальция, как например, Di-Cafos®),
- Мазевые основы (например, вазелин, парафин, триглицерид, воск, шерстяной воск, спирты шерстяного воска, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоль),
- Основы для суппозиториев (например, полиэтиленгликоль, масло какао, гидрированный жир),

- растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерол, пропиленгликоль, триглицериды с цепочками средней длины, жирные масла, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),
- ПАВы, эмульгаторы, диспергаторы или смачиватели (например, додецилсульфат натрия, лецитин, фосфолипиды, жирные спирты, как например, Lanette®, сложный эфир сорбитановой кислоты жирного ряда, как например, Span®, сложный эфир полиоксиэтилен-сорбитановой кислоты жирного ряда, как например, Tween®, глицерид полиоксиэтиленовой кислоты жирного ряда, как например, Cremophor®, сложный эфир полиоксиэтиленовой жирного ряда, полиоксиэтиленовый сложный эфир спирта жирного ряда, сложный глицерольный эфир спирта жирного ряда, полоксамеры, как например, Pluronic®),
- Буферные вещества, а также кислоты и основания, (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, натровый щёлок, карбонат аммония, трометамол, триэтаноламин),
- Изотонирующие агенты (например, глюкоза, хлорид натрия),
- Адсорбирующие вещества (например, высокодисперсный диоксид кремния),
- Вещества, повышающие вязкость, желирующие вещества, сгустители или вяжущие вещества (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза-натрия, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты, как например, Carbopol®, альгинаты, желатин),
- Взрывчатые вещества (например, модифицированный крахмал, карбоксиметилцеллюлоза-натрия, натриевый гликолят крахмала, как например, Explotab®, поперечносшитый поливинилпирролидон, кроскармеллоза натрия, как например, AcDiSol®),

- Средства, регулирующие текучесть, внутренние смазки, смазочный материал, смазки (например, стеарат магния, стеариновые кислоты, тальк, высокодисперсный диоксид кремния, как например, Aerosil®),
- Композиции для покрытия (например, сахар, шеллак), а также плёнкообразователи для быстро или модифицированно растворимых пленок или диффузионных мембран (например, поливинилпирролидонов, как например, Kollidon®, поливиниловый спирт, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза фталат, ацетат целлюлозы, ацетата-фталата целлюлозы, полиакрилаты, полиметакрилаты, как например, Eudragit®);
- Капсулирующие материалы (например, желатины, гидроксипропилметилцеллюлоза),
- Синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты, как например, Eudragit®, поливинилпирролидоны, как например, Kollidon®, поливиниловый спирт, поливинилацетат, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),
- Мягчители (например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, гликоль, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),
- Усилители пенетрации,
- Стабилизаторы (например, антиоксиданты как например, аскорбиновая кислота, аскорбулпальмитат, аскорбат натрия, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),
- Консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, бензоат натрия, тиомерсал, бензалкония хлорид, хлоргексидин ацетат);
- Красители (например, неорганические пигменты, как например, оксиды железа, диоксид титана),
- Ароматизаторы, сладкие вещества, улучшители вкуса и/или запаха.

Предпочтительно при парентеральном применении используют количество примерно 0.001 - 1 мг/кг, особенно предпочтительно 0.01 - 0.5 мг/кг массы тела для достижение желаемого результата. Для орального применения дозировка составляет примерно 0.01 - 100 мг/кг, предпочтительно примерно 0.01 - 20 мг/кг и весьма предпочтительно 0.1 - 10 мг/кг веса человека. При внутрилегочном способе введения количество, в общем, составляет примерно 0.1 - 50 мг на ингаляцию.

Несмотря на это, иногда необходимо отступать от указанной дозировки, а именно, в зависимости от веса тела, способа применения, индивидуального отношения к биологически активному веществу, способа приготовления и времени или промежутков времени, в которые осуществляется применение. Так в некоторых случаях может быть достаточно применять меньше указанного минимального количества, в то время как в других случаях необходимо превысить указанную верхнюю границу. В случае применения большего количества может быть рекомендовано, разделить его на большее количество разовых доз в день.

Другим предметом данного изобретения являются фармацевтические композиции, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно изобретению, обычно вместе с одним или более инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, а также их применение для ранее названных целей.

Следующие примеры разъясняют изобретение. Изобретение не ограничивается примерами.

A. Примеры

Сокращения и аббревиатуры:

$[\alpha]_D^{20}$	особый угол вращения (при поляриметрии)
br.	шир. (при ЯМР)
ca.	примерно
d	дублет (при ЯМР)
dd	дублет дублета (при ЯМР)
DIPEA	*N*,*N*-диизопропилэтиламин

ДМФ	N,N-диметилформамид
DMSO	ДМСО диметилсульфоксид
ΔT	Нагрев, повышение температуры (в схеме реакции)
d. Th.	теор. выход (во время химического выхода)
ee	энантиомерный избыток
EI	ионизация электронным ударом (при МС)
ESI	ионизация электроспреем (при МС)
Et	этил
h	час(ы)
HATU	*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N*‘,N‘‘-тетраметилуроний-гексафторофосфат (CAS RN 148893-10-1)
HPLC	ВЭЖХ жидкостная хроматография высокого давления, высокопроизводительная жидкостная хроматография:
iPr	Изопропил
LC	жидкостная хроматография
LC-MS	ЖХ-МС жидкостная хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией
LDA	диизопропиламид лития
LiHMDS	Литий-бис(триметилсилил)амид
m	мультиплет (при ЯМР)
M	молярный
Me	метил
мин	минута (минуты)
MS	МС масс-спектрометрия
NMR	ЯМР ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
q	квартет (при ЯМР)
qd	квартет дублета (при ЯМР)

RP	обратная фаза (обращенная фаза, при ВЭЖХ)
КТ	комнатная температура
R_t	время удерживания (при высокопроизводительной жидкостной хроматографии, ЖХ/МС)
s	синглет (при ЯМР)
СЖХ	Сверхкритическая жидкостная хроматография
t	триплет (при ЯМР)
td	триплетт дублета (при ЯМР)
TFA	Трифторуксусная кислота
трет	третичный
ТГФ	Тетрагидрофуран
TosMIC	пара-толуолсульфонилметилизоцианид
УВЭЖХ	Ультра-высокоэффективная жидкостная хроматография
УФ	ультрафиолетовая спектрометрия

Другие сокращение имеют известные специалисту значения.

ВЭЖХ- и ЖХ/МС-Методы:

Метод 1 (ЖХ-МС):

Тип устройства MS: Thermo Scientific FT-MS; тип устройства UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; колонка: Waters, HSST3, 2.1 x 75 мм, C18 1.8 мкм; элюент A: 1 л воды + 0.01% муравьиной кислоты; элюент B: 1 л ацетонитрила + 0.01% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 10% B → 2.5 мин 95% B → 3.5 мин 95% B; печь: 50°C; поток: 0.90 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм/ Оптимальный контур интегрирования 210-300 нм

Метод 2 (ЖХ-МС):

Прибор: Waters ACQUITY SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; элюент A: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент B: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0

мин 90% A → 1.2 мин 5% A → 2.0 мин 5% A печь: 50°C; поток: 0.40 мл/мин; УФ-детектирование: 208 – 400 нм.

Метод 3 (ЖХ-МС):

Прибор: Waters ACQUITY SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; элюент A: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент B: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 95% A → 6.0 мин 5% A → 7.5 мин 5% A печь: 50°C; поток: 0.35 мл/мин; УФ-детектирование: 210 – 400 нм.

Метод 4 (ЖХ-МС):

Прибор: Waters Single Quad MS System; прибор Waters UPLC Acquity; колонка: Waters BEH C18 1.7 мкм 50 x 2.1 мм; элюент A: 1 л воды + 1.0 мЛ (25%-ного аммиака)/L, элюент B: 1 л ацетонитрила; градиент: 0.0 мин 92% A → 0.1 мин 92% A → 1.8 мин 5% A → 3.5 мин 5% A; печь: 50°C; поток: 0.45 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм (208-400 нм)

Метод 5 (ЖХ-МС):

Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50x2.1 мм; элюент A: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 1% B → 1.6 мин 99% B → 2.0 мин 99% B; поток 0.8 мл/мин; температура: 60 °C; DAD сканирование: 210-400 нм.

Метод 6 (ЖХ-МС):

Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50x2.1 мм; элюент A: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 1% B → 1.6 мин 99% B → 2.0 мин 99% B; поток 0.8 мл/мин; температура: 60 °C; DAD сканирование: 210-400 нм.

Метод 7 (ЖХ-МС):

Прибор: Agilent MS Quad 6150;HPLC: Agilent 1290; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 2.1 мм; элюент A: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент B: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% A → 0.3 мин 90% A → 1.7 мин 5% A → 3.0 мин 5% A печь: 50°C; поток: 1,20 мл/мин; УФ-детектирование: 205 – 305 нм.

Метод 8 (ЖХ-МС):

Тип устройства MS: ThermoFisherScientific LTQ-Orbitrap-XL; тип устройства ВЭЖХ: Agilent 1200SL; колонка: Agilent, POROSHELL 120, 3 x 150 мм, SB – C18 2.7 мкм; элюент A: 1 л воды + 0.1% трифторуксусной кислоты; элюент B: 1 л ацетонитрила + 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0.0 мин 2% B → 0.3 мин 2% B → 5.0 мин 95% B → 10.0 мин 95% B; печь: 40°C; поток: 0.75 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм

Метод 9 (ЖХ-МС):

Детектирование: MSD ESI полож/отриц; колонка: Waters XSelect CSH C18, 30 x 2.1 мм, 3.5 мкм; элюент A: 0.1% муравьиной кислоты в ацетонитриле; элюент B: 0.1% муравьиной кислоты в воде; градиент: 0.0 мин 5% A → 1.6 мин 98% A → 3.0 мин 98% A; печь: 35°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детектирование: 220-320 нм

Метод 10 (ЖХ-МС):

Детектирование: MSD ES полож; колонка: Waters XSelect CSH C18, 30 x 2.1 мм, 3.5 мкм; элюент A: 95% ацетонитрила + 5% 10 мм гидрокарбоната аммония в воде; элюент B: 10 мм гидрокарбоната аммония в воде; градиент: 0.0 мин 5% A → 1.6 мин 98% A → 3.0 мин 98% A; печь: 25°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм

Метод 11 (ЖХ-МС):

Детектирование: MSD ESI полож/отриц; колонка: Waters XSelect CSH C18, 50 x 2.1 мм, 3.5 мкм; элюент A: 0.1% муравьиной кислоты в ацетонитриле; элюент B: 0.1% муравьиной кислоты в воде; градиент: 0.0 мин 5% A → 3.5 мин 98% A → 6.0 мин 98% A; печь: 35°C; поток: 0.8 мл/мин; УФ-детектирование: 270 нм

Метод 12 (GC-MS):

Прибор: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; колонка: Restek RTX-35MS, 15 м x 200 мкм x 0.33 мкм; постоянный поток с гелием: 1.20 мл/мин; печь: 60°C; вход: 220°C; градиент: 60°C, 30°C/мин → 300°C (3.33 мин выдержки).

Метод 13 (GC-MS):

Прибор: Agilent 6890N; детектирование: MSD EI полож; колонка: RXi-5MS 20 m, ID 180 мкм; df 0.18 мкм; температура детектирования: 280 °C; диапазон массы 50-

550; газ-носитель: гелий; средняя скорость: 50 см/с; начальная температура: 100 °C, начальное время: 1.5 мин; задержка растворителя: 1.0 мин; конечная температура: 250 °C, конечное время: 250 °C; объем ввода проб 1 мкл; коэффициент разделения 100:1.

Метод 14 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 250 x 40 мм; элюент A: вода, элюент B: ацетонитрил; ввод проб при 3 мин; градиент: 0.0 мин 30% B → 6.0 мин 30% B → 27 мин 95% B → 38 мин 95% B → 39 мин 30% B → 40.2 мин 30% B; поток: 50 мл/мин. УФ-детектирование: 210 нм

Метод 15 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125 x 30 мм; элюент A: вода + 0.1% TFA, элюент B: ацетонитрил; ввод проб при 3 мин; градиент: 0.0 мин 30% B → 5.5 мин 30% B → 17.65 мин 95% B → 19.48 мин 95% B → 19.66 мин 30% B → 20.51 мин 30% B; поток: 75 мл/мин. УФ-детектирование: 210 нм

Метод 16 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 250 x 40 мм; элюент A: вода + 0.1% TFA, элюент B: ацетонитрил; ввод проб при 3 мин; градиент: 0.0 мин 30% B → 6.0 мин 30% B → 27 мин 95% B → 38 мин 95% B → 39 мин 30% B → 40.2 мин 30% B; поток: 50 мл/мин. УФ-детектирование: 210 нм

Метод 17 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125 x 30 мм; элюент A: вода, элюент B: ацетонитрил; ввод проб при 3 мин; градиент: 0.0 мин 30% B → 5.5 мин 30% B → 17.65 мин 95% B → 19.48 мин 95% B → 19.66 мин 30% B → 20.51 мин 30% B; поток: 75 мл/мин. УФ-детектирование: 210 нм

Метод 18 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125 x 30 мм; элюент A: вода, элюент B: ацетонитрил; ввод проб при 3 мин; градиент: 0.0 мин 10% B → 5.5 мин 10% B → 17.65 мин 95% B → 19.48 мин 95% B → 19.66 мин 10% B → 20.51 мин 10% B; поток: 75 мл/мин. УФ-детектирование: 210 нм

Метод 19 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 250 x 40 мм; элюент A: вода, элюент B: ацетонитрил; ввод проб при 3 мин; градиент: 0.0 мин 10% B → 6.0 мин 10% B → 27 мин 95% B → 38 мин 95% B → 39 мин 10% B → 40.2 мин 10% B; поток: 50 мл/мин. УФ-детектирование: 210 нм

Метод 20 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 250 x 40 мм; элюент A: вода + 0.1% TFA, элюент B: ацетонитрил; ввод проб при 3 мин; градиент: 0.0 мин 10% B → 6.0 мин 10% B → 27 мин 95% B → 38 мин 95% B → 39 мин 10% B → 40.2 мин 10% B; поток: 50 мл/мин. УФ-детектирование: 210 нм

Метод 21 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Reprosil C18, 10 мкм, 250 x 40 мм; элюент A: вода + 0.1% TFA, элюент B: ацетонитрил; ввод проб при 3 мин; градиент: 0.0 мин 10% B → 6.0 мин 10% B → 27 мин 95% B → 38 мин 95% B → 39 мин 10% B → 40.2 мин 10% B; поток: 50 мл/мин. УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 22 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Reprosil C18, 10 мкм, 125 x 30 мм; элюент A: вода + 0.1% TFA, элюент B: ацетонитрил; ввод проб при 3 мин; градиент: 0.0 мин 10% B → 5.5 мин 10% B → 17.65 мин 95% B → 19.48 мин 95% B → 19.66 мин 10% B → 20.51 мин 10% B; поток: 75 мл/мин. УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 23 (препаративная ВЭЖХ):

Chromatorex C18, 10 мкм, 125 x 30 мм; элюент A: вода + 0.1% TFA, элюент B: ацетонитрил; ввод проб при 3 мин; градиент: 0.0 мин 10% B → 5.5 мин 10% B → 17.65 мин 95% B → 19.48 мин 95% B → 19.66 мин 10% B → 20.51 мин 10% B; поток: 75 мл/мин. УФ-детектирование: 210 нм

Метод 24 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Reprosil C18, 10 мкм, 125 x 30 мм; элюент A: вода + 0.1% TFA, элюент B: ацетонитрил; ввод проб при 3 мин; градиент: 0.0 мин 30% B → 5.5 мин 30% B → 17.65 мин 95% B → 19.48 мин 95% B → 19.66 мин 30% B → 20.51 мин 30% B; поток: 75 мл/мин. УФ-детектирование: 210 нм

Метод 25 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: Waters Acquity SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мк, 50 x 1 мм; элюент A: 1 л воды + 0.25 мЛ 99%-ной муравьиной кислоты, элюент B: 1 л ацетонитрила + 0.25 мЛ 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% A → 1.2 мин 5% A → 2.0 мин 5% A; печь: 50°C; поток: 0.40 мл/мин; УФ-детектирование: 208-400 нм.

Метод 26 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18, 5 мкм 100 x 30 мм; Ввод пробы в колонку (полный ввод проб); элюент A: вода, элюент B: ацетонитрил, элюент C: 2% муравьиной кислоты в воде; поток для элюента (A + B): 65 мл/мин, поток для элюента C: постоянный 5 мл/мин; градиент (A / B): 0.0 мин 30% B → 2 мин 30% B → 2.2 мин 50% B → 7 мин 90% B → 7.5 мин 92% B → 9 мин 92% B → 30% B; УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 27 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Chromatorex, C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; элюент A: вода, элюент B: ацетонитрил; ввод проб при 3 мин; градиент: 0.0 мин 10% B → 6 мин 10% B → 27 мин 95% B → 38 мин 95% B → 39 мин 10% B → 40 мин 10% B; поток: 75 мл/мин, УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 28 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Reprosil C18 10 мкм, 250 мм x 40 мм; элюент A: вода + 0.1% муравьиной кислоты, элюент B: ацетонитрил + 0.1% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 10% B → 6 мин 10% B → 27 мин 95% B → 38 мин 95% B → 39 мин 10% B → 40 мин 10% B; поток: 75 мл/мин, УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 29 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 250 мм x 40 мм; элюент A: вода + 0.1% муравьиной кислоты, элюент B: метанол + муравьиная кислота; градиент: 0.0 мин 20% B → 6.2 мин 20% B → 6.5 мин 40% B → 15.5 мин 60% B → 16 мин 100% B → 23 мин 100% B → 23.6 мин 20% B → 25.8 мин 20% B; поток: 75 мл/мин, УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 30 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; элюент A: вода + 0.1% муравьиной кислоты, элюент B: ацетонитрил + 0.1% муравьиной кислоты; ввод проб при 3 мин; градиент: 0.0 мин 10% B → 6.0 мин 10% B → 27 мин 95% B → 38 мин 95% B → 39 мин 10% B → 40 мин 10% B; поток: 75 мл/мин, УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 31 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 мм x 40 мм; элюент A: вода + 0.1% муравьиной кислоты, элюент B: ацетонитрил + 0.1% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 10% B → 6.0 мин 10% B → 27 мин 95% B → 38 мин 95% B → 39 мин 10% B → 40 мин 10% B; поток: 75 мл/мин, УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 32 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Reprosil C18 10 мкм, 250 мм x 40 мм; элюент A: вода + 0.1% муравьиной кислоты, элюент B: метанол + муравьиная кислота; градиент: 0.0 мин 5% B → 5.0 мин 5% B → 5.5 мин 20% B → 10.4 мин 40% B → 10.9 мин 100% B → 18.9 мин 100% B → 19.2 мин 5% B → 22.4 мин 5% B; поток: 75 мл/мин, УФ-детектирование: 210 нм.

Другие данные:

Процентные показания в следующих примерах и тестовых испытаниях являются, если не указано ничего другого, массовыми процентами; части являются массовыми частями. Соотношение растворителя, степень разбавления и данные о концентрации жидкости в растворах относятся соответственно к объему.

При очистки соединений согласно изобретению с помощью препаративной ВЭЖХ вышеописанными методами, в которых элюенты содержат такие добавки, как например, трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или аммиак, могут возникать соединения согласно изобретению в виде соли, например, в виде трифторацетата, формиата или соли аммония, если соединения согласно изобретению содержат достаточно основных или кислотных функциональностей. Такую соль можно превратить различными, известными специалисту методами, в соответствующее свободное основание или кислоту.

Данные о чистоте, как правило, относятся к соответствующей интеграции пика в хроматограмме ЖХ/МС, их также дополнительно можно установить при помощи ^{1}H-ЯМР-спектра. Оединения могут содержать остатки растворителей, которые не нужно обязательно учитывать при указании чистоты. Если не указывается чистота, то, или означает 100%-ная чистота согласно автоматической интеграции пика в хроматограмме ЖХ/МС, или чистота не определена.

Данные к выходу в % теор. вых., как правило, исправлены с учетом чистоты, если указана чистота <100%. При загрузке веществ, содержащих растворитель, или загрязненных веществ выход может формально составлять ">100%"; в этих случаях выход не исправлен с учетом растворителя или чистоты.

Следующие описания образцов сочетания 1H-ЯМР-сигналов частично выбраны непосредственно из данных ACD SpecManagers (ACD/Labs Release 12.00, Product version 12.5) или ACD/Spectrus Processor 2014 (File Version S20S41, Build 72444, 21 Aug 2014) или ACD/Spektrus Processor 2015 Pack 2 (File Version S40S41, Build 79720, 30 Jul 2015) и по необходимости принимаются во внимание. Частично данные SpecManager согласовывают вручную. Согласованные вручную или предоставленные описания, как правило, ориентированы на внешние свойства данных сигналов и, при необходимости, не полностью соответствуют строгой, физически правильной интерпретации. Как правило, данные относятся к химическому сдвигу к центру упомянутого сигнала. При широком мультиплете представлены данные интервала. Закрытые полностью или частично растворителем или водой сигналы или сопоставляют опытным путем, или не указывают. Очень расширенные сигналы – например, вызванные быстрым вращением частей молекул или по причине замещенных протонов – также располагают опытным путем (часто указывают в виде широкого мультиплета или широкого сингулета) или или не указывают.

^{1}H-ЯМР-данные выбранных примеров частично записывают в виде пикового списка ^{1}H-ЯМР. К каждому сигнальному пику сначала приводят δ-значение в ч. на тыс. и затем указывают интенсивность сигнала в круглых скобках. Пара данных δ-значение-интенсивность сигнала различных сигнальных пиков отделены друг от друга запятыми. Поэтому список пиков примеров имеет форму: δ_1 (интенсивность$_1$), δ_2 (интенсивность$_2$), ..., δ_i (интенсивность$_i$), ..., δ_n (интенсивность$_n$).

Интенсивность четких сигналов находится в отношениях корреляции с высотой сигналов в печатном примере спектра ЯМР в см и показывает по сравнению с другими сигналами действительное соотношение интенсивности сигнала. В широких сигналах могут быть представлены несколько пиков или середина сигнала и ее относительная интенсивность по сравнению с самым интенсивным сигналом в спектре. Списки пиков ^{1}H-ЯМР схожи с классическими печатными списками ^{1}H-ЯМР и обычно содержат все пики, которые упоминают классические ЯМР-интерпретации. Кроме того, они могут, как и классические печатные списки ^{1}H-ЯМР, показывать сигналы растворителей, стереоизомеров необходимых соединений, которые также являются предметом изобретения, и/или пики примесей. Пики стереоизомеров мишеневидных соединений и/или пиков примесей обычно имеют более низкую интенсивность, чем пики необходимых соединений (например, с чистотой >90%). Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для соответственных способов получения. Таким образом их пики могут помогать при распознавании воспроизведения нашего способа получения при помощи "отпечатков пальцев" побочного продукта. Эксперт, который оценивает пики необходимых соединений с помощью известных способов (MestreC, ACD-моделирование, или с помощью полученных опытным путем, анализируемых ожидаемых значений), по мере необходимости может изолировать пики необходимых соединений, причем, при необходимости, применяют дополнительный фильтр интенсивности. Такое изолирование было бы похоже на упомянутое отображение пиков в классической интерпретации ^{1}H-ЯМР.

Подробное описание изложения данных ЯМС в виде пиковых списков можно найти в публикации "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (см. Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1. август 2014 http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures). В программе сортировки пиков (Peak Picking Routine), которая описана в Research Disclosure Database Number 605005, параметр "MinimumHeight" может быть установлен 1% - 4%. В зависимости от вида химической структуры и/или в зависимости от концентрации измеряемого соединения стоит установить параметр "MinimumHeight" на значение <1%.

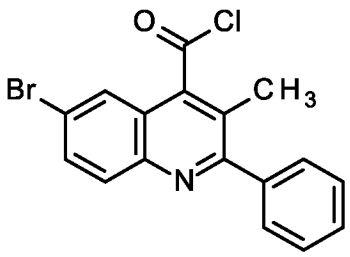
Точки плавления и интервал температур плавления, если не указано иного, не исправляют.

Для всех реактантов и реагентов, получение которых далее не описано подробно, считается, что они относятся к имеющимся в продаже коммерческим веществам. Для всех остальных реактантов и реагентов, получение которых далее также не описано, и которые не имеются в продаже или относятся к исходным веществам, которые не являются общедоступными, есть ссылка на опубликованную литературу, в которых описано их получение.

Исходные соединения и промежуточные соединения:

Пример 1A

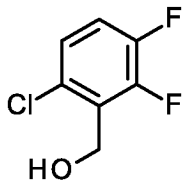
6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбонилхлорид



Суспензию из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (10.0 г, 29.2 ммоль, получаемую согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в дихлорметане (100 мл) смешали с несколькими каплями ДМФ. Затем медленно каплями добавили оксалилхлорид (5.1 мл, 58 ммоль). Смесь перемешивали до прекращения образования газа и затем сконцентрировали и высушили в вакууме. Полученный остаток использовали непосредственно (без дополнительной переработки) для последующих химических процессов.

Пример 2A

(6-хлор-2,3-дифторфенил)метанол



Раствор из 6-хлор-2,3-дифторбензальдегида (5.00 г, 28.3 ммоль) в ТГФ (20 мл) при КТ порциями смешали с боргидридом натрия (1.39 г, 36.8 ммоль) (образование газа). Затем прибавили дополнительные 20 мЛ ТГФ, и смесь перемешивали 45 мин при КТ. После этого смесь смешали с дихлорметаном (100 мл), водой (100 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и встряхнули. Водную фазу попутно подкислили концентрированной уксусной кислотой. После разделения фаз органическую фазу промыли один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и

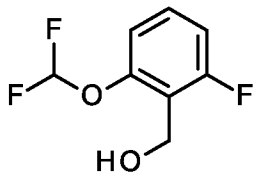
остаток быстро высушили в вакууме. Получили 5.35 г (100% чистоты, „>106% теор. вых.“, не совсем сухой) указанного в заголовке соединения.

GC-MS (Метод 12): R_t = 3.23 мин, MS (EIpos): m/z = 178 $[M]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.45 (dd, 1H), 7.36 (ddd, 1H), 5.36 (t, 1H), 4.59 (dd, 3H).

Пример 3A

[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]метанол



Раствор из 2-(дифторметокси)-6-фторбензальдегида (10.0 г, 52.6 ммоль) в этаноле (100 мл) при ледяном охлаждении порциями смешали с боргидридом натрия (995 мг, 26.3 ммоль), причем внутренняя температура повысилась до приблиз. 20 °C. Затем смесь перемешивали дополнительные 2 ч без охлаждения. После этого смесь смешали с дихлорметаном (100 мл), водой (150 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и встряхнули. Смесь подкислили концентрированной уксусной кислотой (приблиз. 1 мл). После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз дихлорметаном (100 мл), и объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток быстро высушили в вакууме. Получили 9.90 г (99% чистоты, 97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

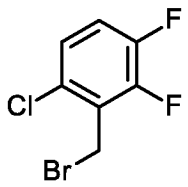
GC-MS (Метод 12): R_t = 3.04 мин, MS (EIpos): m/z = 192 $[M]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.53), 0.008 (0.55), 0.918 (0.70), 1.909 (1.97), 4.488 (14.37), 4.492 (15.14), 4.501 (15.42), 4.505 (15.39), 5.105 (7.08), 5.119 (14.11), 5.133 (6.48), 7.017 (8.05), 7.035 (6.81), 7.056 (7.70), 7.099 (4.02), 7.121 (8.26), 7.142 (4.75), 7.202 (16.00), 7.386 (11.15), 7.403 (4.54), 7.407 (7.33), 7.423 (7.21), 7.428 (3.89), 7.444 (3.19).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.50-6.97 (m, 4H), 5.12 (t, 1H), 4.50 (dd, 2H).

Пример 4A

2-(бромметил)-1-хлор-3,4-дифторбензол



К раствору из (6-хлор-2,3-дифторфенил)метанола (5.34 г, 29.9 ммоль, Пример 2A) в дихлорметане (30 мл) при -15 °C при перемешивании каплями добавили трибромид фосфора (1.6 мл, 16 ммоль). Затем холодную ванну удалили, и смесь перемешивали дополнительные 2 ч. После этого смесь медленно смешали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, водой и дихлорметаном (соответственно 50 мл) и встряхнули. После разделения фаз органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток быстро высушили в вакууме. Получили 3.88 г (94% чистоты согласно GC-MS, 51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

GC-MS (Метод 12): R_t = 3.57 мин, MS (EIpos): m/z = 240 $[M]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.55 (dd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 4.71 (d, 3H).

Пример 5A

(+/-)-2-(3-хлорпиридин-2-ил)пропаннитрил *(рацемат)*

К раствору из 2,3-дихлорпиридина (4.00 г, 27.0 ммоль) и пропионитрила (2.68 г, 48.7 ммоль) в ТГФ (50 мл) в аргоне добавили каплями при КТ 1 М раствора LiHMDS в ТГФ/этилбензоле (100 мл, 100 ммоль), и смесь перемешивали 20 ч при КТ. Затем смесь смешали с водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушили, отфильтрали и сконцентрировали, и остаток сначала предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г

силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, дихлорметан/метанол 95:5, Isolera One) и после этого дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Получили 2.23 г (80% чистоты, 40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

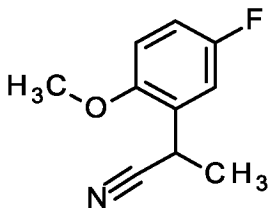
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.29 мин; MS (ESIpos): m/z = 167 $[M+H]^+$

Из проведенного по аналогии эксперимента получили следующий H-NMR указанного в заголовке соединения:

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.59 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 4.73 (q, 1H), 1.59 (d, 3H).

Пример 6A

(+/-)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)пропаннитрил *(рацемат)*



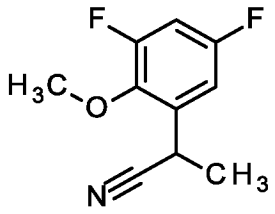
К раствору из диизопропиламина (3.3 мл, 23 ммоль) в ТГФ (110 мл) при -78 °C каплями прибавили 1.6 M раствора бутиллития в гексане (15 мл, 23 ммоль), и смесь перемешивали 45 мин при -78 °C. Затем каплями прибавили раствор из (5-фтор-2-метоксифенил)ацетонитрила (3.50 г, 21.2 ммоль, CAS-RN 501008-41-9, коммерчески доступный) в ТГФ (110 мл) при -78 °C, и смесь перемешивали еще один час при -78 °C. Затем медленно прибавили раствор из йодметана (1.4 мл, 22 ммоль) в ТГФ (15 мл), и смесь перемешивали дополнительные 10 мин при -78 °C. Затем холодную ванну удалили, и смесь перемешивали 1.5 ч при КТ. Смесь смешали с насыщенным раствором хлорида аммония и встряхнули. После добавления этилацетата фазы разделили, и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (120 г силикагеля Reveleris, поток 80 мл/мин, гептан/этилацетат-градиент 1:0 → 6:4, продолжительность действия 38 мин). Получили 2.40 г (97% чистоты, 61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

GC-MS (Метод 13): R_t = 2.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 179 $[M]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.20-7.10 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 2.22 (q, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.57 (d, 3H).

Пример 7A

(+/-)-2-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)пропаннитрил *(рацемат)*

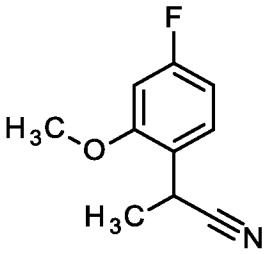


К раствору из диизопропиламина (1.9 мл, 14 ммоль) в ТГФ (25 мл) каплями прибавили при -78 °C 1.6 M раствора бутиллития в гексане (8.2 мл, 13 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при -78 °C. Затем каплями прибавили раствор из (3,5-дифтор-2-метоксифенил)ацетонитрила (2.00 г, 10.9 ммоль, CAS-RN 886761-64-4, коммерчески доступный) в ТГФ (5.5 мл) при -78 °C, и смесь перемешивали дополнительные 30 мин при -78 °C. Затем медленно прибавили раствор из йодметан (710 мкл, 11 ммоль) в ТГФ (25 мл), и смесь перемешивали дополнительные 30 мин при -78 °C. Затем смесь смешали с насыщенным раствором хлорида аммония и встряхнули. Охлаждающую ванну удалили, и смесь довели до КТ. Путем добавления 1 M соляной кислоты pH водной фазы установили приблиз. 3 . После добавления насыщенного раствора хлорида натрия смесь трижды экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (40 г силикагеля, растворитель дихлорметан). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.99 г (88% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

GC-MS (Метод 13): R_t = 2.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 179 $[M]^+$

Пример 8A

(+/-)-2-(4-фтор-2-метоксифенил)пропаннитрил *(рацемат)*

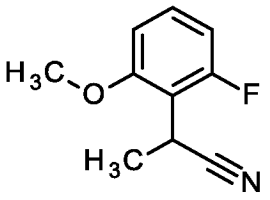


К раствору из 1-(4-фтор-2-метоксифенил)этанона (5.00 г, 29.7 ммоль, CAS-RN 51788-80-8, коммерчески доступный) в 1,2-диметоксиэтане (30 мл) в атмосфере азота добавили TosMIC (6.39 г, 32.7 ммоль), и смесь охладили до -10 °C. Затем медленно прибавили раствор из *трет*-бутилата калия (6.67 г, 59.5 ммоль) в *трет*-бутаноле (75 мл), при этом температуру поддерживали ниже 5 °C. После 2 ч перемешивания при 0 °C и 1 ч при КТ полученную суспензию сконцентрировали до получения осадка и смешали с водой (60 мл). После трехкратного экстрагирования диэтиловым эфиром (соответственно 50 мл) объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (120 г силикагеля, растворитель дихлорметан, поток 40 мл/мин). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 3.77 г (99% чистоты, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

GC-MS (Метод 13): R_t = 2.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 179 $[M]^+$

Пример 9A

(+/-)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пропаннитрил *(рацемат)*



К раствору из *N*,*N*-диизопропилэтиламина (5.8 мл, 33 ммоль) в ТГФ (75 мл) в аргоне при -78 °C медленно прибавили смесь из 2.5 М раствора бутиллития в гексане (13 мл, 33 ммоль) и ТГФ (50 мл). Реакционную смесь довели до 0 °C, 5 мин перемешивали при 0 °C и повторно охладили до -78 °C. Затем медленно прибавили раствор из (2-фтор-6-метоксифенил)ацетонитрила (5.00 г, 30.3 ммоль, CAS-RN 500912-18-5, коммерчески доступный) в ТГФ (25 мл). Реакционную смесь снова

довели до 0 °C, 5 мин перемешивали при 0 °C и повторно охладили до -78 °C. Затем медленно прибавили раствор из йодметана (2.0 мл, 31.79 ммоль) в ТГФ (25 мл). Смесь перемешивали на протяжении ночи, причем температуру медленно довели до КТ. Затем смесь при 0 °C медленно смешали с насыщенным раствором хлорида аммония и водой (соответственно 50 мл), встряхнули и дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 150 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (400 г силикагеля Büchi Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 9:1). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток (быстро) высушили в вакууме. Получили 3.33 г (100% чистоты, 61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

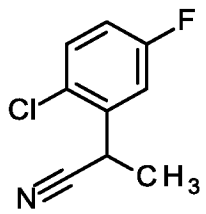
GC-MS (Метод 12): R_t = 4.31 мин; MS (ESIpos): m/z = 179 $[M]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.492 (15.85), 1.509 (16.00), 3.314 (9.13), 3.887 (0.90), 4.452 (0.69), 4.455 (0.70), 4.470 (2.12), 4.473 (2.10), 4.488 (2.11), 4.491 (2.05), 4.505 (0.69), 4.508 (0.65), 6.861 (1.62), 6.863 (1.60), 6.884 (2.45), 6.907 (1.81), 6.909 (1.81), 6.943 (3.36), 6.964 (3.72), 7.353 (1.56), 7.370 (1.87), 7.374 (2.99), 7.391 (3.02), 7.395 (1.60), 7.412 (1.36).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.44-7.30 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 4.48 (qd, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.50 (d, 3H).

Пример 10A

(+/-)-2-(2-хлор-5-фторфенил)пропаннитрил *(рацемат)*



К раствору из *N*,*N*-диизопропилэтиламина (2.8 мл, 16 ммоль) в ТГФ (40 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании каплями прибавили 2.5 М раствора бутиллития в гексане (6.5 мл, 16 ммоль), разбавленного ТГФ (20 мл). После этого смесь при перемешивании довели до 0 °C и после 5 мин охладили

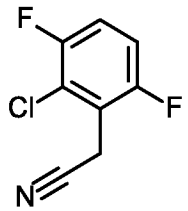
далее до -78 °C. Затем медленно каплями добавили раствор из (2-хлор-5-фторфенил)ацетонитрила (2.50 г, 14.7 ммоль, CAS-RN 395675-23-7, коммерчески доступный) в ТГФ (20 мл). После этого смесь при перемешивании довели до 0 °C и после 5 мин охладили далее до -78 °C. Затем медленно каплями добавили раствор из йодметана (960 мкл, 15 ммоль) в ТГФ (20 мл). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/изопропанол) медленно довели до КТ. Затем смесь при 0 °C медленно смешали с насыщенным раствором хлорида аммония и водой (соответственно 50 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 150 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.54 г (97% чистоты, 91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.78 мин; MS (ESIpos): m/z = 184 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.60 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.31 (td, 1H), 4.52 (q, 1H), 1.59 (d, 3H).

Пример 11A

(2-хлор-3,6-дифторфенил)ацетонитрил



К раствору из 2-(бромметил)-3-хлор-1,4-дифторбензола (4.80 г, 19.9 ммоль, CAS-RN 90292-67-4, коммерчески доступный) в дихлорметане (40 мл) при перемешивании добавили воду (40 мл) и тетрабутиламмонийбромид (641 мг, 1.99 ммоль). Затем прибавили раствор из цианида калия (3.88 г, 59.6 ммоль) в воде (40 мл), и смесь перемешивали 2.5 ч при КТ. Затем фазы разделили, и органическую

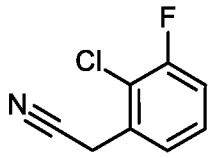
фазу трижды промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток быстро высушили в вакууме. Получили 3.80 г (94% чистоты, 96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.59 мин; MS (ESIneg): m/z = 186 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.57 (td, 1H), 7.44 (td, 1H), 4.15 (d, 2H).

Пример 12A

(2-хлор-3-фторфенил)ацетонитрил



К раствору из 1-(бромметил)-2-хлор-3-фторбензола (6.96 г, 31.1 ммоль) в дихлорметане (60 мл) при перемешивании добавили воду (60 мл) и тетрабутиламмонийбромид (1.00 г, 3.11 ммоль). Затем прибавили раствор из цианида калия (6.08 г, 93.4 ммоль) в воде (60 мл), и смесь перемешивали 2.5 ч при КТ. Затем фазы разделили, и органическую фазу трижды промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток быстро высушили в вакууме. Получили 4.98 г (100% чистоты, 94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

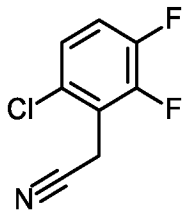
GC-MS (Метод 12): R_t = 4.03 мин, MS (EIpos): m/z = 169 $[M]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 4.175 (16.00), 7.400 (0.90), 7.408 (1.10), 7.414 (1.15), 7.417 (1.13), 7.424 (2.60), 7.440 (2.84), 7.443 (2.99), 7.459 (5.37), 7.468 (1.52), 7.474 (1.39).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.50-7.37 (m, 3H), 4.18 (s, 2H).

Пример 13A

(6-хлор-2,3-дифторфенил)ацетонитрил



К раствору из 2-(бромметил)-1-хлор-3,4-дифторбензола (3.87 г, 16.0 ммоль, Пример 4A) в ацетонитриле (48 мл) при перемешивании добавили триметилсилилцианид (2.5 мл, 18 ммоль) и 1 M раствора из тетрабутиламмонийфторида в ТГФ (19 мл, 19 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при 80 °C. После охлаждения до КТ растворитель удалили на ротационном испарителе. Остаток адсорбировали в этилацетате (80 мл), и раствор промыли водой и насыщенным раствором хлорида натрия (соответственно 80 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.24 г (71% чистоты согласно GC-MS, 96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

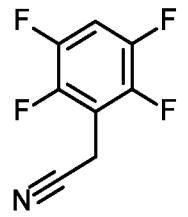
GC-MS (Метод 12): R_t = 3.92 мин, MS (EIpos): m/z = 187 $[M]^+$

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.57 мин; MS (ESIneg): m/z = 186 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.58 (dd, 1H), 7.49 (ddd, 1H), 4.16 (d, 2H).

Пример 14A

(2,3,5,6-тетрафторфенил)ацетонитрил



Предоставили цианид калия (1.34 г, 20.6 ммоль) в ацетонитриле (64 мл) и воде (13 мл) при КТ. Добавили 3-(бромметил)-1,2,4,5-тетрафторбензол (5.00 г, 20.6 ммоль), и смесь затем перемешивали 5 ч при 40 °C, затем дополнительно перемешивали на протяжении ночи при КТ. Для переработки реакционную смесь разбавили 150 мл

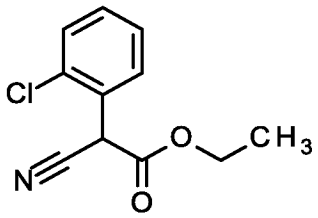
воды, с приблиз. 10 мЛ 1 М раствора едкого натра установили до pH 13 и дважды экстрагировали *трет*-бутилметиловым эфиром. Объединенные органические фазы дважды промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия сконцентрировали и на ротационном выпарном аппарате при 80 мбар вакуума и максимум 40 °C. Остаток растворили в небольшом количестве дихлорметана и очистили посредством флэш-хроматографии (Isolera, 100 г Ultra Snap Säule, циклогексан / этилацетат градиент). Объединенные целевые фракции сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате при 80 мбар вакуума и максимум 40 °C. Получили 2.47 г (100% чистоты, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.77 мин; слабая ионизация

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.92), 0.008 (1.75), 2.524 (1.31), 4.221 (16.00), 7.924 (0.58), 7.943 (1.16), 7.951 (1.18), 7.963 (0.79), 7.970 (2.15), 7.977 (0.73), 7.989 (1.16), 7.997 (1.11), 8.016 (0.53).

Пример 15A

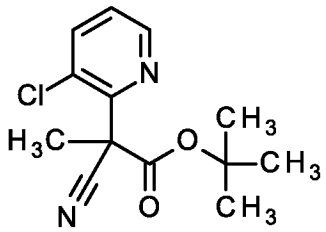
(+/-)-этил-(2-хлорфенил)(циан)ацетат *(рацемат)*



К раствору из (2-хлорфенил)ацетонитрила (75.0 г, 495 ммоль) в толуоле (2.0 l) в аргоне добавили гидрид натрия (21.8 г, 544 ммоль, 60% в минеральном масле) и диэтилкарбонат (60 мл, 490 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 80 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с 1 литром 1 М соляной кислоты, перемешивали 5 мин и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель, циклогексан/этилацетат 10:1). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 100 г (90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения. Альтернативный способ получения описан в *Journal of the American Chemical Society* **1965**, *87* (5), 1115-1120.

Пример 16A

(+/-)-*трет*-бутил-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2-цианпропаноата (*рацемат)*

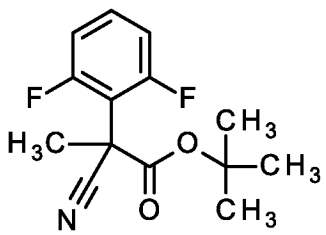


К раствору из (+/-)-2-(3-хлорпиридин-2-ил)пропаннитрила (1.00 г, 6.00 ммоль, Пример 5A) в ТГФ (8.8 мл) в аргоне при -78 °C медленно прибавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (4.5 мл, 9.0 ммоль), и смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем) медленно при -78 °C каплями добавили ди-*трет*-бутилдикарбонат (1.96 мл, 9.00 ммоль, охлаждающую ванну удалили, и реакционную смесь перемешивали при КТ на протяжении ночи. Затем смесь медленно при перемешивании смешали с водой, встряхнули и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 921 мг (86% чистоты, 49% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.95 min

Пример 17A

(+/-)-*трет*-бутил-2-циан-2-(2,6-дифторфенил)пропаноат *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-2-(2,6-дифторфенил)пропаннитрила (5.00 г, 29.91 ммоль, получаемому согласно *Russian Journal of Organic Chemistry* **2009**, *45*, 1531-1534) в ТГФ (38 мл) в аргоне при -78 °C медленно прибавили 2 M раствора из LDA в ТГФ

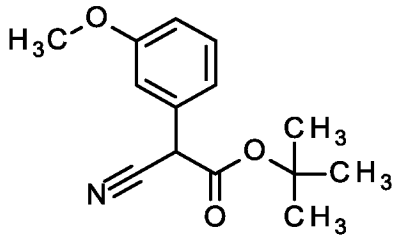
(24 мл, 49 ммоль), и смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при -78 °C каплями добавили ди-*трет*-бутилдикарбонат (10.7 г, 49.0 ммоль), и смесь затем перемешивали 3 ч при 0 °C. Затем смесь медленно при перемешивании смешали с водой, встряхнули и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 6.80 г (79% чистоты, 66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 268 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.116 (2.15), 1.132 (2.17), 1.385 (1.30), 1.403 (13.17), 1.437 (16.00), 1.468 (5.97), 1.945 (1.50), 1.949 (2.52), 1.953 (1.48), 7.223 (0.50), 7.245 (0.67), 7.248 (0.58), 7.269 (0.62), 7.563 (0.41).

Пример 18A

(+/-)-*трет*-бутил-циан(3-метоксифенил)ацетат *(рацемат)*



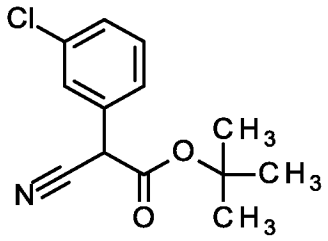
К раствору из (3-метоксифенил)ацетонитрила (3.00 г, 20.4 ммоль) в ТГФ (16 мл) в аргоне при -78 °C медленно прибавили 2 М раствора из LDA в ТГФ (15 мл, 31 ммоль), и смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при -78 °C каплями добавили ди-*трет*-бутилдикарбонат (6.67 г, 30.6 ммоль), растворенный в ТГФ (15 мл), и смесь довели до КТ и перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь медленно при перемешивании смешали с водой, встряхнули и дважды экстрагировали этилацетатом (60 мЛ и 45 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 100:0 → 9:1). Объединенные целевые фракции

сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 4.00 г (78% чистоты, 62% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 248 $[M+H]^+$

Пример 19A

(+/-)-*трет*-бутил-(3-хлорфенил)(циан)ацетат *(рацемат)*

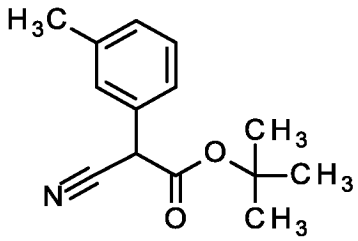


К раствору из (3-хлорфенил)ацетонитрила (3.00 г, 19.8 ммоль) в ТГФ (16 мл) в аргоне при -78 °C медленно прибавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (15 мл, 30 ммоль), и смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при -78 °C каплями добавили ди-*трет*-бутилдикарбонат (6.48 г, 29.7 ммоль), растворенный в ТГФ (15 мл), и смесь довели до КТ и перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь медленно при перемешивании смешали с водой, встряхнули и дважды экстрагировали этилацетатом (60 мЛ и 40 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (120 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 100:0 → 9:1). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 400 мг (55% чистоты, 4% теор. вых.) первой партии указанного в заголовке соединения, 2.6 г (80% чистоты, 42% теор. вых., смотрите раздел Аналитика) второй партии указанного в заголовке соединения и 2.5 г (70% чистоты, 35% теор. вых.) третьей партии указанного в заголовке соединения. Три партии очистили и использовали в следующих реакциях (смотрите Пример 86A).

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.07 мин; MS (ESIneg): m/z = 250 $[M-H]^-$

Пример 20A

(+/-)-*трет*-бутил-циан(3-метилфенил)ацетат *(рацемат)*

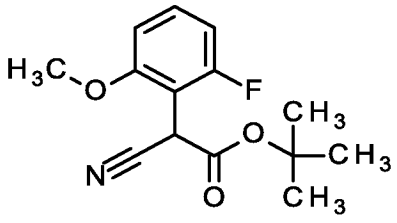


К раствору из (3-метилфенил)ацетонитрила (3.00 г, 22.9 ммоль) в ТГФ (35 мл) в аргоне при -78 °C медленно прибавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (17 мл, 34 ммоль), и смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при -78 °C каплями добавили ди-*трет*-бутилдикарбонат (7.49 г, 34.3 ммоль), и смесь перемешивали 3 ч при 0 °C. Затем смесь медленно при перемешивании смешали с водой (50 мл), встряхнули и дважды экстрагировали этилацетатом (70 мЛ и 50 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 100:0 → 9:1). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 3.20 г (82% чистоты, 50% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.07 мин; MS (ESIneg): m/z = 230 $[M-H]^-$

Пример 21A

(+/-)-*трет*-бутил-циан(2-фтор-6-метоксифенил)ацетат *(рацемат)*



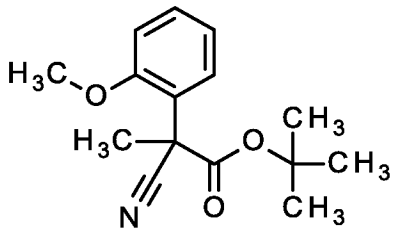
К раствору из (2-фтор-6-метоксифенил)ацетонитрила (5.00 г, 30.3 ммоль, CAS-RN 500912-18-5) в ТГФ (25 мл) в аргоне при -65 °C медленно прибавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (23 мл, 45 ммоль), и смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -65 °C. Затем медленно каплями добавили раствор из ди-*трет*-бутилдикарбоната (10 мл, 45 ммоль) в ТГФ (11 мл), причем внутреннюю температуру удерживали ниже -40 °C. Смесь перемешивали на протяжении ночи,

причем температуру медленно довели до КТ. Затем смесь при ледяном охлаждении медленно при перемешивании смешали с 1 М соляной кислоты (45.4 мл, 45.4 ммоль), а затем с водой (30 мл) и этилацетатом (80 мл). После встряхивания и разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (500 г силикагеля, циклогексан/этилацетат 10:1). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 10.4 г (62% чистоты, 80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.89 мин; MS (ESIpos): m/z = 266 $[M+H]^+$

Пример 22A

(+/-)-*трет*-бутил-2-циан-2-(2-метоксифенил)пропаноат *(рацемат)*



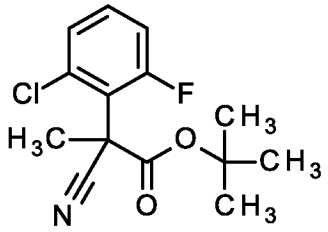
К раствору из 2-(2-метоксифенил)пропаннитрила (2.00 г, 12.4 ммоль, CAS-RN 62115-71-3, коммерчески доступный) в ТГФ (18 мл) в аргоне при -78 °C медленно прибавили 2 М раствора из LDA в ТГФ (9.3 мл, 19 ммоль), и смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно прибавили ди-*трет*-бутилдикарбонат (4.06 г, 18.6 ммоль). Смесь перемешивали на протяжении ночи, причем температуру медленно довели до КТ. Затем смесь медленно при перемешивании смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля, циклогексан/этилацетат 85:15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Затем предварительно очищенный продукт дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge C18, 5 мкм, 100 мм x 30 мм; поток: 75

мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.30 мл; элюент: 40% ацетонитрила / 55% воды / 5% (вода + 1% аммиака) → 70% ацетонитрила / 25% воды / 5% (вода + 1% аммиака; продолжительность действия 5 мин). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 1.44 г (100% чистоты, 44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 262 $[M+H]^+$

Пример 23A

(+/-)-*трет*-бутил-2-(2-хлор-6-фторфенил)-2-цианпропаноата (*рацемат)*



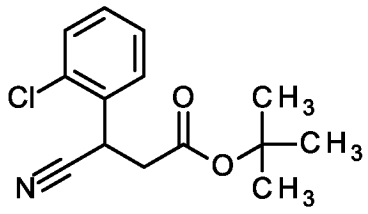
К раствору из 2-(2-хлор-6-фторфенил)пропаннитрила (5.00 г, 27.2 ммоль, CAS-RN 1260829-70-6, коммерчески доступный) в ТГФ (22 мл) в аргоне при -78 °C медленно прибавили 2 М раствора из LDA в ТГФ (20 мл, 41 ммоль), и смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно прибавили ди-*трет*-бутилдикарбонат (9.4 мл, 41 ммоль). Смесь перемешивали на протяжении ночи, причем температуру медленно довели до КТ. Затем смесь медленно при перемешивании смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток дважды очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 1.33 г (98% чистоты, 17% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3): R_t = 3.49 мин; MS (ESIpos): m/z = 284 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.59-7.43 (m, 2H), 7.37 (ddd, 1H), 2.04 (d, 3H), 1.44 (s, 9H).

Пример 24A

(+/-)-*трет*-бутил-3-(2-хлорфенил)-3-цианпропаноата (*рацемат)*

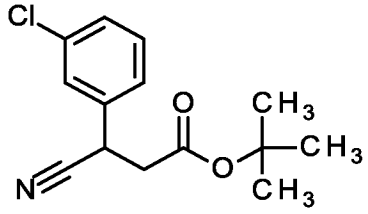


К раствору из (2-хлорфенил)ацетонитрила (5.00 г, 33.0 ммоль) в ТГФ (50 мл) в атмосфере аргона при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (25 мл, 49 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (5.8 мл, 40 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании на протяжении ночи довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Kinetix C18, 5 мкм, 100 x 21.2 мм; поток: 30 мЛ/ мин; детектирование: 210 нм; объем ввода проб: 0.4 мл; элюент: 50% воды / 45% ацетонитрила / 5% муравьиной кислоты (1% в воде) → 5% воды / 90% ацетонитрила / 5% муравьиной кислоты (1% в воде), продолжительность действия: 6.0 мин]. Получили 6.98 г (чистота 100%, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 266 $[M+H]^+$

Пример 25A

(+/-)-*трет*-бутил-3-(3-хлорфенил)-3-цианпропаноата (*рацемат)*



К раствору из (3-хлорфенил)ацетонитрила (1.00 г, 6.60 ммоль) в ТГФ (10 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в

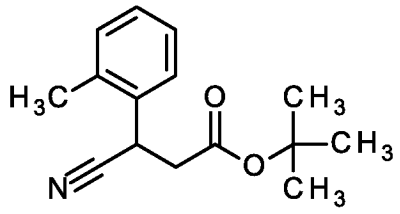
ТГФ (4.9 мл, 9.9 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (1.5 мл, 9.9 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании на протяжении ночи довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали. Сырой продукт объединили с сырым продуктом, полученным из аналогового предварительного испытания (используемое уоличество (3-хлорфенил)ацетонитрил: 100 мг (0.66 ммоль)), адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 97:3 и 8:2, Isolera One). Получили 710 мг (чистота 95%, 35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 266 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.215 (0.55), 1.365 (16.00), 1.399 (0.56), 1.418 (1.40), 1.430 (0.66), 2.927 (0.56), 2.940 (0.56), 3.024 (0.54), 3.040 (0.55), 4.538 (0.40), 7.430 (0.56), 7.434 (0.78), 7.440 (1.60), 7.451 (0.49), 7.556 (0.75).

Пример 26A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(2-метилфенил)пропаноат *(рацемат)*



К раствору из (2-метилфенил)ацетонитрила (1.00 г, 7.62 ммоль) в ТГФ (11 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 М раствора из LDA в ТГФ (5.7 мл, 11 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (1.7 мл, 11 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании на протяжении ночи довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над

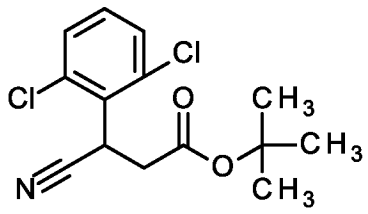
сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 97:3 → 8:2, Isolera One). Получили 880 мг (чистота 98%, 47% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 246 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.47-7.39 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 4.50 (dd, 1H), 3.01-2.81 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

Пример 27A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(2,6-дихлорфенил)пропаноат *(рацемат)*



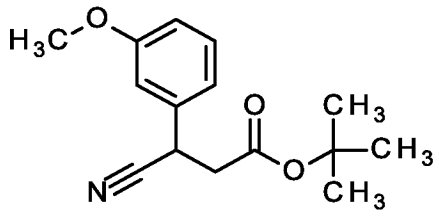
К раствору из (2,6-дихлорфенил)ацетонитрила (1.00 г, 5.38 ммоль) в ТГФ (8 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (4.0 мл, 8.1 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (1.2 мл, 8.1 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании на протяжении ночи довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 97:3 → 8:2, Isolera One). Получили 682 мг (98% чистоты, 41% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.17 мин; MS (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.933 (1.68), 0.946 (1.79), 1.363 (16.00), 1.392 (2.64), 1.401 (1.37), 3.025 (0.58), 3.038 (0.57), 3.181 (0.57), 3.198 (0.58), 3.315 (0.99), 7.461 (0.61), 7.463 (0.68), 7.478 (0.76), 7.582 (2.03), 7.598 (1.35).

Пример 28A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(3-метоксифенил)пропаноат *(рацемат)*



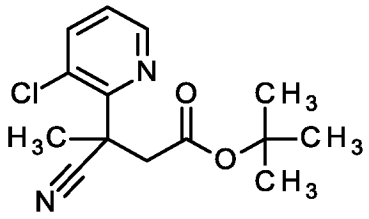
К раствору из (3-метоксифенил)ацетонитрила (1.00 г, 6.79 ммоль) в ТГФ (10 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (5.1 мл, 10 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (1.5 мл, 10 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании на протяжении ночи довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 97:3 → 8:2, Isolera One). Получили 389 мг (90% чистоты, 20% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 262 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.36-7.27 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.94-6.87 (m, 1H), 4.43 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.00 (dd, 1H), 2.87 (dd, 1H), 1.38 (s, 9H).

Пример 29A

(+/-)-*трет*-бутил-3-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-цианбутаноата *(рацемат)*

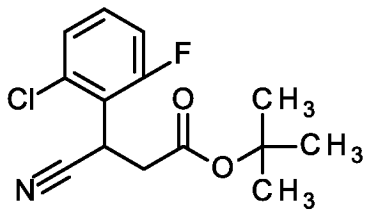


К раствору из (+/-)-2-(3-хлорпиридин-2-ил)пропаннитрила (1.20 г, 7.20 ммоль, Пример 5A) в ТГФ (10 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (5.4 мл, 11 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (1.3 мл, 8.6 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании на протяжении ночи довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Получили 1.08 г (100% чистоты, 53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 225 $[M-{}^tBu+H]^+$

Пример 30A

(+/-)-*трет*-бутил-3-(2-хлор-6-фторфенил)-3-цианпропаноата (*рацемат)*



К раствору из (2-хлор-6-фторфенил)ацетонитрила (1.00 г, 5.90 ммоль) в ТГФ (8.7 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (4.4 мл, 8.8 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (1.3 мл, 8.8 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании на протяжении ночи довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы

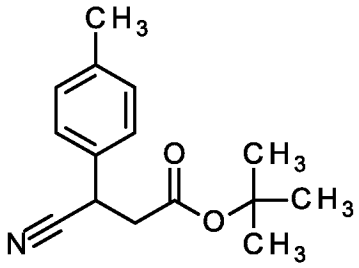
промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 97:3 → 8:2, Isolera One). Получили 878 мг (98% чистоты, 51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 284 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.54-7.47 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.37 (ddd, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 1.34 (s, 9H).

Пример 31A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(4-метилфенил)пропаноат *(рацемат)*



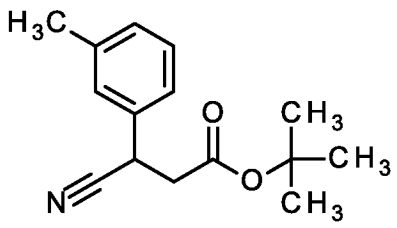
К раствору из (4-метилфенил)ацетонитрила (1.00 г, 7.62 ммоль) в ТГФ (11 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (5.7 мл, 11 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (1.7 мл, 11 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании на протяжении ночи довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 97:3 → 8:2, Isolera One). Получили 288 мг (90% чистоты, 14% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 246 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.32 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 4.40 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

Пример 32A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(3-метилфенил)пропаноат *(рацемат)*



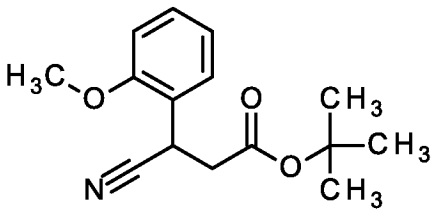
К раствору из (3-метилфенил)ацетонитрила (1.00 г, 7.62 ммоль) в ТГФ (11 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (5.7 мл, 11 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (1.7 мл, 11 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании на протяжении ночи довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 97:3 → 8:2, Isolera One). Получили 174 мг (90% чистоты, 8% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 246 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.34-7.08 (m, 4H), 4.41 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

Пример 33A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(2-метоксифенил)пропаноат *(рацемат)*

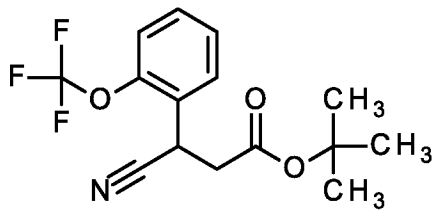


К раствору из (2-метоксифенил)ацетонитрила (5.00 г, 34.0 ммоль) в ТГФ (50 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (25 мл, 51 ммоль). Смесь до 0 °C довели и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (7.5 мл, 51 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании на протяжении ночи довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток растворили в смеси из ацетонитрила и метанола (64 мл) и очистили посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Kinetix C18, 5 мкм, 150 x 21.2 мм; поток: 30 мЛ/ мин; детектирование: 210 нм; объем ввода проб: 0.5 мл; элюент: 65% воды / 30% ацетонитрила / 5% муравьиной кислоты (1% в воде) → 15% воды / 80% ацетонитрила / 5% муравьиной кислоты (1% в воде), продолжительность действия: 6.0 мин]. Получили 4.90 г (96% чистоты, 53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 262 $[M+H]^+$

Пример 34A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-[2-(трифторметокси)фенил]пропаноат *(рацемат)*



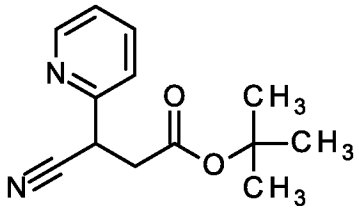
К раствору из [2-(трифторметокси)фенил]ацетонитрила (5.00 г, 24.9 ммоль) в ТГФ (37 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (19 мл, 37 ммоль). Смесь до 0 °C довели и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (5.5 мл, 37 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании на протяжении ночи довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором

хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (150 г силикагеля, циклогексан → циклогексан/этилацетат 95:5). Получили 6.70 г (65% чистоты, 56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

Пример 35A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(пиридин-2-ил)пропаноат *(рацемат)*

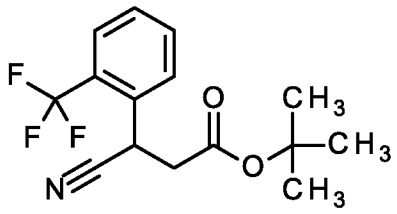


К раствору из пиридин-2-илацетонитрила (5.00 г, 42.3 ммоль) в ТГФ (62 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (32 мл, 63 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (9.4 мл, 63 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании на протяжении ночи довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Kinetix C18, 5 мкм, 150 x 21.2 мм; поток: 30 мЛ/ мин; детектирование: 210 нм; объем ввода проб: 0.75 мл; элюент: 65% воды / 30% ацетонитрила / 5% муравьиной кислоты (1% в воде) → 15% воды / 80% ацетонитрила / 5% муравьиной кислоты (1% в воде), продолжительность действия: 6.0 мин]. Получили 1.94 г (98% чистоты, 19% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.59 мин; MS (ESIpos): m/z = 231 $[M-H]^-$

Пример 36A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-[2-(трифторметил)фенил]пропаноат *(рацемат)*

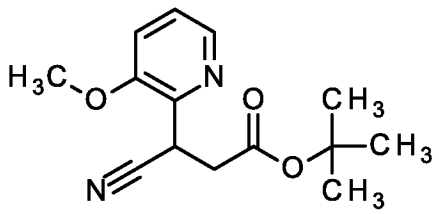


К раствору из (трифторметил)фенил]ацетонитрила (2.50 г, 13.5 ммоль) в ТГФ (22 мл) в аргоне при -78 медленно при перемешивании добавили 2 М раствора из LDA в ТГФ (10 мл, 20 ммоль). Смесь до 0 °С довели и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °С. Затем медленно при перемешивании каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (3.0 мл, 20 ммоль) при -78 °С. Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь при 0 °С смешали с водой и этилацетатом (соответственно 50 мл), встряхнули и довели до КТ. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.7 г (98% чистоты, 66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$

Пример 37A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(3-метоксипиридин-2-ил)пропаноат *(рацемат)*



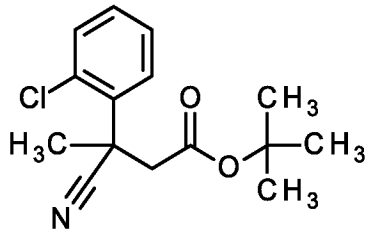
К раствору из (3-метоксипиридин-2-ил)ацетонитрила (2.00 г, 13.5 ммоль, получаемому согласно US2003/220368 A1, стр. 30) в ТГФ (20 мл) в аргоне при -78 °С медленно при перемешивании добавили 2 М раствора из LDA в ТГФ (10 мл, 20

ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (3.0 мл, 20 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании на протяжении ночи довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 290 x 100 мм; поток: 250 мл/мин; детектирование: 210 нм; объем ввода проб: 18 мл; элюент: 70% воды / 30% ацетонитрила → 10% воды / 90% ацетонитрила; продолжительность действия: 40 мин]. Получили 2.32 г (99% чистоты, 65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.69 мин; MS (ESIneg): m/z = 261 $[M-H]^-$

Пример 38A

(+/-)-*трет*-бутил-3-(2-хлорфенил)-3-цианбутаноата *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-2-(2-хлорфенил)пропаннитрила (5.00 г, 30.2 ммоль, получаемому согласно ChemCatChem **2014**, 6 (8), 2425-2431) в ТГФ (42 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 М раствора из LDA в ТГФ (23 мл, 45 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (5.3 мл, 36 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании на протяжении ночи довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage

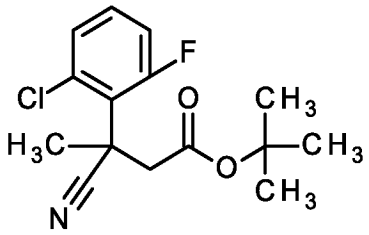
Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 8:2). Получили 6.30 г (97% чистоты, 72% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 280 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.256 (16.00), 1.390 (0.79), 1.397 (4.13), 1.889 (4.42), 3.116 (0.68), 3.155 (1.02), 3.297 (1.02), 3.313 (0.96), 3.336 (0.68), 7.406 (0.44), 7.410 (0.66), 7.420 (0.95), 7.429 (0.88), 7.434 (0.57), 7.525 (0.55), 7.564 (0.55).

Пример 39A

(+/-)-*трет*-бутил-3-(2-хлор-6-фторфенил)-3-цианбутаноата *(рацемат)*



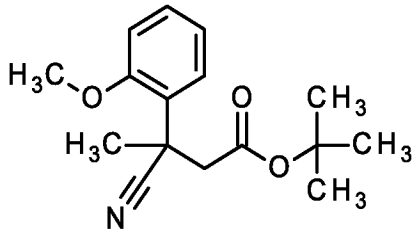
К раствору из (+/-)-2-(2-хлор-6-фторфенил)пропаннитрила (5.00 г, 27.2 ммоль), получаемому из (2-хлор-6-фторфенил)ацетонитрила путем метилирования с йодидом тетрабутиламмония и карбонатом калия в толуоле, при 80°C (по аналогии с ChemCatChem **2014**, 6 (8), 2425-2431) в ТГФ (38 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (20 мл, 41 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (4.8 мл, 33 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании на протяжении ночи довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 8:2). Получили 5.26 г (98% чистоты, 64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 298 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.298 (16.00), 1.862 (2.46), 1.868 (2.44), 3.246 (0.50), 3.259 (0.51), 3.311 (0.83), 3.406 (0.53), 3.415 (0.52), 7.412 (1.35), 7.419 (0.70), 7.422 (0.55), 7.429 (0.41).

Пример 40A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(2-метоксифенил)бутаноат *(рацемат)*



К раствору из 2-(2-метоксифенил)пропаннитрила (8.00 г, 49.6 ммоль, получаемому согласно *Organic Letters* **2008**, *10 (20)*, 4573-4576) в ТГФ (73 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (37 мл, 74 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. медленно при перемешивании каплями добавили Затем *трет*-бутил-бромацетат (11 мл, 74 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании на протяжении ночи довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 370 x 100 мм; поток: 250 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 22 °C; объем ввода проб: 18 мл; элюент: 30% воды / 70% ацетонитрила → 10% воды / 90% ацетонитрила; продолжительность действия: 31 мин]. Получили 7.93 г (95% чистоты, 55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

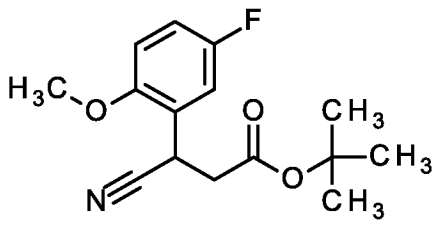
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 276 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.215 (16.00), 1.782 (4.55), 2.949 (0.80), 2.987 (1.16), 3.131 (1.14), 3.169 (0.78), 3.312 (0.57), 6.989 (0.56), 6.992 (0.59), 7.098 (0.52), 7.117 (0.61), 7.360 (0.49), 7.370 (0.67), 7.375 (0.63), 7.390 (0.59), 7.394 (0.43).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.41-7.31 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.99 (td, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.15 (d, 1H), 2.97 (d, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.21 (s, 9H).

Пример 41A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(5-фтор-2-метоксифенил)пропаноат *(рацемат)*



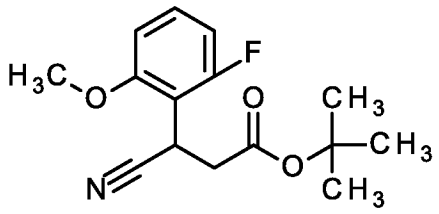
К раствору из бис(триметилсилил)амида лития (6.36 мл, 1 М, 6.36 ммоль) в ТГФ (22 мл) в атмосфере азота при -78 °C каплями прибавили раствор из (5-фтор-2-метоксифенил)ацетонитрила (1.00 г, 6.05 ммоль) в ТГФ (22 мл). Через 45 мин перемешивания при -78 °C реакционную смесь смешали с раствором из *трет*-бутил-бромацетата (1.18 г, 6.05 ммоль) в ТГФ (22 мл) и перемешивали еще один час при -78 °C, и затем 2 ч при КТ. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой, встряхнули, и фазы разделили. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (40 г силикагеля Reveleris, гептан/этилацетат-градиент). Предварительно очищенный продукт затем дополнительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (40 г Reversed Phase C18 Reveleris, поток 40 мл/мин, (вода + 0.1% муравьиной кислоты)/(ацетонитрил + 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Получили 941 мг (чистота 98%, 55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 10): R_t = 2.28 мин; MS (ESpos): m/z = 297 $[M]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.15 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 4.47 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.90-2.70 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

Пример 42A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(2-фтор-6-метоксифенил)пропаноат *(рацемат)*



К раствору из (2-фтор-6-метоксифенил)ацетонитрила (5.00 г, 30.3 ммоль) в ТГФ (50 мл) в аргоне при температуре от -78 до -60 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (23 мл, 45 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при температуре от -78 до -60 °C каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (6.7 мл, 45 ммоль). Охлаждающую ванну удалили, и смесь при перемешивании медленно довели до КТ. Через 4 ч смесь при 0 °C смешали с водой и этилацетатом (соответственно 50 мл), встряхнули, и фазы разделили. Водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 11.4 г („93% чистоты“, „>100% теор. вых.“, содержатся дороплнительные примеси) указанного в заголовке соединения.

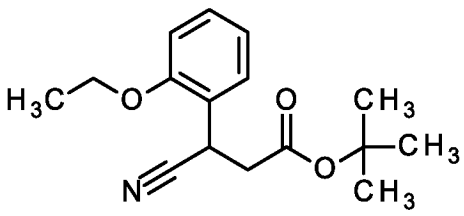
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 280 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.334 (16.00), 1.397 (0.78), 1.425 (3.42), 2.844 (0.47), 2.862 (0.47), 2.999 (0.42), 3.020 (0.42), 3.309 (3.17), 4.017 (0.76), 4.635 (0.44), 6.894 (0.43), 6.958 (0.53), 6.980 (0.58), 7.402 (0.46), 7.419 (0.45).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.41 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 4.63 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 1.33 (s, 9H).

Пример 43A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(2-этоксифенил)пропаноат *(рацемат)*



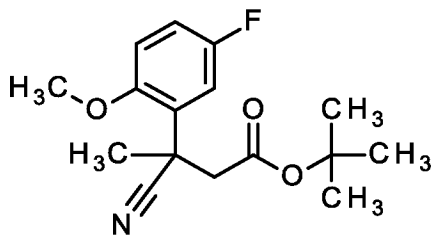
К раствору из диизопропиламина (2.9 мл, 20 ммоль) в ТГФ (110 мл) при -78 °C каплями добавили раствор 1.6 M бутиллития в гексане (13 мл, 20 ммоль), и смесь перемешивали 45 мин при -78 °C. Затем каплями прибавили раствор из (2-этоксифенил)ацетонитрила (3.00 г, 18.6 ммоль) в ТГФ (110 мл). Через один час перемешивания при -78 °C смесь смешали с раствором из *трет*-бутил-бромацетата (2.8 мл, 20 ммоль) в ТГФ (15 мл) и перемешивали дополнительные 45 мин при -78 °C. Затем холодную ванну удалили, и смесь перемешивали дополнительные 2 ч при КТ. После повторного охлаждения до -78 °C смесь с помощью насыщенного раствора хлорида аммония смешали, довели до КТ и смешали с этилацетатом и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (40 g Reversed Phase C18 Reveleris, поток 100 мл/мин, (вода + 0.1% муравьиной кислоты)/(Ацетонитрил + 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.96 г (99% чистоты, 38% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 10): R_t = 2.22 мин; MS (ESpos): m/z = 293 $[M+18]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.39 (d, 1H), 7.38-7.25 (m, частично скрыт, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.50 (dd, 1H), 4.10 (dd, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 12H).

Пример 44A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(5-фтор-2-метоксифенил)бутаноат *(рацемат)*



К раствору из диизопропиламина (2.3 мл, 16 ммоль) в ТГФ (80 мл) в атмосфере азота при -78 °C каплями добавили раствор 1.6 M бутиллития в гексане (10 мл, 16 ммоль), и смесь перемешивали 45 мин при -78 °C. Затем каплями прибавили

раствор из (+/-)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)пропаннитрила (2.40 г, 13.4 ммоль, Пример 6A) в ТГФ (80 мл). Через 50 мин перемешивания при -78 °C смесь смешали с раствором из *трет*-бутил-бромацетата (2.3 мл, 16 ммоль) в ТГФ (10 мл) и перемешивали дополнительные 30 мин при -78 °C. Затем холодную ванну удалили, и смесь перемешивали дополнительные 2 ч при КТ. Смесь смешали с насыщенным раствором хлорида аммония и встряхнули. После добавления этилацетата фазы разделили, и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (120 г силикагеля Reveleris, поток 80 мл/мин, гептан/дихлорметан-градиент 1:0 → 0:1, продолжительность действия 38 мин). Получили две предварительно очищенные фракции продукта, которые дополнительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (40 g соотв. 80 г силикагеля Reveleris, поток 40 мл/мин соотв. 55 мл/мин, гептан/этилацетат-градиент 1:0 → 7: соотв. 31:0 → 6:4, продолжительность действия 32 мин соотв. 25 мин). Получили 486 мг (97% чистоты, 12% теор. вых., смотрите раздел Аналитика) первой партии и 890 мг (96% чистоты, 22% теор. вых.) второй партии указанного в заголовке соединения.

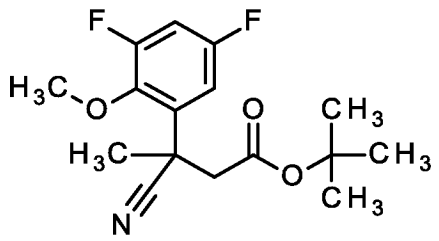
LC-MS (Метод 10): R_t = 2.27 мин; MS (ESpos): m/z = 294 $[M+1]^+$

GC-MS (Метод 13): R_t = 3.84 мин; MS (ESIpos): m/z = 293 $[M]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.24 (d, 1H), 7.05-6.93 (m 1H), 7.90-7.81 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.18 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

Пример 45A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)бутаноат *(рацемат)*



К раствору из диизопропиламина (1.8 мл, 13 ммоль) в ТГФ (25 мл) в атмосфере азота при -78 °C каплями добавили раствор 1.6 M бутиллития в гексане (7.6 мл, 12

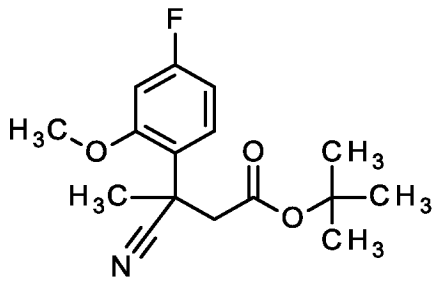
ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при -78 °C. Затем каплями прибавили раствор из (+/-)-2-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)пропаннитрила (1.99 г, 10.1 ммоль, Пример 7A) в ТГФ (10 мл). Через 30 мин перемешивания при -78 °C смесь смешали с раствором из *трет*-бутил-бромацетата (2.56 г, 13.1 ммоль) в ТГФ (25 мл) и перемешивали дополнительные 30 мин при -78 °C. Затем смесь смешали с насыщенным раствором хлорида аммония, встряхнули и довели до КТ. Путем добавления 1 М соляной кислоты pH водной фазы установили приблиз. 3. После добавления насыщенного раствора хлорида натрия смесь трижды экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (120 г силикагеля Reveleris, поток 40 мл/мин, растворитель дихлорметан). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.54 г (99% чистоты, 49% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 9): R_t = 2.26 мин; MS (ESpos): m/z = 312 $[M+1]^+$

GC-MS (Метод 13): R_t = 3.64 мин; MS (ESIpos): m/z = 311 $[M]^+$

Пример 46A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(4-фтор-2-метоксифенил)бутаноат *(рацемат)*



К раствору из диизопропиламина (3.7 мл, 27 ммоль) в ТГФ (50 мл) в атмосфере азота при -78 °C каплями добавили раствор 1.6 М бутиллития в гексане (16 мл, 25 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при -78 °C. Затем каплями прибавили раствор из (+/-)-2-(4-фтор-2-метоксифенил)пропаннитрила (3.77 г, 21.0 ммоль, Пример 8A) в ТГФ (20 мл). Через 30 мин перемешивания при -78 °C смесь смешали с раствором из *трет*-бутил-бромацетата (5.33 г, 27.3 ммоль) в ТГФ (50 мл) и перемешивали дополнительные 30 мин при -78 °C. Затем смесь смешали с водой, встряхнули и довели до КТ. Путем добавления 1 М соляной кислоты pH водной

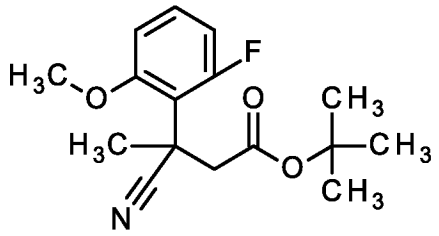
фазы установили приблиз. 3. После добавления насыщенного раствора хлорида натрия смесь трижды экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (220 г силикагеля, растворитель дихлорметан, поток 80 мл/мин). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 3.02 г (99% чистоты, 49% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

GC-MS (Метод 13): R_t = 3.81 мин; MS (ESIpos): m/z = 293 $[M]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.50-7.40 (m, 1H), 6.70-6.65 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.14 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

Пример 47A

(+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(2-фтор-6-метоксифенил)бутаноат *(рацемат)*



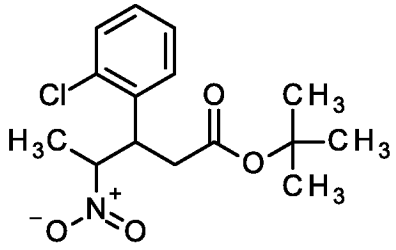
К раствору из (+/-)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пропаннитрила (578 мг, 3.22 ммоль, Пример 9A) в ТГФ (6.0 мл) в аргоне при -78 медленно при перемешивании добавили 2 М раствора из LDA в ТГФ (2.4 мл, 4.8 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (943 мг, 4.84 ммоль). Через 3 ч перемешивания при -78 °C смесь смешали с водой и этилацетатом (соответственно 50 мл), встряхнули и довели до КТ. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 809 мг (80% чистоты, 68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 294 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.39-7.30 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.85-6.74 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 1.76 (d, 3H), 1.27 (s, 9H).

Пример 48A

трет-бутил-3-(2-хлорфенил)-4-нитропентаноат *(Смесь диастереоизомеров)*



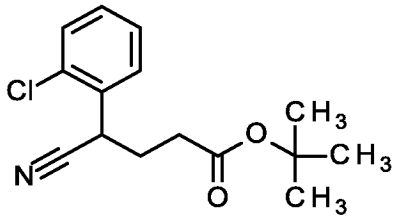
К раствору из *трет*-бутил-(2*E*)-3-(2-хлорфенил)акрилата (1.00 г, 4.19 ммоль, получаемому согласно *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2012**, *8*, 1747-1752) в нитроэтане (8.0 мл, 92 ммоль) прибавили 2-*трет*-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин (210 мкл, 1.0 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи с обратным холодильником. После охлаждения до КТ смесь отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 1.10 г (чистота приблиз. 90% согласно ^{1}H-NMR, 75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.153 (16.00), 1.180 (12.81), 1.266 (2.26), 1.283 (2.28), 1.302 (0.50), 1.308 (1.93), 1.504 (1.82), 1.520 (1.84), 2.030 (0.60), 2.644 (0.50), 2.656 (0.49), 2.720 (0.45), 2.745 (0.52), 2.751 (0.51), 2.766 (0.56), 2.771 (0.51), 2.798 (0.47), 7.290 (0.42), 7.294 (0.44), 7.309 (0.44), 7.314 (0.59), 7.328 (0.52), 7.333 (0.73), 7.338 (0.64), 7.344 (0.43), 7.358 (0.50), 7.362 (0.50), 7.410 (0.42), 7.414 (0.41), 7.480 (0.56), 7.483 (0.59), 7.492 (0.82), 7.498 (0.86), 7.502 (0.47), 7.511 (0.49), 7.516 (0.41).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.70-6.93 (m, 4H), 5.22-4.81 (m, 1H), 4.27-3.94 (m, 1H), 2.87-2.57 (m, 2H), 1.51 & 1.27 (2x d, 3H), 1.18 & 1.15 (2x d, 9H).

Пример 49A

(+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлорфенил)-4-цианбутаноат *(рацемат)*

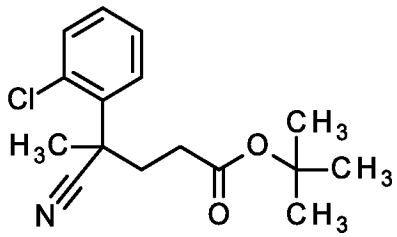


К раствору из (2-хлорфенил)ацетонитрила (5.00 г, 33.0 ммоль) в ТГФ (46 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (25 мл, 49 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили *трет*-бутил-3-бромпропаноат (8.28 г, 39.6 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 19). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 5.20 г (75% чистоты, 42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.22 мин; MS (ESIpos): m/z = 280 $[M+H]^+$

Пример 50A

(+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлорфенил)-4-цианпентаноат *(рацемат)*



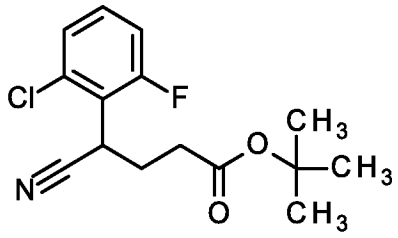
К раствору из 2-(2-хлорфенил)пропаннитрила (5.00 г, 30.2 ммоль, получаемому путем метилирования 2-(2-хлорфенил)ацетонитрила согласно WO2011/123419 A1, стр. 386-387) в ТГФ (42 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (23 мл, 45 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили *трет*-бутил-3-бромпропаноат (7.57 г,

36.2 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.21 г (81% чистоты, 20% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.27 мин; MS (ESIpos): m/z = 294 $[M+H]^+$

Пример 51A

(+/-)-*трет-бутил*-4-(2-хлор-6-фторфенил)-4-цианбутаноата *(рацемат)*

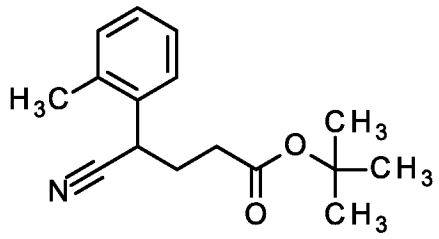


К раствору из (2-хлор-6-фторфенил)ацетонитрила (2.00 г, 11.8 ммоль) в ТГФ (15 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 М раствора из LDA в ТГФ (8.8 мл, 18 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили *трет*-бутил-3-бромпропаноат (2.2 мл, 14 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 6:4, Isolera One). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.45 г (100% чистоты, 41% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 298 $[M+H]^+$

Пример 52A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2-метилфенил)бутаноат *(рацемат)*

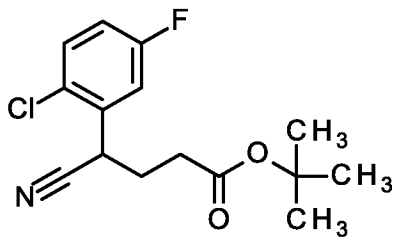


К раствору из (2-метилфенил)ацетонитрила (2.00 г, 15.2 ммоль) в ТГФ (17 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (11 мл, 23 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили *трет*-бутил-3-бромпропаноат (2.9 мл, 18 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 85:15, Isolera One). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 534 мг (98% чистоты, 13% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.17 мин; MS (ESIpos): m/z = 260 $[M+H]^+$

Пример 53A

(+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлор-5-фторфенил)-4-цианбутаноата *(рацемат)*

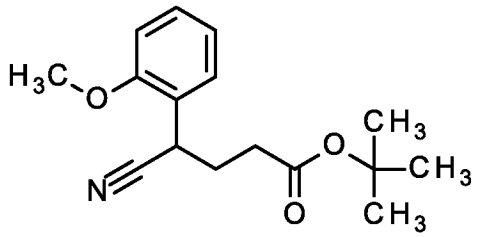


К раствору из (2-хлор-5-фторфенил)ацетонитрила (10.0 г, 59.0 ммоль) в ТГФ (75 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (44 мл, 88 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили *трет*-бутил-3-бромпропаноат (11 мл, 71 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (340 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 3:7, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 14.8 г (93% чистоты, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.22 мин; MS (ESIpos): m/z = 298 $[M+H]^+$

Пример 54A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2-метоксифенил)бутаноат *(рацемат)*



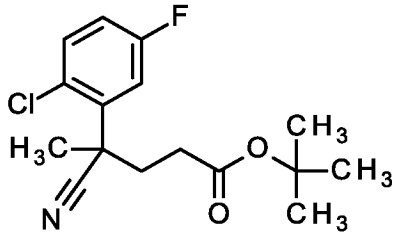
К раствору из (2-метоксифенил)ацетонитрила (2.00 г, 13.6 ммоль) в ТГФ (17 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (10 мл, 20 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили *трет*-бутил-3-бромпропаноат (2.6 мл, 16 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия, высушили над

сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 6:4, Isolera One). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 495 мг (98% чистоты, 13% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 276 $[M+H]^+$

Пример 55A

(+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлор-5-фторфенил)-4-цианпентаноат *(рацемат)*

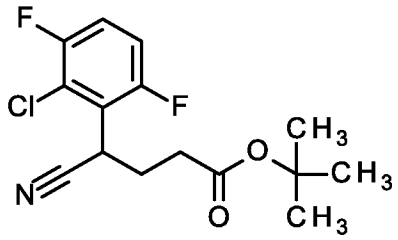


К раствору из (+/-)-2-(2-хлор-5-фторфенил)пропаннитрила (2.50 г, 13.6 ммоль, Пример 10A) в ТГФ (17 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (10 мл, 20 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили *трет*-бутил-3-бромпропаноат (2.6 мл, 16 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь медленно смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (340 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 3:7, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.20 г (75% чистоты, 21% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.29 мин; MS (ESIpos): m/z = 312 $[M+H]^+$

Пример 56A

(+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)-4-цианбутаноата *(рацемат)*



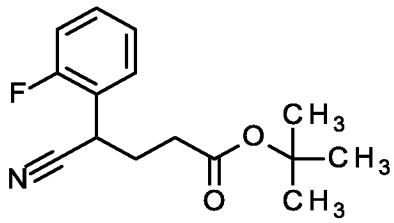
К раствору из (2-хлор-3,6-дифторфенил)ацетонитрила (3.84 г, 20.5 ммоль, Пример 11A) в ТГФ (15 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (12 мл, 25 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили раствор из *трет*-бутил-3-бромпропаноата (2.6 мл, 16 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь при приблиз. 0 °C медленно смешали с водой и этилацетатом (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (150 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 4.14 г (95% чистоты, 61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.17 мин; MS (ESIpos): m/z = 338 $[M+Na]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.58 (td, 1H), 7.45 (td, 1H), 4.68 (t, 1H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 57A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2-фторфенил)бутаноат *(рацемат)*

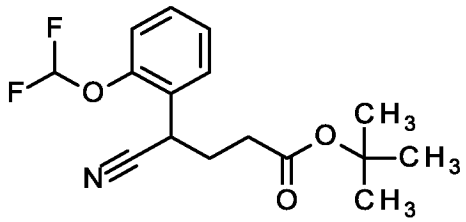


К раствору из (2-Фторфенил)ацетонитрила (5.00 г, 37.0 ммоль) в ТГФ (35 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (22 мл, 44 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили раствор из *трет*-бутил-3-бромпропаноата (7.0 мл, 44 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь при приблиз. 0 °C медленно смешали с водой и этилацетатом (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (150 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 4.22 г (69% чистоты, 29% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 264 $[M+H]^+$

Пример 58A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-[2-(дифторметокси)фенил]бутаноат *(рацемат)*



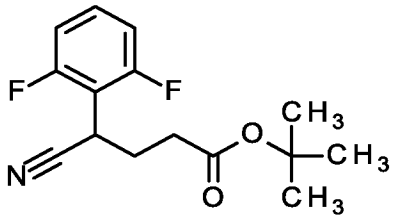
К раствору из [2-(дифторметокси)фенил]ацетонитрила (5.00 г, 27.3 ммоль) в ТГФ (25 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора

из LDA в ТГФ (16 мл, 33 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили раствор из *трет*-бутил-3-бромпропаноат (5.2 мл, 33 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь при приблиз. 0 °C медленно смешали с водой и этилацетатом (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (150 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 3.85 г (83% чистоты, 38% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 312 $[M+H]^+$

Пример 59A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2,6-дифторфенил)бутаноат *(рацемат)*



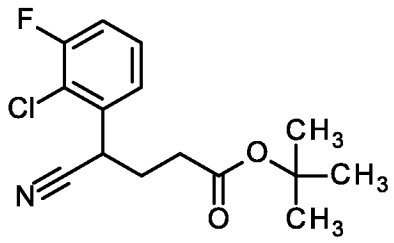
К раствору из (2,6-дифторфенил)ацетонитрила (5.00 г, 32.7 ммоль) в ТГФ (30 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (20 мл, 39 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили раствор из *трет*-бутил-3-бромпропаноат (6.2 мл, 39 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь при приблиз. 0 °C медленно смешали с водой и этилацетатом (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (100 мл).

Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (150 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 4.87 г (76% чистоты, 40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.06 мин; MS (ESIpos): m/z = 282 $[M+H]^+$

Пример 60A

(+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлор-3-фторфенил)-4-цианбутаноата *(рацемат)*



К раствору из (2-хлор-3-фторфенил)ацетонитрила (4.00 г, 23.6 ммоль, Пример 12A) в ТГФ (30 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (14 мл, 28 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили раствор из *трет*-бутил-3-бромпропаноат (4.5 мл, 28 ммоль) в ТГФ (20 мл). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь при приблиз. 0 °C медленно смешали с водой и этилацетатом (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (150 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 4.36 г (95% чистоты, 59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

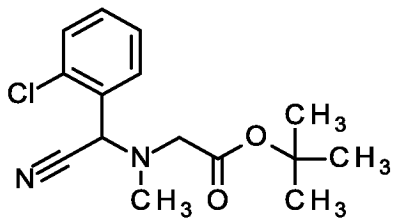
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.24 мин; MS (ESIpos): m/z = 298 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.007 (0.14), 1.174 (0.02), 1.222 (0.06), 1.342 (0.84), 1.346 (0.35), 1.382 (16.00), 1.429 (0.05), 1.539 (0.06), 1.987 (0.03), 2.071 (0.04), 2.090 (0.09), 2.106 (0.20), 2.125 (0.45), 2.142 (0.53), 2.162 (0.44), 2.182 (0.23), 2.196 (0.08), 2.217 (0.06), 2.252 (0.02), 2.302 (0.07), 2.317 (0.08), 2.343 (0.38), 2.358 (0.60), 2.362 (0.45), 2.376 (0.75), 2.395 (0.29), 2.417 (0.12), 2.436 (0.04), 2.669 (0.03), 2.709 (0.02), 3.730 (0.02), 4.174 (0.10), 4.566 (0.34), 4.586 (0.43), 4.603 (0.33), 7.426 (0.24), 7.431 (0.29), 7.444 (0.48), 7.449 (0.60), 7.460 (0.54), 7.466 (0.30), 7.476 (0.47), 7.482 (0.52), 7.491 (0.55), 7.508 (0.28), 7.529 (0.09).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.55-7.40 (m, 3H), 4.59 (dd, 1H), 2.45-2.29 (m, 2H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

Пример 61A

(+/-)-*трет*-бутил-*N*-[(2-хлорфенил)(циан)метил]-*N*-метилглицинат *(рацемат)*

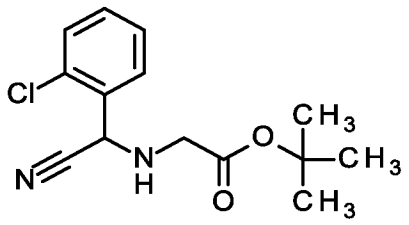


Раствор из *трет*-бутил-*N*-метилглицинат-гидрохлорида (1.03 г, 7.11 ммоль) в этилацетате (10 мл) смешали с насыщенным раствором карбоната натрия и встряхнули. После разделения фаз органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток растворили в дихлорметане (50 мл) и каплями смешали с 2-хлорбензальдегидом (1.00 г, 7.11 ммоль) при КТ. Через 15 мин перемешивания при КТ каплями прибавили триметилсиланкарбонитрил (706 мг, 7.11 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток адсорбировали в этилацетате и промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили, отфильтрали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.47 г (90% чистоты, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 295 $[M+H]^+$

Пример 62A

(+/-)-*трет*-бутил-*N*-[(2-хлорфенил)(циан)метил]глицинат *(рацемат)*

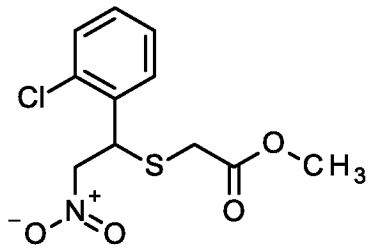


К раствору из *трет*-бутилглицината (933 мг, 7.11 ммоль) в дихлорметане (50 мл) каплями добавили 2-хлорбензальдегид (1.00 г, 7.11 ммоль) при КТ. Через 15 мин перемешивания при КТ каплями прибавили триметилсиланкарбонитрил (706 мг, 7.11 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток адсорбировали в этилацетате и промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили, отфильтрали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.47 г (чистота 33%, 24 % теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 225 $[M-C_4H_8+H]^+$

Пример 63A

(+/-)-метил-{[1-(2-хлорфенил)-2-нитроэтил]сульфанил}ацетат *(рацемат)*



Раствор из 1-хлор-2-[(*E*)-2-нитровинил]бензола (1.00 г, 5.45 ммоль) в дихлорметане (50 мл) в аргоне при -30 °C каплями смешали с раствором из метил-сульфанилацетата (578 мг, 5.45 ммоль) в дихлорметане (25 мл), и смесь перемешивали 2 ч при -30 °C и 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток

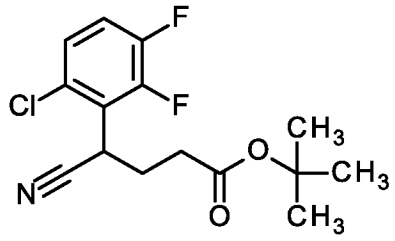
высушили в вакууме. Получили 1.52 г (100% чистоты, 97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 307

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.62-7.59 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 5.35 (dd, 1H), 5.29 (dd, 1H), 5.13 (dd, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.59 (d, 1H), 3.43 (d, 1H).

Пример 64A

(+/-)-*трет*-бутил-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)-4-цианбутаноата *(рацемат)*



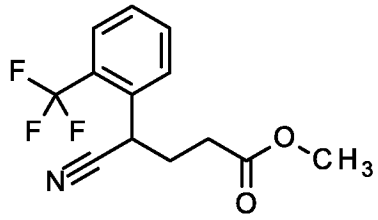
К раствору из (6-хлор-2,3-дифторфенил)ацетонитрила (2.23 г, 11.9 ммоль, с неисправленной чистотой, Пример 13A) в ТГФ (15 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (7.1 мл, 14 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили раствор из *трет*-бутил-3-бромпропаноат (4.5 мл, 28 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь при приблиз. 0 °C медленно смешали с водой (50 мл) и этилацетатом (100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (80 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.29 г (83% чистоты, 51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.17 мин; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.73-7.53 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 1H), 4.68 (t, 1H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 65A

(+/-)-метил-4-циан-4-[2-(трифторметил)фенил]бутаноат *(рацемат)*



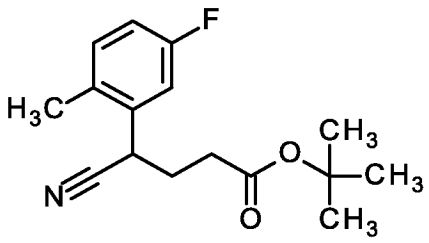
К раствору из [2-(трифторметил)фенил]ацетонитрила (5.00 г, 27.0 ммоль) в ТГФ (15 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (16 мл, 32 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили раствор из метил-3-бромпропаноат (5.41 г, 32.4 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь при приблиз. 0 °C медленно смешали с водой и этилацетатом (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (150 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 4.97 г (98% чистоты, 66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.82 min

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.92-7.75 (m, 3H), 7.67-7.56 (m, 1H), 4.39 (dd, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.57-2.43 (m, 2H, частично скрыт), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H).

Пример 66A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(5-фтор-2-метилфенил)бутаноат *(рацемат)*



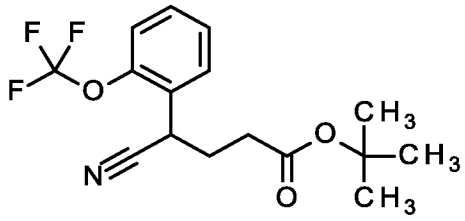
К раствору из (5-фтор-2-метилфенил)ацетонитрила (4.00 г, 26.8 ммоль) в ТГФ (30 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (16 мл, 32 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили раствор из *трет*-бутил-3-бромпропаноат (5.1 мл, 32 ммоль) в ТГФ (20 мл). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь при приблиз. 0 °C медленно смешали с водой и этилацетатом (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (150 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 4.94 г (100% чистоты, 66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.18 мин; MS (ESIpos): m/z = 278 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.29 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.11 (td, 1H), 4.34 (dd, 1H), 2.42-2.34 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

Пример 67A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-[2-(трифторметокси)фенил]бутаноат *(рацемат)*

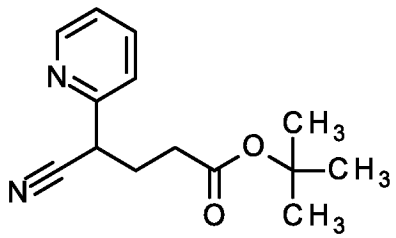


К раствору из [2-(трифторметокси)фенил]ацетонитрила (5.00 г, 24.9 ммоль) в ТГФ (65 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (15 мл, 30 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили раствор из *трет*-бутил-3-бромпропаноат (4.7 мл, 30 ммоль) в ТГФ (45 мл). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь при приблиз. 0 °C медленно смешали с водой и этилацетатом (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (150 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 3.13 г (80% чистоты, 31% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.27 мин; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

Пример 68A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(пиридин-2-ил)бутаноат *(рацемат)*



Исходная смесь A: пиридин-2-илацетонитрил (27 мг, 229 мкмоль), *трет*-бутил-акрилат (50 мкл, 340 мкмоль) и карбонат калия (63 мг, 457 мкмоль) адсорбировали

в ДМФ (0.3 мл) и 1 ч нагревали в микроволновой печи (100 °C). Реакционную смесь сконцентрировали в вакууме. ЖХ-МС спектр сырого продукта показал до приблиз. 10% (УФ) продукта с желаемой массой.

Исходная смесь B: пиридин-2-илацетонитрил (988 мг, 8.36 ммоль) адсорбировали в ДМФ (10 мл) и медленно смешали с гидридом натрия (401 мг, 60% чистоты, 10.0 ммоль) (образование газа). Через 10 мин при КТ медленно добавили *трет*-бутил-акрилат (1.2 мл, 8.4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 3 ч при КТ. Реакционную смесь добавили на воду, экстрагировали дихлорметаном, высушили (сульфат натрия) и сконцентрировали. ЖХ-МС спектр сырого продукта показал до приблиз. 8% (УФ) продукта с желаемой массой.

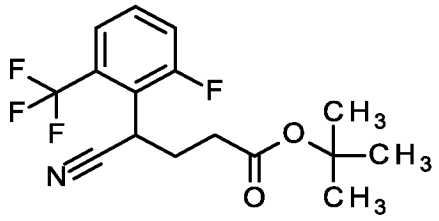
Исходная смесь C: в негретой колбе предоставили тетрагидрофуран (10 мл) в атмосфере азота, добавили пиридин-2-илацетонитрил (1.09 г, 9.23 ммоль) и при -78 °C медленно каплями прибавили 2 M раствора LDA в ТГФ (6.9 мл, 14 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали 10 мин при -78 °C и 20 мин при 0 °C и затем охладили далее до -78 °C. Затем медленно каплями прибавили *трет*-бутил-3-бромпропаноат (2.32 г, 11.1 ммоль) и после полного добавления дополнительно перемешивали1 ч при -78 °C. охлаждающую ванну удалили, и реакционную смесь дополнительно перемешивали 20 ч и при этом нагрели до КТ. Смесь добавили на воду, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили (сульфат натрия) и сконцентрировали. ЖХ-МС спектр сырого продукта показал до приблиз. 17% (УФ) продукта с желаемой массой.

Объединенные сырые продукты из исходной смеси A, исходной смеси B и исходной смеси C очистили путем хроматографии (Biotage Isolera Four, LiChroprep RP-18 (40-63 мкм); градиент 5% → 45% ацетонитрила в 0.1 % водного раствора аммиака). Получили 799 мг (48% чистоты, 9% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 6): R_t = 1.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 247 $[M+H]^+$

Пример 69A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]бутаноат *(рацемат)*



Реакцию проводили в аргоне. Для получения раствора LDA раствор диизопропиламина (6.2 мл, 44 ммоль) в ТГФ (27 мл) при -15 °C медленно смешали с бутиллитием (раствор 1.6 M в гексане, 27 мл, 43 ммоль), и смесь дополнительно перемешивали 10 мин при 0 °C. Этот раствор медленно каплями добавили к охлажденному до -78 °C раствору [2-фтор-6-(трифторметил)фенил]ацетонитрила (8.01 г, 98% чистоты, 38.7 ммоль, CAS-RN 179946-34-0, коммерчески доступный) в 74 мЛ ТГФ. После полного добавления холодную ванну удалили, смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно каплями добавили раствор *трет*-бутил-3-бромпропаноат (8.0 мл, 97% чистоты, 46 ммоль) в 27 мЛ ТГФ, и смесь дополнительно перемешивали 1 ч при -78°C. Охлаждающую ванну удалили, и реакционную смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи при КТ. Для переработки добавили раствор хлорида аммония (10% в воде, 300 мл), смесь энергично перемешали 5 мин и затем дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы последовательно промыли каждую дважды 1 M соляной кислоты, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия, затем высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали в вакууме. Остаток растворили в смеси из циклогексана, небольшого количества этилацетата и дихлорметана и очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиент циклогексан / этилацетат 100:0 - 70:30). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме и затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 27). Содержащие продукт фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 4.52 г (100% чистоты, 35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

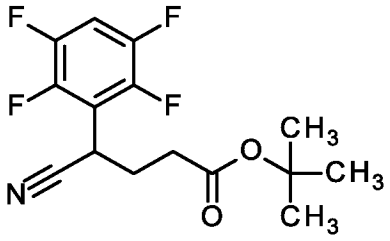
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.23 мин; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.219 (0.06), 1.379 (16.00), 1.536 (0.07), 2.073 (0.16), 2.091 (0.22), 2.107 (0.28), 2.125 (0.26), 2.144 (0.10), 2.213 (0.07), 2.231 (0.19), 2.250 (0.22), 2.267 (0.18), 2.285 (0.13), 2.302 (0.08), 2.327 (0.07), 2.365 (0.07), 2.384

(0.36), 2.393 (0.38), 2.402 (0.59), 2.410 (0.56), 2.420 (0.29), 2.428 (0.27), 2.452 (0.06), 2.669 (0.06), 4.373 (0.20), 4.390 (0.39), 4.407 (0.19), 7.698 (0.31), 7.711 (1.11), 7.722 (0.54), 7.748 (0.35), 7.766 (0.11).

Пример 70A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2,3,5,6-тетрафторфенил)бутаноат *(рацемат)*



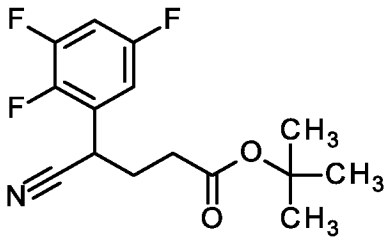
Реакцию проводили в аргоне. Для получения раствора LDA раствор диизопропиламина (2.1 мл, 15 ммоль) в ТГФ (9 мл) при -15 °C медленно смешали с бутиллитием (раствор 1.6 M в гексане, 9 мл, 14 ммоль), и смесь дополнительно перемешивали 10 мин при 0 °C. Этот раствор медленно каплями добавили к охлажденному до -78 °C раствору (2,3,5,6-тетрафторфенил)ацетонитрила (2.47 г, 13.1 ммоль, Пример 14A) в ТГФ (25 мл). После полного добавления холодную ванну удалили, смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно каплями добавили раствор *трет*-бутил-3-бромпропаноата (2.5 мл, 16 ммоль) в ТГФ (9 мл), и смесь дополнительно перемешивали 1 ч при -78 °C. Охлаждающую ванну удалили, и реакционную смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи при КТ. Для переработки добавили раствор хлорида аммония (10% в 100 мл воды), смесь энергично перемешали 5 мин и затем дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы последовательно каждую промыли дважды 1 M соляной кислоты, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия, затем высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Isolera, 50 г Ultra Snap Säule, циклогексан / этилацетат градиент). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 3.43 г (100% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.211 (0.06), 1.347 (1.57), 1.370 (16.00), 1.397 (0.08), 1.527 (0.06), 2.058 (0.05), 2.076 (0.15), 2.095 (0.19), 2.111 (0.29), 2.129 (0.28), 2.148 (0.11), 2.167 (0.08), 2.185 (0.27), 2.202 (0.33), 2.220 (0.25), 2.236 (0.15), 2.254 (0.08), 2.283 (0.02), 2.311 (0.06), 2.356 (0.68), 2.374 (1.21), 2.392 (0.47), 2.419 (0.03), 2.444 (0.04), 2.669 (0.03), 2.709 (0.03), 4.612 (0.25), 4.631 (0.50), 4.650 (0.24), 7.944 (0.06), 7.963 (0.13), 7.970 (0.14), 7.989 (0.27), 8.009 (0.15), 8.016 (0.15), 8.035 (0.08).

Пример 71A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2,3,5-трифторфенил)бутаноат *(рацемат)*



К раствору (2,3,5-трифторфенил)ацетонитрила (2.50 г, 97% чистоты, 14.2 ммоль, CAS-RN 243666-14-0, коммерчески доступный) в ТГФ (15 мл) в аргоне при -78 °C медленно добавили при перемешивании раствор LDA (2 M в ТГФ, 7.8 мл, 16 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили раствор *трет*-бутил-3-бромпропаноата (3.36 г, 97% чистоты, 15.6 ммоль) в 5 мЛ ТГФ. Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь медленно этилацетатом и водой (соответственно 100 мл) смешали. Фазы разделили. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (Biotage 100 г Kieselgel-Kartusche, циклогексан / этилацетат градиент 97:3 - 90:10). Получили две фракции, которые отдельно сконцентрировали в вакууме. После сушки в вакууме из второй фракции получили 600 мг (100% чистоты, 14% теор. вых.) первой партии указанного в заголовке соединения. Загрязненную первую фракцию дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.30 г (100% чистоты,

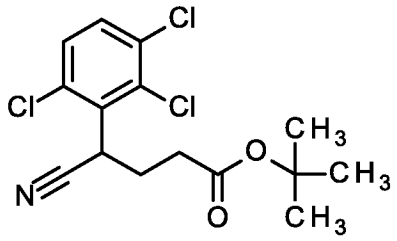
31% теор. вых., см. раздел Аналитика) второй партии указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.15 мин; MS (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.220 (0.06), 1.379 (16.00), 1.536 (0.06), 2.051 (0.05), 2.070 (0.16), 2.088 (0.22), 2.104 (0.34), 2.122 (0.34), 2.141 (0.15), 2.165 (0.26), 2.182 (0.30), 2.200 (0.23), 2.216 (0.13), 2.235 (0.08), 2.329 (0.77), 2.348 (1.15), 2.366 (0.40), 2.671 (0.02), 2.711 (0.02), 4.489 (0.33), 4.508 (0.61), 4.526 (0.31), 7.253 (0.16), 7.259 (0.21), 7.267 (0.22), 7.272 (0.21), 7.281 (0.22), 7.287 (0.16), 7.293 (0.11), 7.576 (0.08), 7.583 (0.09), 7.592 (0.10), 7.599 (0.16), 7.603 (0.16), 7.612 (0.15), 7.620 (0.16), 7.625 (0.16), 7.632 (0.10), 7.639 (0.09), 7.647 (0.09).

Пример 72A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2,3,6-трихлорфенил)бутаноат *(рацемат)*



Реакцию проводили в аргоне. Для получения раствора LDA раствор диизопропиламина (7.1 мл, 51 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -15 °C медленно смешали с бутиллитием (раствор 1.6 M в гексане, 30 мл, 48 ммоль), и смесь дополнительно перемешивали 10 мин при 0 °C. Этот раствор медленно каплями добавили к охлажденному до -78 °C раствору (2,3,6-трихлорфенил)ацетонитрила (10.0 г, 97% чистоты, 44.0 ммоль, CAS-RN 3215-65-4, коммерчески доступный) в ТГФ (84 мл). После полного добавления холодную ванну удалили, смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно каплями добавили раствор *трет*-бутил-3-бромпропаноат (9.1 мл, 97% чистоты, 53 ммоль) в ТГФ (30 мл), и смесь дополнительно перемешивали 1 ч при -78 °C. Охлаждающую ванну удалили, и реакционную смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи при КТ. Для переработки добавили раствор хлорида аммония (10% в 300 мл воды), смесь 5 мин энергично перемешали и затем дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы последовательно каждую дважды промыли 1 M соляной кислоты, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида

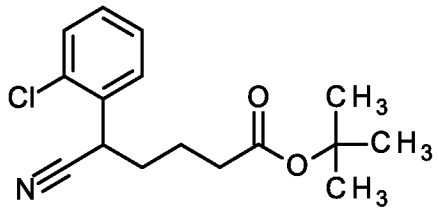
натрия и затем высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 27). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 10.2 г (95% чистоты, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.41 мин; MS (ESIpos): m/z = 348 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.382 (16.00), 1.997 (0.45), 2.316 (0.42), 2.367 (0.45), 2.381 (0.71), 2.403 (0.63), 3.322 (0.80), 5.002 (0.48), 7.620 (0.69), 7.637 (0.90), 7.746 (0.92), 7.763 (0.70).

Пример 73A

(+/-)-*трет*-бутил-5-(2-хлорфенил)-5-цианпентаноат *(рацемат)*



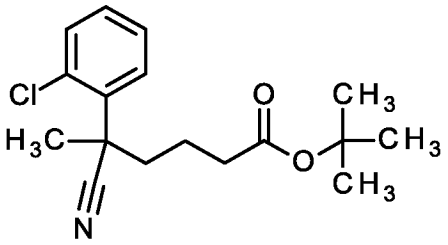
К раствору из (2-хлорфенил)ацетонитрила (2.12 г, 14.0 ммоль) в ТГФ (20 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (8.4 мл, 17 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили раствор из *трет*-бутил-4-бромбутаноат (3.75 г, 16.8 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь при приблиз. 0 °C медленно смешали с водой и этилацетатом (соответственно 70 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу один раз этилацетатом (70 мл) экстрагировали. Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (150 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.70 г (96% чистоты, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.31 мин; MS (ESIpos): m/z = 294 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.62-7.50 (m, 2H), 7.49-7.37 (m, 2H), 4.49 (dd, 1H), 2.28 (td, 2H), 1.99-1.78 (m, 2H), 1.72-1.51 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

Пример 74A

(+/-)-*трет-бутил*-5-(2-хлорфенил)-5-циангексаноат *(рацемат)*



К раствору из 2-(2-хлорфенил)пропаннитрила (2.32 г, 14.0 ммоль, CAS-RN 75920-46-6, коммерчески доступный) в ТГФ (20 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (11 мл, 21 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили раствор из *трет*-бутил-4-бромбутаноат (3.75 г, 16.8 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь при приблиз. 0 °C медленно смешали с водой и этилацетатом (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (150 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.47 г (98% чистоты, 56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.34 мин; MS (ESIpos): m/z = 308 $[M+H]^+$

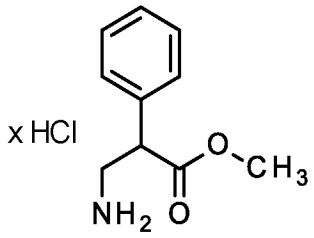
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.217 (0.06), 1.377 (16.00), 1.429 (0.19), 1.454 (0.11), 1.476 (0.30), 1.494 (0.46), 1.514 (0.33), 1.533 (0.21), 1.808 (3.89), 1.939 (0.15), 1.960 (0.23), 1.973 (0.21), 1.982 (0.16), 1.989 (0.18), 2.000 (0.20), 2.015 (0.16), 2.212

(0.19), 2.227 (0.84), 2.244 (1.47), 2.254 (0.27), 2.262 (0.65), 2.288 (0.13), 7.392 (0.13), 7.405 (0.36), 7.410 (0.45), 7.414 (0.39), 7.421 (0.91), 7.429 (0.53), 7.433 (0.48), 7.438 (0.49), 7.451 (0.17), 7.528 (0.54), 7.534 (0.41), 7.547 (0.27), 7.552 (0.40), 7.564 (0.52), 7.569 (0.34), 7.582 (0.35), 7.588 (0.37).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.61-7.51 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 2H), 2.31-2.18 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

Пример 75A

(+/-)-метил-3-амино-2-фенилпропаноат-гидрохлорид *(рацемат)*



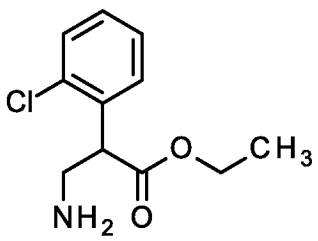
К суспензии из (+/-)-3-амино-2-фенилпропионовой кислоты (700 мг, 4.24 ммоль) в метаноле (10 мл) при КТ медленно каплями добавили оксалилхлорид (740 мкл, 8.5 ммоль), и смесь перемешивали 5 дней при КТ. Затем смесь сконцентрировали. Остаток несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Затем остаток высушили в вакууме. Получили 933 мг (95% чистоты, 97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 0.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 180 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.20 (br. s, 3H), 7.63-7.10 (m, 5H), 4.11 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.46 (dd, 1H), 3.07 (dd, 1H).

Пример 76A

(+/-)-этил-3-амино-2-(2-хлорфенил)пропаноат *(рацемат)*



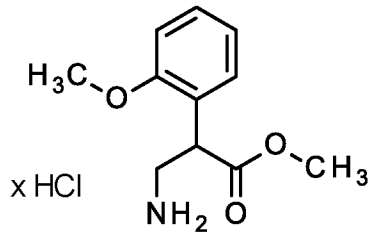
Раствор из (+/-)-этил-(2-хлорфенил)(циан)ацетата (8.60 г, 38.5 ммоль, Пример 15A) в этаноле (140 мл) смешали с никелем Ренея (1.13 г, 19.2 ммоль) и 20 ч гидрировали при 3 бар. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, промыли этанолом и маточный раствор сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (200 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, дихлорметан/метанол 40:1). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 869 мг (87% чистоты, 9% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 228 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.50-7.44 (m, 1H), 7.43-7.26 (m, 3H), 4.15-4.03 (m, 3H), 3.10 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 1.54 (br. s, 2H), 1.14 (t, 3H).

Пример 77A

(+/-)-метил-3-амино-2-(2-метоксифенил)пропаноат-гидрохлорид *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-3-амино-2-(2-метоксифенил)пропионовой кислоты-гидрохлорида (1.39 г, 6.00 ммоль, CAS-RN 91012-74-7, коммерчески доступный) в метаноле (14 мл, 350 ммоль) при охлаждении лед-ацетон-ванной медленно каплями добавили оксалилхлорид (1.0 мл, 12 ммоль), и смесь перемешивали 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали. Остаток несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Затем остаток высушили в вакууме. Получили 1.83 г (89% чистоты, „>100% теор. вых.“, содержащий растворитель) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 0.94 мин; MS (ESIpos): m/z = 210 $[M+H]^+$

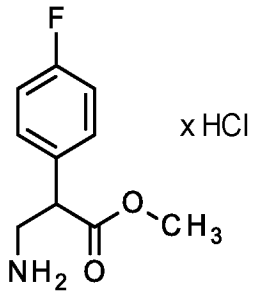
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.373 (1.52), 3.394 (1.49), 3.425 (1.14), 3.716 (5.40), 3.766 (1.44), 3.780 (16.00), 3.805 (5.37), 6.936 (0.77), 6.939 (0.84), 6.955 (1.68), 6.958 (1.78), 6.974 (0.96), 6.976 (0.99), 7.042 (1.55), 7.063 (1.84), 7.182 (1.39), 7.187

(1.54), 7.201 (1.21), 7.205 (1.25), 7.306 (0.96), 7.311 (0.89), 7.325 (1.25), 7.345 (0.73), 7.350 (0.64), 8.079 (0.97).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.08 (br. s, 2H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H, скрытый), 3.02-2.93 (m, 1H).

Пример 78A

(+/-)-метил-3-амино-2-(4-фторфенил)пропаноат-гидрохлорид *(рацемат)*



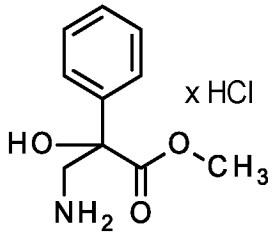
К раствору из (+/-)-3-амино-2-(4-фторфенил)пропионовой кислоты-гидрохлорида (500 мг, 2.28 ммоль, CAS-Nr. 15032-53-8) в метаноле (5.4 мл, 130 ммоль) при охлаждении лед-ацетон-ванной медленно каплями добавили оксалилхлорид (400 мкл, 4.6 ммоль), и смесь перемешивали 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали. Остаток несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Затем остаток высушили в вакууме. Получили 570 мг (100% чистоты, „>100% теор. вых.“, содержащий растворитель) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 0.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 198 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.428 (0.95), 3.449 (0.95), 3.639 (16.00), 3.680 (1.34), 7.204 (1.44), 7.226 (3.36), 7.248 (1.99), 7.342 (2.08), 7.348 (0.90), 7.355 (2.25), 7.364 (1.75), 7.377 (1.52), 8.125 (1.09).

Пример 79A

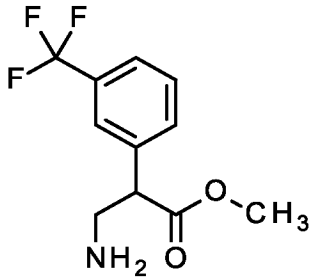
(+/-)-метил-3-амино-2-гидрокси-2-фенилпропаноат-гидрохлорид *(рацемат)*



Через суспензию из (+/-)-3-амино-2-гидрокси-2-фенилпропионовой кислоты (4.0 г, 22.10 ммоль, получаемой согласно *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1961**, *639*, 166-180) в метаноле (600 мл) 15 мин пропускали хлорводород. При этом суспензия переходила в раствор. Затем реакционную смесь перемешивали 2.5 ч с обратным холодильником. После охлаждения до КТ смесь сконцентрировали, и остаток перемешивали в *трет*-бутилметиловом эфире. Имеющееся твердое вещество отфильтровали и высушили в вакууме. Получили 2.81 г (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

Пример 80A

(+/-)-этил-3-амино-2-[3-(трифторметил)фенил]пропаноат *(рацемат)*

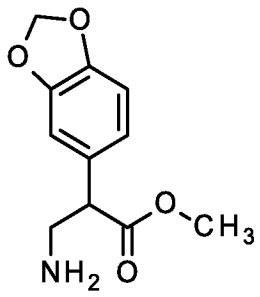


Раствор из (+/-)-этил-циан[3-(трифторметил)фенил]ацетата (1.26 г, 4.90 ммоль, получаемый согласно US4909830, **1990** и *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, *27*, 6025-6029) в *трет*-бутаноле (20 мл) смешали с никелем Ренея (288 мг, 4.90 ммоль) и два дня гидрировали при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, маточный раствор сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 63 мг (100% чистоты, 5% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.43 мин; MS (ESIpos): m/z = 262 $[M+H]^+$

Пример 81A

(+/-)-этил-3-амино-2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)пропаноат *(рацемат)*

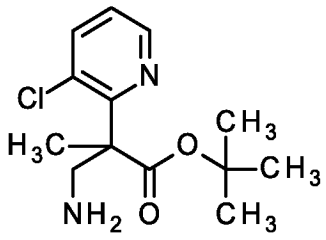


Раствор из (+/-)-этил-1,3-бензодиоксол-5-ил(циан)ацетата (750 мг, 3.22 ммоль, получаемый согласно *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2015**, 11, 875-883) в *трет*-бутаноле (13 мл) смешали с никелем Ренея (189 мг, 3.22 ммоль) и два дня гидрировали при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, маточный раствор сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 150 мг (100% чистоты, 20% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 0.71 мин; MS (ESIpos): m/z = 238 $[M+H]^+$

Пример 82A

(+/-)-*трет*-бутил-3-амино-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропаноат *(рацемат)*

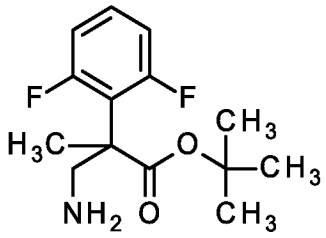


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2-цианпропаноата (900 мг, с неисправленной чистотой, „3.37 ммоль“, Пример 16A) в *трет*-бутаноле (20 мл) смешали с никелем Ренея (198 мг, 3.37 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Остаток высушили в вакууме и затем очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 255 мг (100% чистоты, 28% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 271 $[M+H]^+$

Пример 83A

(+/-)-*трет*-бутил-3-амино-2-(2,6-дифторфенил)-2-метилпропаноат *(рацемат)*



Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-2-циан-2-(2,6-дифторфенил)пропаноата (6.80 г, 79% чистоты, 20.1 ммоль, Пример 17A) в *трет*-бутаноле (22 мл) смешали с никелем Ренея (1.03 г, 17.5 ммоль) и гидрировали три дня при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Остаток адсорбировали в этилацетате и дважды экстрагировали 1 М соляной кислоты. Объединенные водные фазы с помощью 20%-ного раствора едкого натра сделали щелочными и после этого дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.40 г (99% чистоты, 25% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

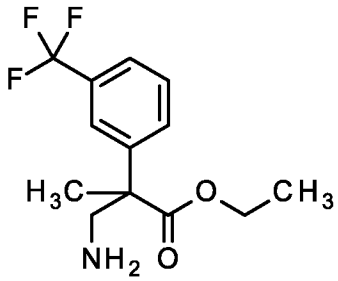
LC-MS (Метод 2): R_t = 0.57 мин; MS (ESIpos): m/z = 216 $[M-^tBu+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.368 (16.00), 1.497 (1.28), 1.502 (2.25), 1.508 (1.24), 2.990 (0.85), 2.998 (0.74), 7.005 (0.55), 7.026 (0.72), 7.031 (0.61), 7.052 (0.67), 7.332 (0.44).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.39-7.28 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 2H), 1.50 (t, 3H), 1.37 (s, 9H).

Пример 84A

(+/-)-этил-3-амино-2-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пропаноат *(рацемат)*

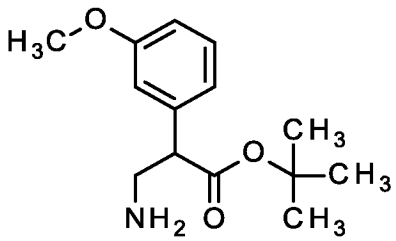


Раствор из (+/-)-этил-2-циан-2-[3-(трифторметил)фенил]пропаноата (1.80 г, 6.64 ммоль, получаемого согласно WO 2016/94260 A1, стр. 82, по аналогии с получением (+/-)-этил-2-циан-2-(4-фторофенил)пропаноата) в *трет*-бутаноле (39 мл) смешали с никелем Ренея (390 мг, 6.64 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, маточный раствор сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 615 мг (96% чистоты, 32% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.55 мин; MS (ESIpos): m/z = 276 $[M+H]^+$

Пример 85A

(+/-)-*трет*-бутил-3-амино-2-(3-метоксифенил)пропаноат *(рацемат)*



Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-циан(3-метоксифенил)ацетата (4.00 г, 16.2 ммоль, Пример 18A) в *трет*-бутаноле (75 мл) смешали с никелем Ренея (1.00 г, 17.03 ммоль) и гидрировали 5 дней при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, маточный раствор сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Остаток затем адсорбировали в этилацетате и экстрагировали 1 М соляной кислоты. Затем водную фазу с помощью концентрированного раствора едкого натра сделали щелочной и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия,

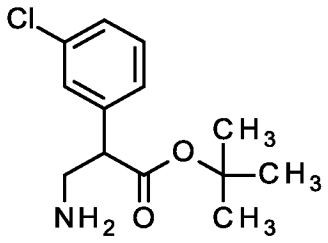
отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 750 мг (89% чистоты, 16% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.59 мин; MS (ESIpos): m/z = 252 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.24 (t, 1H), 6.86-6.76 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.48 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 86A

(+/-)-*трет*-бутил-3-амино-2-(3-хлорфенил)пропаноат *(рацемат)*



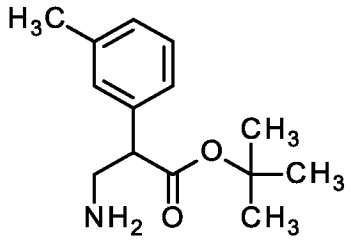
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-(3-хлорфенил)(циан)ацетата (5.50 г, „21.9 ммоль“, с неисправленной чистотой, Пример 19A) в *трет*-бутаноле (95 мл) смешали с никелем Ренея (1.28 г, 21.9 ммоль) и гидрировали 5 дней при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, маточный раствор сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Остаток затем адсорбировали в этилацетате (50 мл) и экстрагировали 1 М соляной кислоты (80 мл). Затем водную фазу с помощью концентрированного раствора едкого натра сделали щелочной и экстрагировали этилацетатом (70 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 500 мг (95% чистоты, „9%“ теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 200 $[M-^tBu+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.42-7.29 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 1H), 3.60 (t, 1H), 3.08 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 87A

(+/-)-*трет*-бутил-3-амино-2-(3-метилфенил)пропаноат *(рацемат)*



Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-циан(3-метилфенил)ацетата (3.20 г, 13.8 ммоль, Пример 20A) в *трет*-бутаноле (60 мл) смешали с никелем Ренея (812 мг, 13.8 ммоль) и гидрировали 5 дней при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, маточный раствор сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Остаток затем адсорбировали в этилацетате (50 мл) и экстрагировали 1 M соляной кислоты (80 мл). Затем водную фазу с помощью концентрированного раствора едкого натра сделали щелочной и экстрагировали этилацетатом (70 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 700 мг (90% чистоты, 19% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

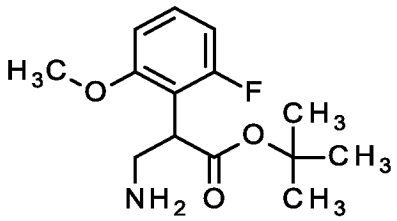
LC-MS (Метод 2): R_t = 0.63 мин; MS (ESIpos): m/z = 236 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.366 (16.00), 1.384 (0.46), 1.399 (0.45), 2.282 (4.17), 3.451 (0.41), 7.019 (0.47), 7.049 (1.41), 7.068 (0.54), 7.185 (0.44), 7.203 (0.64).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.25-7.15 (m, 1H), 7.09-6.99 (m, 3H), 3.45 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.71 (dd, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

Пример 88A

(+/-)-*трет*-бутил-3-амино-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пропаноат *(рацемат)*



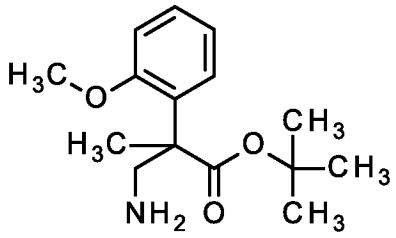
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-циан(2-фтор-6-метоксифенил)ацетата (1.04 г, 62% чистоты, 2.43 ммоль, Пример 21A) в уксусной кислоте (10 мл) смешали с палладием на угле (26 мг, 10% чистоты, 24.3 мкмоль) и гидрировали 24 ч при

нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель и дважды промыли уксусной кислотой (соответственно 2 мл). Фильтрат разбавили водой (100 мл) и экстрагировали дважды этилацетатом (соответственно 50 мл). Затем pH водной фазы с помощью раствора едкого натра установили до 8 и экстрагировали дважды этилацетатом (соответственно 100 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 222 мг (71% чистоты, 24% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 0.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 270 $[M+H]^+$

Пример 89A

(+/-)-*трет*-бутил-3-амино-2-(2-метоксифенил)-2-метилпропаноат *(рацемат)*

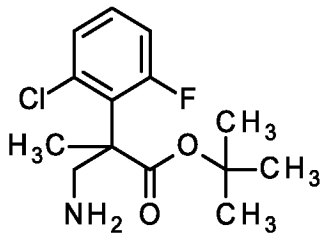


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-2-циан-2-(2-метоксифенил)пропаноата (1.30 г, 4.97 ммоль, Пример 22A) в *трет*-бутаноле (25 мл) смешали с никелем Ренея (292 мг, 4.97 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Остаток высушили в вакууме. Получили 1.31 г (70% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 266 $[M+H]^+$

Пример 90A

(+/-)-*трет*-бутил-3-амино-2-(2-хлор-6-фторфенил)-2-метилпропаноат *(рацемат)*

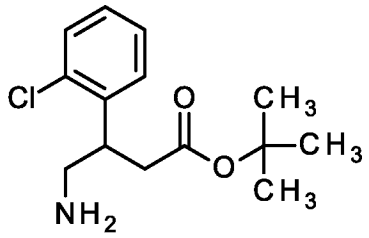


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-2-(2-хлор-6-фторфенил)-2-цианпропаноата (1.30 г, 4.58 ммоль, Пример 23A) в *трет*-бутаноле (26 мл) смешали с никелем Ренея (269 мг, 4.58 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Остаток высушили в вакууме. Получили 1.25 г (70% чистоты, 67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

Пример 91A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-хлорфенил)бутаноат *(рацемат)*



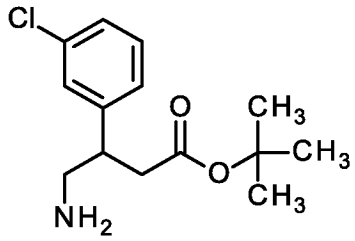
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-(2-хлорфенил)-3-цианпропаноата (100 мг, 376 мкмоль, Пример 24A) в *трет*-бутаноле (10 мл) смешали с никелем Ренея (22 мг, 376 мкмоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Получили 87 мг (чистота 100%, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 0.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 270 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.200 (16.00), 1.212 (0.81), 2.683 (0.47), 2.708 (0.49), 2.811 (0.49), 2.825 (0.51), 3.053 (0.47), 7.305 (0.48), 7.308 (0.50), 7.365 (0.52), 7.460 (1.19), 7.480 (0.88), 7.483 (0.77), 7.939 (0.44).

Пример 92A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(3-хлорфенил)бутаноат *(рацемат)*

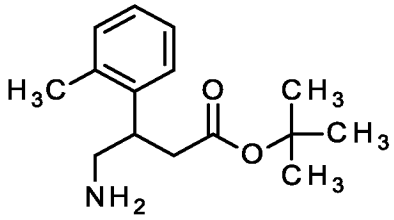


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-(3-хлорфенил)-3-цианпропаноата (710 мг, 2.67 ммоль, Пример 25A) в *трет*-бутаноле (11.6 мл) смешали с никелем Ренея (157 мг, 2.67 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Остаток высушили в вакууме. Получили 294 мг (чистота 40%, 16% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.39 мин; MS (ESIpos): m/z = 270 $[M+H]^+$

Пример 93A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-метилфенил)бутаноат *(рацемат)*



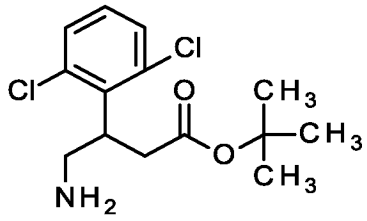
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(2-метилфенил)пропаноата (850 мг, 3.46 ммоль, Пример 26A) в *трет*-бутаноле (15 мл) смешали с никелем Ренея (203 мг, 3.46 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Получили 724 мг (95% чистоты, 80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.32 мин; MS (ESIpos): m/z = 250 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.18-7.02 (m, 4H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.40 (dd, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.18 (s, 9H)

Пример 94A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2,6-дихлорфенил)бутаноат *(рацемат)*

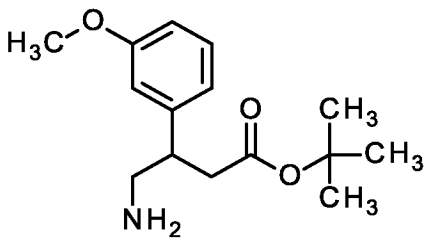


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(2,6-дихлорфенил)пропаноата (680 мг, 2.27 ммоль, Пример 27A) в *трет*-бутаноле (10 мл) смешали с никелем Ренея (133 мг, 2.27 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 25). Получили 255 мг (94% чистоты, 35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.46 мин; MS (ESIpos): m/z = 304 $[M+H]^+$

Пример 95A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(3-метоксифенил)бутаноат *(рацемат)*

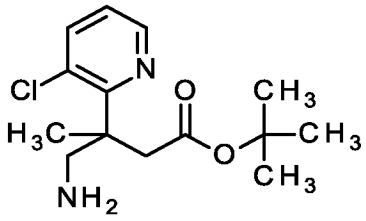


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(3-метоксифенил)пропаноата (389 мг, 1.49 ммоль, Пример 28A) в *трет*-бутаноле (6.5 мл) смешали с никелем Ренея (88 мг, 1.49 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 500 мг („90% чистоты“, „>100% теор. вых.“, содержащий растворитель) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.26 мин; MS (ESIpos): m/z = 266 $[M+H]^+$

Пример 96A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-метилбутаноат *(рацемат)*

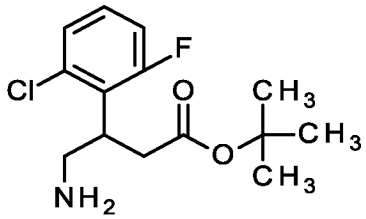


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-цианбутаноата (1.00 г, 3.56 ммоль, Пример 29A) в *трет*-бутаноле (21 мл) смешали с никелем Ренея (209 мг, 3.56 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 616 мг (100% чистоты, 61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.62 мин; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

Пример 97A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутаноат *(рацемат)*



Метод A:

Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-(2-хлор-6-фторфенил)-3-цианпропаноата (870 мг, 3.07 ммоль, Пример 30A) в *трет*-бутаноле (13.4 мл) смешали с никелем Ренея (180 мг, 3.07 ммоль) и гидрировали три дня при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Получили 551 мг (30% чистоты, 19% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

Метод B:

Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-(2-хлор-6-фторфенил)-3-цианпропаноата (43.9 г, 79% чистоты, 122 ммоль, Пример 30A) в *трет*-бутаноле (500 мл) смешали с никелем Ренея (7.15 г, 122 ммоль) и гидрировали четыре дня при нормальном

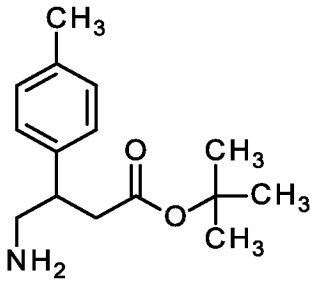
давлении. Затем прибавили снова никель Ренея (7.15 г, 122 ммоль), и смесь гидрировали еще один день при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель и дважды промыли *трет*-бутанолом (15 мл). Фильтрат сконцентрировали, и остаток адсорбировали в этилацетате (300 мл) и дважды экстрагировали 1 М соляной кислоты (250 мл). Объединенные водные фазы насыщенным раствором карбоната натрия до pH 8-9 установили и дважды экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Получили 20.11 г (98% чистоты, 57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.55 мин; MS (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7.36-7.22 (m, 2H), 7.21-7.07 (m, 1H), 3.73-3.54 (m, 1H), 2.87-2.72 (m, 3H), 2.70-2.56 (m, 1H), 1.20 (s, 9H).

Пример 98A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(4-метилфенил)бутаноат *(рацемат)*

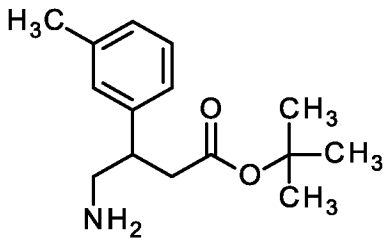


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(4-метилфенил)пропаноата (280 мг, 90% чистоты, 1.03 ммоль, Пример 31A) в *трет*-бутаноле (4.5 мл) смешали с никелем Ренея (60 мг, 1.03 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Получили 106 мг (97% чистоты, 40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.66 мин; MS (ESIpos): m/z = 250 $[M+H]^+$

Пример 99A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(3-метилфенил)бутаноат *(рацемат)*

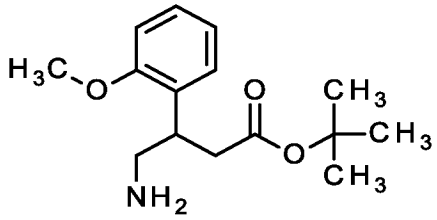


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(3-метилфенил)пропаноата (174 мг, 709 мкмоль, Пример 32A) в *трет*-бутаноле (3.1 мл) смешали с никелем Ренея (42 мг, 709 мкмоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Получили 171 мг (77% чистоты, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 250 $[M+H]^+$

Пример 100A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-метоксифенил)бутаноат *(рацемат)*



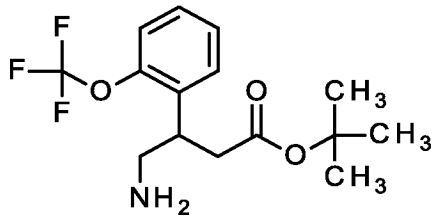
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(2-метоксифенил)пропаноата (4.80 г, 18.4 ммоль, Пример 33A) в *трет*-бутаноле (80 мл) смешали с никелем Ренея (1.08 г, 18.4 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Получили 4.23 г (92% чистоты, 80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.57 мин; MS (ESIpos): m/z = 266 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.21-7.14 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.87 (td, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.61 (dd, 1H), 2.43 (dd, 1H), 1.22 (s, 9H).

Пример 101A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-[2-(трифторметокси)фенил]бутаноат *(рацемат)*



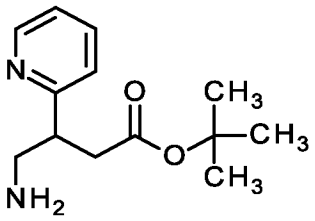
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-[2-(трифторметокси)фенил]пропаноата (6.70 г, 65% чистоты, 13.8 ммоль, Пример 34A) в *трет*-бутаноле (14 мл) смешали с никелем Ренея (669 мг, 11.4 ммоль) и гидрировали 24 ч при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Остаток адсорбировали в этилацетате и дважды экстрагировали 1 М соляной кислоты. Объединенные водные фазы с помощью 20%-ного раствора едкого натра сделали щелочными и после этого дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 700 мг (100% чистоты, 16% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.71 мин; MS (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.46-7.39 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 3H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.75-2.59 (m, 2H), 2.42 (dd, 1H), 1.22 (s, 9H).

Пример 102A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(пиридин-2-ил)бутаноат *(рацемат)*



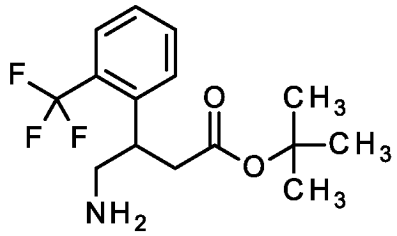
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (1.90 г, 8.18 ммоль, Пример 35A) в *трет*-бутаноле (35 мл) смешали с никелем Ренея (480 мг, 8.18 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор

сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge C18, 5 мкм, 100 мм x 30 мм; поток: 75 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.60 мл; элюент: 90% воды / 5% (ацетонитрил/вода 8:2) + 1% раствора аммиака / 5% ацетонитрила → 0% воды / 5% (ацетонитрил/вода 8:2) + 1% раствора аммиака / 95% ацетонитрила; продолжительность действия 8.5 мин]. Получили 559 мг первой партии указанного в заголовке соединения (80% чистоты, 23% теор. вых., siehe LC-MS) и 383 мг второй партии указанного в заголовке соединения (27% чистоты, 5% теор. вых.).

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.06 мин; MS (ESIpos): m/z = 237 $[M+H]^+$

Пример 103A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]бутаноат *(рацемат)*

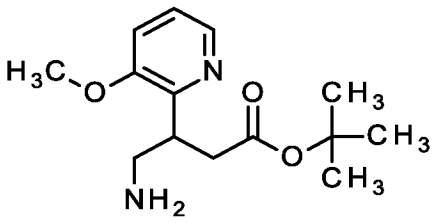


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-[2-(трифторметил)фенил]пропаноата (2.00 г, 6.68 ммоль, Пример 36A) в *трет*-бутаноле (39 мл) смешали с никелем Ренея (392 мг, 6.68 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем снова прибавили никель Ренея (392 мг, 6.68 ммоль), и смесь гидрировали дополнительные 24 ч при нормальном давлении. После этого катализатор отфильтровали через силикагель, фильтрат сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.90 г (чистота 60%, 56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 304 $[M+H]^+$

Пример 104A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(3-метоксипиридин-2-ил)бутаноат *(рацемат)*

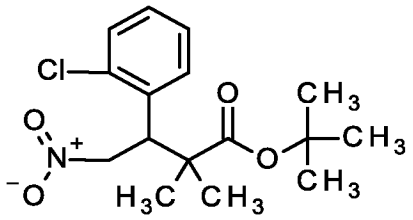


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(3-метоксипиридин-2-ил)пропаноата (2.20 г, 8.39 ммоль, Пример 37A) в *трет*-бутаноле (37 мл) смешали с никелем Ренея (492 мг, 8.39 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 2.02 г (95% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$

Пример 105A

(+/-)-*трет*-бутил-3-(2-хлорфенил)-2,2-диметил-4-нитробутаноат *(рацемат)*



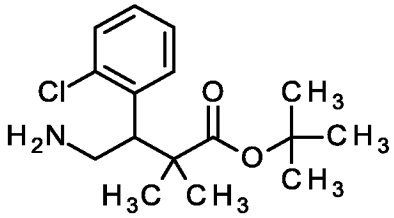
К 2 М раствора из LDA в ТГФ/гептане/этилбензоле в аргоне при -78 °C медленно каплями добавили раствор из *трет*-бутил-2-метилпропаноата (511 мг, 3.54 ммоль) в ТГФ (2 мл), и смесь перемешивали 30 мин при -78 °C. Затем каплями добавили раствор из 1-хлор-2-(2-нитровинил)бензола (500 мг, 2.72 ммоль, CAS-Nummer 3156-34-1) в ТГФ (2 мл), и смесь дополнительные перемешивали 30 мин при -78 °C. Затем смесь смешали с безводной уксусной кислотой и затем с водой, довели до КТ и затем несколько раз экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/ этилацетат 80:20). Получили 590 мг (88% чистоты, 58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 7): R_t = 1.61 мин; MS (ESIneg): m/z = 326 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.54 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 5.14 (dd, 1H), 4.91 (dd, 1H), 4.49 (dd, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).

Пример 106A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-хлорфенил)-2,2-диметилбутаноат *(рацемат)*



Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-(2-хлорфенил)-2,2-диметил-4-нитробутаноата (595 мг, 1.82 ммоль, Пример 105A) в метаноле (10 мл) смешали с никелем Ренея (приблиз. 200 мг, 3.4 ммоль) и гидрировали 3 ч при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, промыли метанолом, и маточный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод: Chromatorex C18, 10 мкм, 30 x 125 мм, ацетонитрил / (вода + 0.005% аммиака)-градиент: ацетонитрил 10% → 90%). Получили 320 мг (чистота 100%, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

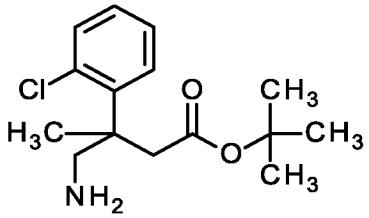
LC-MS (Метод 8): R_t = 5.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 298 $[M+H]^+$

LC-MS (Метод 7): R_t = 0.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 242 $[M-^tBu+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.45 (dd, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 3.72 (dd, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).

Пример 107A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-хлорфенил)-3-метилбутаноат *(рацемат)*



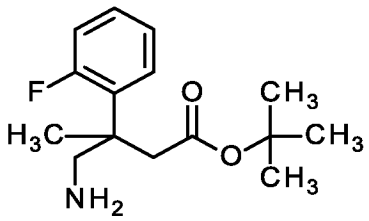
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-(2-хлорфенил)-3-цианбутаноата (5.00 г, 17.9 ммоль, Пример 38A) в *трет*-бутаноле (100 мл) смешали с никелем Ренея (1.05 г, 17.9

ммоль) и гидрировали 24 ч при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, маточный раствор сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 3.58 г (70% чистоты, 49% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 284 $[M+H]^+$

Пример 108A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-фторфенил)-3-метилбутаноат *(рацемат)*

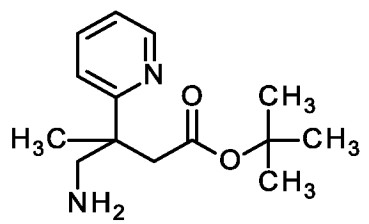


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-(2-хлор-6-фторфенил)-3-цианбутаноата (4.00 г, 13.4 ммоль, Пример 39A) в *трет*-бутаноле (76 мл) смешали с никелем Ренея (789 мг, 13.4 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, маточный раствор сконцентрировали, и остаток посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 85:15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.51 г (75% чистоты, 51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в смеси с *трет*-бутил-4-амино-3-(2-хлор-6-фторфенил)-3-метилбутаноатом (содержит до 10% согласно LC-MS).

LC-MS (Метод 1): R_t = 0.90 мин; MS (ESIpos): m/z = 268 $[M+H]^+$

Пример 109A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-метил-3-(пиридин-2-ил)бутаноат *(рацемат)*

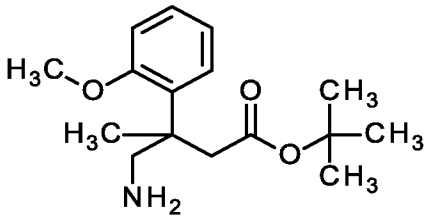


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-цианбутаноата (14.8 г, 52.7 ммоль), Пример 29A) в *трет*-бутаноле (300 мл) смешали с никелем Ренея (3.09 г, 52.7 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, маточный раствор сконцентрировали, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Выделили 5.55 г фракции, в которой получили преимущественно непрореагировавший эдукт (+/-)-*трет*-бутил-3-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-цианбутаноат. Эту фракцию снова растворили в *трет*-бутаноле (200 мл), смешали с никелем Ренея (3.09 г, 52.7 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель. Маточный раствор сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 4.0 г указанного в заголовке соединения (11% чистоты, приблиз. 3% теор. вых.) в смеси с *трет-бутил*-4-амино-3-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-метилбутаноатом (содержит до 10% согласно LC-MS). Эту смесь применяли непосредственно (без дополнительной очистки) в соответствующих последующих реакциях (смотрите Пример 203A).

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.54 мин; MS (ESIpos): m/z = 251 $[M+H]^+$

Пример 110A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(рацемат)*

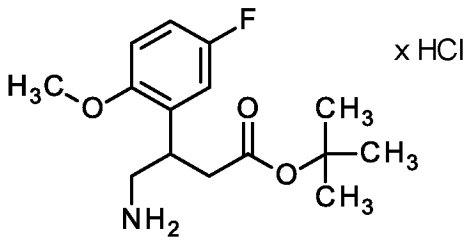


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(2-метоксифенил)бутаноата (7.00 г, 25.4 ммоль, Пример 40A) в *трет*-бутаноле (140 мл) смешали с никелем Ренея (1.49 г, 25.4 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, маточный раствор сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 5.52 г (92% чистоты, 72% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.63 мин; MS (ESIpos): m/z = 280 $[M+H]^+$

Пример 111A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(5-фтор-2-метоксифенил)бутаноат-гидрохлорид



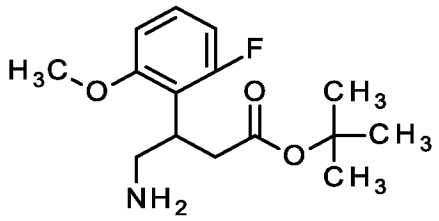
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(5-фтор-2-метоксифенил)пропаноата (150 мг, 537 мкмоль, Пример 41A) в метаноле (10 мл) в атмосфере азота смешали с концентрированной соляной кислотой (150 мкл, 12 М, 1.8 ммоль), затем с двуокисью платины (29 мг, 83% чистоты, 107 мкмоль) и затем гидрировали 1 ч при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, маточный раствор сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. В повторном эксперименте раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(5-фтор-2-метоксифенил)пропаноата (775 мг, 2.78 ммоль, Пример 41A) в метаноле (50 мл) смешали с концентрированной соляной кислотой (0.55 мл, 12 М, 6.58 ммоль), затем с двуокисью платины (106 мг, 83% чистоты, 387 мкмоль) и гидрировали 2 ч при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, маточный раствор сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Остатки от обоих экспериментов объединили и распределили между дихлорметаном и насыщенным гидрокарбонатом натрия. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (40 г силикагеля Reveleris, дихлорметан/(10% метанола в дихлорметане) 100:0 → 16:84). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и трижды последовательно смешали с *трет*-бутилметиловым эфиром и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в *трет*-бутилметиловом эфире и смешали с 1 М соляной кислоты в диэтиловом эфире (1.94 мл, 1.94 ммоль) и перемешивали 30 мин при КТ. Суспензию затем сконцентрировали, затем дважды последовательно смешали с *трет*-бутилметиловым эфиром и повторно сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 541 мг (чистота 98%, 50% теор. вых., из расчета на сумму использованного (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(5-фтор-2-метоксифенил)-пропаноата) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 9): R_t = 2.35 мин; MS (ESIpos): m/z = 284 $[M-HCl+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.98 (br. s, 3H), 7.15-6.95 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.01 (br. s, 2H), 2.76 (dd, 1H), 2.62 (dd, H), 1.22 (s, 9H).

Пример 112A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-фтор-6-метоксифенил)бутаноат *(рацемат)*

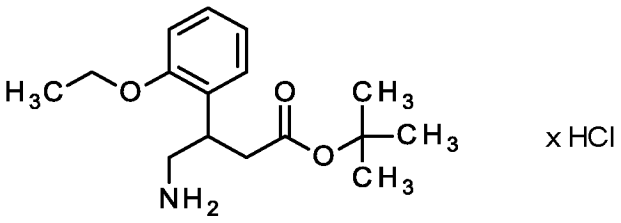


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(2-фтор-6-метоксифенил)пропаноата (1.00 г, 93% чистоты, 3.34 ммоль, Пример 42A) в метаноле (30 мл) смешали с диоксидом платины (152 мг, 667 мкмоль) и гидрировали 3 ч при нормальном давлении. Затем смесь смешали с 1 М соляной кислоты (3.3 мл, 3.3 ммоль) и гидрировали дополнительные 17 ч при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и фильтрат смешали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и водой (соответственно 30 мл) и дважды экстрагировали дихлорметаном (соответственно 50 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 799 мг (82% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 284 $[M+H]^+$

Пример 113A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-этоксифенил)бутаноат-гидрохлорид *(рацемат)*



Раствор из (+/-)-*трет-бутил*-3-циан-3-(2-этоксифенил)пропаноата (150 мг, 537 мкмоль, Пример 43A) в метаноле (140 мл) в атмосфере азота смешали с

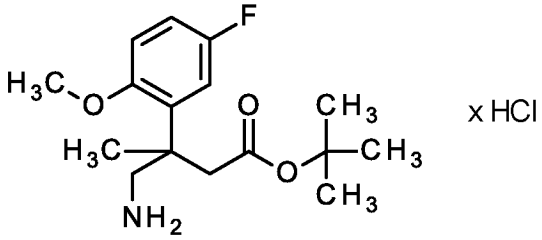
диоксидом платины (384 мг, 83% чистоты, 1.40 ммоль) и концентрированной соляной кислотой (580 мкл, 12 М, 7.0 ммоль) и затем гидрировали 4 ч при нормальном давлении. После этого катализатор отфильтровали, и фильтрат распределили между дихлорметаном и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия и отфильтровали. Фильтрат смешали с 2 М раствора хлороводорода в диэтиловом эфире (3.5 мл, 7.0 ммоль), сконцентрировали и затем смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле, раствор снова сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. После удаления 200 мг остатка для испытаний очистки затем получили 1.80 г (90% чистоты, 73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 10): R_t = 2.08 мин; MS (ESpos): m/z = 280 $[M-HCl+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.89 (br. s, 3H), 7.24 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.04 (d, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 1.38 (t, 3H, частично скрыт), 1.20 (s, 9H).

Пример 114A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноат-гидрохлорид *(рацемат)*



Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(5-фтор-2-метоксифенил)бутаноата (1.38 г, 4.69 ммоль, Пример 44A) в метаноле (95 мл) в атмосфере азота смешали с концентрированной соляной кислотой (390 мкл, 12 М, 4.7 ммоль), затем с двуокисью платины (257 мг, 83% чистоты, 938 мкмоль) и затем гидрировали 2.5 ч при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали, и фильтрат распределили между дихлорметаном и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом

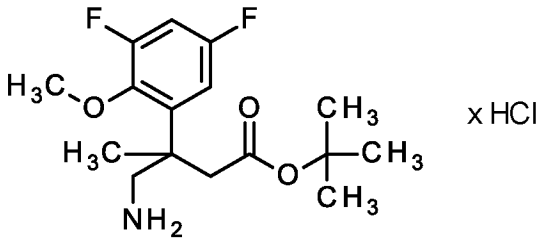
натрия и отфильтровали. Фильтрат затем смешали с 2 М раствора хлороводорода в диэтиловом эфире (2.3 мл, 4.7 ммоль), сконцентрировали и дважды последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток высушили в вакууме. Получили 1.33 г (95% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 11): R_t = 2.39 мин; MS (ESpos): m/z = 298 $[M-HCl+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.96 (br. s, 3H), 7.10-6.90 (m, 2H), 6.88-6.80 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (d, 1H), 3.14 (d, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.58 (d, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).

Пример 115A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноат-гидрохлорид *(рацемат)*



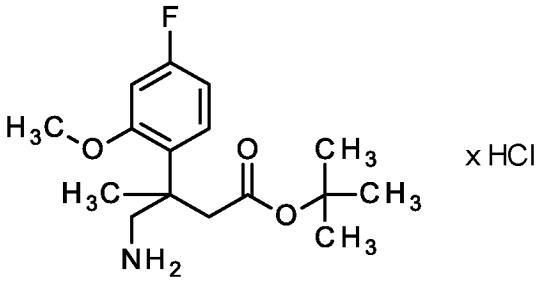
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)бутаноата (1.54 г, 4.95 ммоль, Пример 45A) в метаноле (100 мл) в атмосфере азота смешали с гидратом диоксида платины (242 мг, 989 мкмоль), затем с раствором из концентрированной соляной кислоты (410 мкл, 12 М, 4.9 ммоль) в воде (4.5 мл) и затем гидрировали 4 ч при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали, и фильтрат разделили на две порции и последовательно каждую промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы соответственно высушили над сульфатом натрия и отфильтровали. После добавления 1 М раствора хлороводорода в диэтиловом эфире (в целом, 5 мл, пропорционально разделили на две порции) полученную смесь соответственно сконцентрировали, и остаток соответственно высушили в вакууме. Оба полученных остатка объединили. Получили 1.50 г (96% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 11): R_t = 2.43 мин; MS (ESpos): m/z = 316 $[M-HCl+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.11 (br. s, 3H), 6.90-6.70 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.42 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.60 (d, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.27 (s, 9H).

Пример 116A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноат-гидрохлорид *(рацемат)*



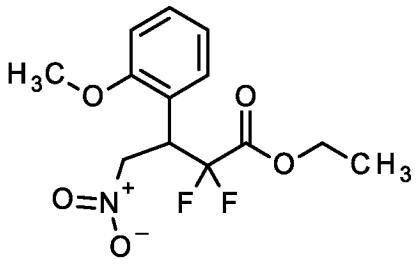
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(4-фтор-2-метоксифенил)бутаноата (3.02 г, 10.3 ммоль, Пример 46A) в метаноле (200 мл) в атмосфере азота смешали с гидратом диоксида платины (563 мг, 83% чистоты, 2.06 ммоль), затем с концентрированной соляной кислотой (860 мкл, 12 M, 10 ммоль) и затем гидрировали 4 ч при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали, и фильтрат промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия и отфильтровали. После добавления 2 M раствора хлороводорода в диэтиловом эфире (5.2 мл) полученную смесь сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 3.02 г (99% чистоты, 87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 11): R_t = 3.01 мин; MS (ESpos): m/z = 298 $[M\text{-}HCl+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.90 (br. s, 3H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.65-6.55 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.58 (d, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).

Пример 117A

(+/-)-этил-2,2-дифтор-3-(2-метоксифенил)-4-нитробутаноат *(рацемат)*

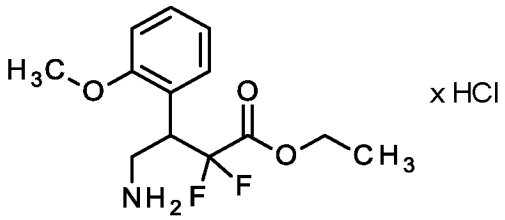


В нагретой колбе в аргоне разбухшую суспензию цинка Рике (приблиз. 5 мл, приблиз. 500 мг, приблиз. 7.7 ммоль) нагрели до 80 °C и каплями смешали с этил-бром(дифтор)ацетатом (740 мкл, 5.6 ммоль). Через дополнительные 5 мин при 80 °C прибавили 1-метокси-2-[(*E*)-2-нитровинил]бензол (500 мг, 2.79 ммоль), и перемешивали дополнительные 15 мин при 80 °C. Затем смесь довели до КТ и смешали с 1 М соляной кислоты (приблиз. 20 мл). После того как остатки цинка растворились, смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат градиент 1:0 → 10:1). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 105 мг (47% чистоты, 3% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 7): R_t = 1.31 мин; MS (ESIneg): m/z = 302 $[M-H]^-$

Пример 118A

(+/-)-этил-4-амино-2,2-дифтор-3-(2-метоксифенил)бутаноат-гидрохлорид
(рацемат)



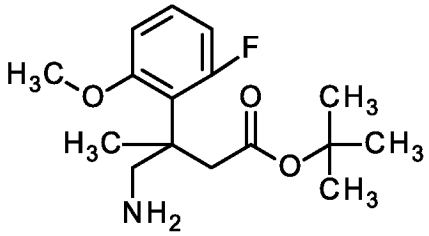
Смесь из (+/-)-этил-2,2-дифтор-3-(2-метоксифенил)-4-нитробутаноата (95 мг, 313 мкмоль, с неисправленной чистотой, Пример 117A) в смеси из метанола (3 мл) и 1 М соляной кислоты (630 мкл) смешали с диоксидом платины (30 мг, 132 мкмоль) и гидрировали на протяжении ночи. Затем прибавили снова диоксид

платины (30 мг, 132 мкмоль) и 1 М соляной кислоты (1 мл), и смесь гидрировали дополнительные 3 дня при КТ. Затем смесь отфильтровали через силикагель и сконцентрировали. Остаток несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. После сушки в вакууме получили 80 мг (35% чистоты, 33% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 7): R_t = 0.72 мин; MS (ESIpos): m/z = 274 $[M+H]^+$

Пример 119A

(+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(рацемат)*

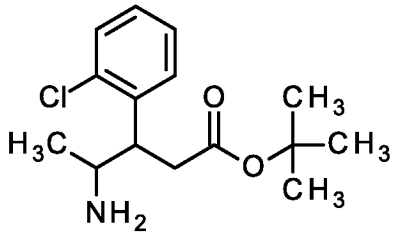


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-циан-3-(2-фтор-6-метоксифенил)бутаноата (798 мг, 79% чистоты, 2.14 ммоль, Пример 47A) в метаноле (19 мл) смешали с диоксидом платины (97.0 мг, 427 мкмоль), и затем с 1 М соляной кислоты (2.1 мл, 2.1 ммоль) и затем гидрировали 17 ч при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали, и фильтрат с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и водой (соответственно 30 мл) смешали и дважды экстрагировали дихлорметаном (соответственно 50 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 714 мг (82% чистоты, 92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.66 мин; MS (ESIpos): m/z = 298 $(M+H)^+$

Пример 120A

трет-бутил-4-амино-3-(2-хлорфенил)пентаноата (*Смесь диастереоизомеров)*

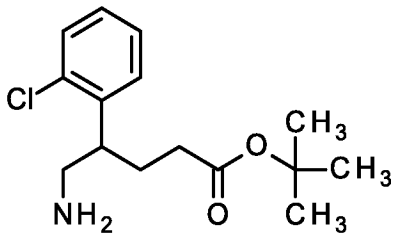


Раствор из *трет*-бутил-3-(2-хлорфенил)-4-нитропентаноата (602 мг, 1.92 ммоль, Пример 48A) в этаноле (30 мл) при КТ смешали с 1 М соляной кислоты (26.1 мл, 26.1 ммоль) и цинковой пылью (5.01 г, 76.74 ммоль) и перемешивали один день при КТ. Затем pH смеси с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (приблиз. 50 мл) установили до 9, смешали с водой (50 мл) и этилацетатом (100 мл) и встряхнули. Имеющееся твердое вещество отфильтровали через силикагель. Фильтрат разделили на органическую и водную фазу, и водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (100 мл) и высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток быстро высушили в вакууме. Получили 493 мг (74% чистоты, 67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.61 & 0.63 мин; MS (ESIpos): соответственно m/z = 284 $(M+H)^+$

Пример 121A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлорфенил)пентаноат (рацемат)



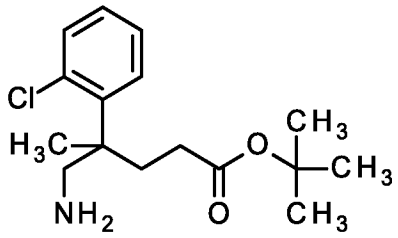
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлорфенил)-4-цианбутаноата (4.50 г, 16.1 ммоль, Пример 49A) в *трет*-бутаноле (90 мл) смешали с никелем Ренея (944 мг, 16.1 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем смесь снова смешали с никелем Ренея (944 мг, 16.1 ммоль) и гидрировали дополнительные 24 ч при нормальном давлении. После этого катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Остаток

адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.62 г (91% чистоты, 32% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.70 мин; MS (ESIpos): m/z = 284 $[M+H]^+$

Пример 122A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлорфенил)-4-метилпентаноат *(рацемат)*

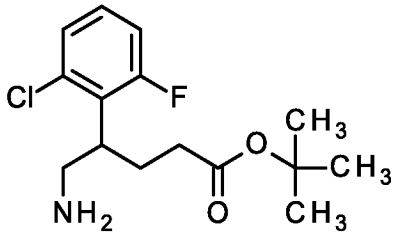


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлорфенил)-4-цианпентаноата (1.50 г, 5.11 ммоль, Пример 50A) в *трет*-бутаноле (30 мл) смешали с никелем Ренея (300 мг, 5.11 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем смесь снова смешали с никелем Ренея (944 мг, 16.1 ммоль) и гидрировали дополнительные 24 ч при нормальном давлении. Затем смесь еще один раз смешали с никелем Ренея (944 мг, 16.1 ммоль) и гидрировали дополнительные 24 ч при нормальном давлении. После этого катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 840 мг (73% чистоты, 40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.22 мин; MS (ESIpos): m/z = 298 $[M+H]^+$

Пример 123A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлор-6-фторфенил)пентаноат (рацемат)

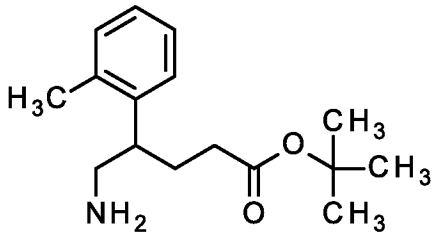


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлор-6-фторфенил)-4-цианбутаноата (1.45 г, 4.87 ммоль, Пример 51A) в *трет*-бутаноле (30 мл) смешали с никелем Ренея (286 мг, 4.87 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем смесь снова смешали с никелем Ренея (286 мг, 4.87 ммоль) и гидрировали дополнительные 24 ч при нормальном давлении. После этого катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Получили 1.28 г (67% чистоты, 58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

Пример 124A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-метилфенил)пентаноат (рацемат)

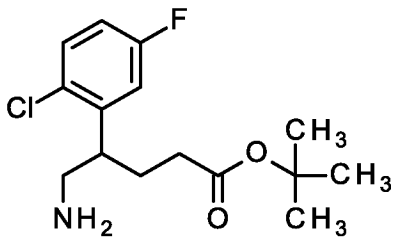


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2-метилфенил)бутаноата (534 мг, 2.06 ммоль, Пример 52A) в *трет*-бутаноле (13 мл) смешали с никелем Ренея (121 мг, 2.06 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Получили 505 мг (95% чистоты, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.18 мин; MS (ESIpos): m/z = 264 $[M+H]^+$

Пример 125A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (рацемат)

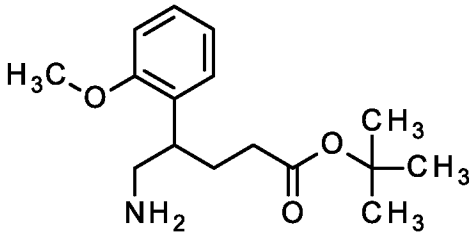


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлор-5-фторфенил)-4-цианбутаноата (14.0 г, 93% чистоты, 43.7 ммоль, Пример 53A) в *трет*-бутаноле (260 мл) смешали с никелем Ренея (2.57 г, 43.7 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем смесь снова смешали с никелем Ренея (2.57 г, 43.7 ммоль) и гидрировали дополнительные 24 ч при нормальном давлении. Затем смесь еще один раз смешали с никелем Ренея (2.57 г, 43.7 ммоль) и гидрировали дополнительные 24 ч при нормальном давлении. После этого катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Получили 14.4 г (60% чистоты, 65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

Пример 126A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-метоксифенил)пентаноат (рацемат)

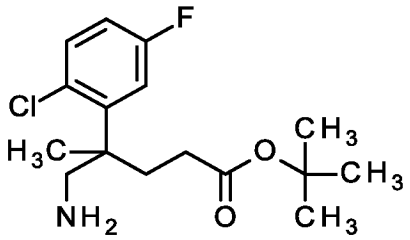


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2-метоксифенил)бутаноата (495 мг, 1.80 ммоль, Пример 54A) в *трет*-бутаноле (11 мл) смешали с никелем Ренея (106 мг, 1.80 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Получили 269 мг (85% чистоты, 46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.68 мин; MS (ESIpos): m/z = 280 [M+H]

Пример 127A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлор-5-фторфенил)-4-метилпентаноат *(рацемат)*

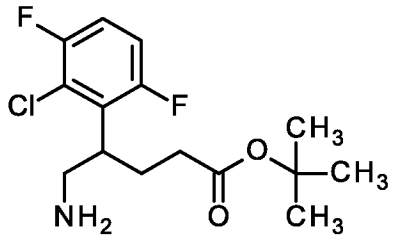


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлор-5-фторфенил)-4-цианпентаноата (1.20 г, 3.85 ммоль, Пример 55A) в *трет*-бутаноле (25 мл) смешали с никелем Ренея (226 мг, 3.85 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Получили 1.54 г (66% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.24 мин; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

Пример 128A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (рацемат)



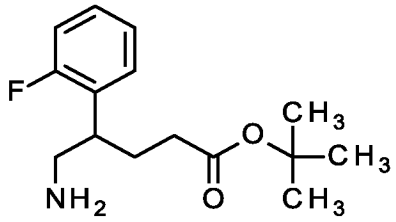
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)-4-цианбутаноата (4.10 г, 13.0 ммоль, Пример 56A) в *трет*-бутаноле (75 мл) смешали с никелем Ренея (762 мг, 13.0 ммоль) и гидрировали 24 ч при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, дважды дополнительно промыли *трет*-бутанолом (15 мл), и маточный раствор сконцентрировали. Остаток адсорбировали в этилацетате (80 мл), и раствор последовательно экстрагировали 1 M соляной кислоты и водой (соответственно 80 мл). pH объединенных водных фаз установили с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия до 8-9 и их экстрагировали дважды этилацетатом (соответственно 100 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и

сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.76 г (100% чистоты, 42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.21 мин; MS (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$

Пример 129A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-фторфенил)пентаноат (рацемат)

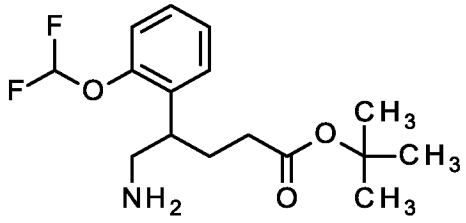


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2-фторфенил)бутаноата (4.22 г, 16.0 ммоль, с неисправленной чистотой, Пример 57A) в *трет*-бутаноле (100 мл) смешали с никелем Ренея (941 мг, 16.0 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем снова смешали с никелем Ренея (941 мг, 16.0 ммоль) и гидрировали еще одну ночь при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Получили 3.02 г (60% чистоты, 42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.61 мин; MS (ESIpos): m/z = 268 $[M+H]^+$

Пример 130A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-(дифторметокси)фенил]пентаноат *(рацемат)*

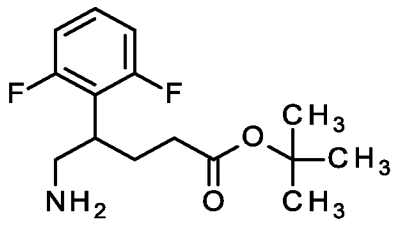


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-[2-(дифторметокси)фенил]бутаноата (3.85 г, 12.4 ммоль, Пример 58A) в *трет*-бутаноле (75 мл) смешали с никелем Ренея (726 мг, 12.4 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Получили 2.92 г (80% чистоты, 60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.68 мин; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

Пример 131A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (рацемат)

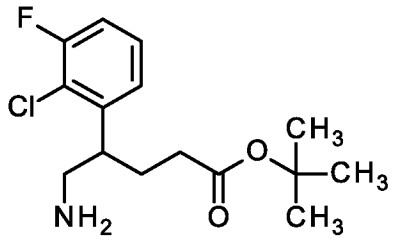


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2,6-дифторфенил)бутаноата (4.80 г, 17.1 ммоль, Пример 59A) в *трет*-бутаноле (100 мл) смешали с никелем Ренея (1.00 г, 17.1 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали. Получили 4.06 г (81% чистоты, 67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.64 мин; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Пример 132A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлор-3-фторфенил)пентаноат (рацемат)



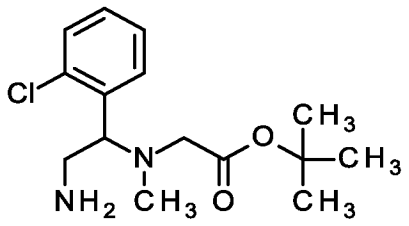
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлор-3-фторфенил)-4-цианбутаноата (4.32 г, 14.5 ммоль, Пример 60A) в *трет*-бутаноле (85 мл) смешали с никелем Ренея (852 мг, 14.5 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, дважды дополнительно промыли *трет*-бутанолом (15 мл), и маточный раствор сконцентрировали. Остаток адсорбировали в этилацетате (80 мл) и последовательно экстрагировали 1 М соляной кислоты и водой (соответственно 80 мл). pH объединенных водных фаз с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия установили до 8-9 и экстрагировали дважды этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы

высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.43 г (85% чистоты, 47% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

Пример 133A

(+/-)-*трет*-бутил-*N*-[2-амино-1-(2-хлорфенил)этил]-*N*-метилглицинат *(рацемат)*

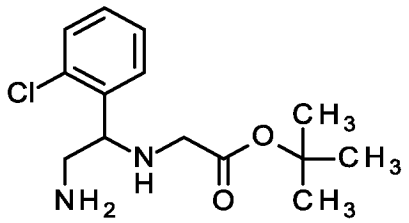


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-*N*-[(2-хлорфенил)(циан)метил]-*N*-метилглицината (1.40 г, 4.75 ммоль, Пример 61A) в *трет*-бутаноле (28 мл) смешали с никелем Ренея (279 мг, 4.75 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем снова прибавили никель Ренея (279 мг, 4.75 ммоль), и смесь гидрировали дополнительные 24 ч при нормальном давлении. После этого катализатор отфильтровали через силикагель, и маточный раствор сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 800 мг (41% чистоты, 23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.21 мин; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

Пример 134A

(+/-)-*трет*-бутил-*N*-[2-амино-1-(2-хлорфенил)этил]глицинат *(рацемат)*



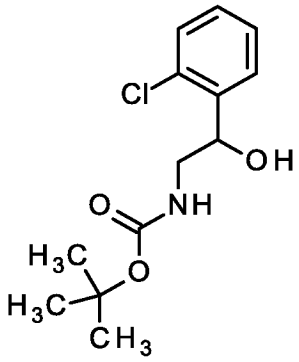
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-*N*-[(2-хлорфенил)(циан)метил]глицината (1.40 г, „4.99 ммоль“, с неисправленной чистотой, Пример 62A) в *трет*-бутаноле (29 мл) смешали с никелем Ренея (293 мг, 4.99 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, и

маточный раствор сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.25 г (приблиз. 50% чистоты, 44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.66 мин; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

Пример 135A

(+/-)-*трет*-бутил-[2-(2-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат *(рацемат)*

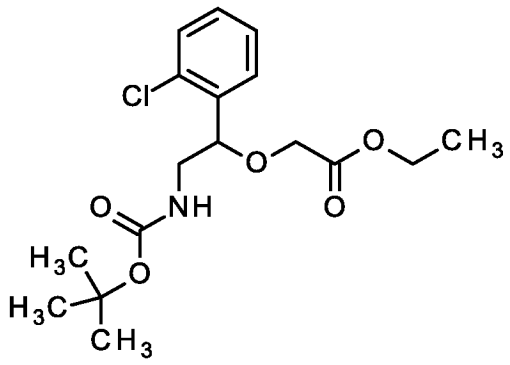


К раствору из (+/-)-2-амино-1-(2-хлорфенил)этанола (3.98 г, 23.2 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при КТ добавили триэтиламин (3.6 мл, 26 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (5.67 г, 26.0 ммоль) (образование газа), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь разбавили дихлорметаном (100 мл), промыли разбавленным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия (соответственно 100 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 7.50 г (53% чистоты согласно GC-MS, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

GC-MS (Метод 12): R_t = 6.53 мин, MS (EIpos): m/z = 215 $[M-C_4H_8]^+$

Пример 136A

(+/-)-этил-[2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1-(2-хлорфенил)этокси]ацетат *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-[2-(2-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]карбамата (7.41 г, 85% чистоты, 23.2 ммоль, Пример 135A), в дихлорэтане (50 мл) в аргоне добавили этил-диазоацетат (4.6 мл, 44 ммоль) и ацетат-димер родия(II) при КТ (образование газа), и смесь перемешивали 17 ч при КТ. Затем снова прибавили этил-диазоацетат (4.6 мл, 44 ммоль), и смесь перемешивали дополнительные четыре дня при КТ и затем при образовании остатка („остаток 1“) сконцентрировали. Одну часть указанного „остатка 1“ (приблиз. 1.4 г) растворили в дихлорметане (50 мл), и раствор промыли водой (50 мл) и разбавленным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат 97:3 → 7:3, Isolera One). После концентрации и сушки объединенных целевых фракций получили 300 мг (75% чистоты, 3% теор. вых.) первой партии указанного в заголовке соединения. Остаточное количество „остатка 1“ (приблиз. 12 г) адсорбировали в дихлорметане и двумя порциями очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (соответственно 100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат 97:3 → 7:3, Isolera One). После концентрации и сушки объединенных целевых фракций получили 2.89 г (86% чистоты, 31% теор. вых.) второй партии указанного в заголовке соединения. Из этой второй партии взяли 500 мг, растворили в ацетонитриле и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Целевые фракции объединили и установили pH до 7-8 с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Фазу ацетонитрила удалили на ротационном выпарном аппарате, и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в

вакууме. Получили 234 мг (100% чистоты) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения (смотрите раздел Аналитика).

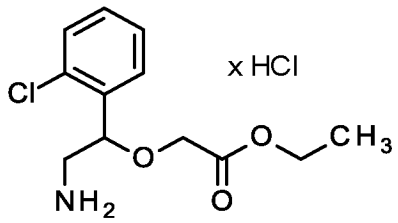
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.11), 0.007 (0.79), 1.150 (3.98), 1.168 (8.32), 1.186 (4.12), 1.254 (1.35), 1.332 (16.00), 1.987 (1.08), 2.327 (0.14), 2.365 (0.15), 2.669 (0.14), 2.709 (0.15), 3.213 (1.08), 3.223 (1.17), 3.238 (0.75), 3.911 (1.58), 3.952 (2.73), 4.020 (0.28), 4.043 (1.39), 4.067 (1.23), 4.085 (3.99), 4.102 (3.21), 4.120 (1.04), 4.905 (0.64), 4.920 (0.93), 4.934 (0.49), 6.774 (0.68), 7.310 (0.28), 7.329 (0.82), 7.348 (0.84), 7.361 (0.83), 7.379 (1.24), 7.395 (0.57), 7.418 (1.21), 7.444 (1.55), 7.463 (0.85).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.51-7.24 (m, 4H), 6.78 (t, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.09 (q, 2H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 1.33 (s, 7H), 1.26 (br. s, 2H), 1.17 (t, 3H).

Пример 137A

(+/-)-этил-[2-амино-1-(2-хлорфенил)этокси]ацетат-гидрохлорид *(рацемат)*

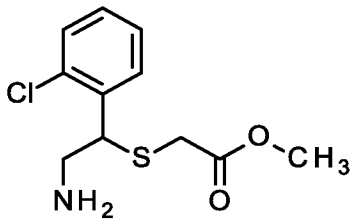


(+/-)-этил-[2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1-(2-хлорфенил)этокси]ацетат (1.91 г, 5.34 ммоль, Пример 136A) растворили в 4 M раствора из хлороводород в диоксане и оставили на 2.5 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток высушили в вакууме. Получили 1.90 г (72% чистоты, 87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.52 мин; MS (ESIpos): m/z = 258 $[M+H]^+$

Пример 138A

(+/-)-метил-{[2-амино-1-(2-хлорфенил)этил]сульфанил}ацетат *(рацемат)*

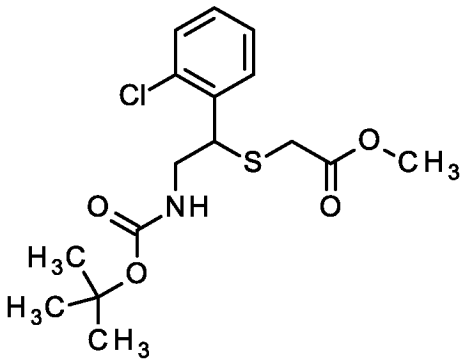


Раствор из (+/-)-метил-{[1-(2-хлорфенил)-2-нитроэтил]сульфанил}ацетата (1.40 г, 4.83 ммоль, Пример 63A) в метаноле (28 мл) и уксусной кислоте (14 мл) при КТ смешали с хлоридом олова(II), и смесь перемешивали 3 ч с обратным холодильником. После охлаждения до КТ смесь сконцентрировали, и остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 3.80 г (50% чистоты согласно HPLC-MS, „>100% теор. вых.“, содержащий растворитель) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 0.79 мин; MS (ESIpos): m/z = 260 $[M+H]^+$

Пример 139A

(+/-)-метил-({2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1-(2-хлорфенил)этил}сульфанил)ацетат *(рацемат)*



Раствор из (+/-)-метил-{[2-амино-1-(2-хлорфенил)этил]сульфанил}ацетата (1.56 г, 45% чистоты, 2.70 ммоль, Пример 138A) в дихлорметане (5.8 мл) при КТ последовательно смешали с триэтиламином (420 мкл, 3.0 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонатом (661 мг, 3.03 ммоль) (образование газа), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь разбавили дихлорметаном до объема 100 мЛ и промыли один раз полуконцентрированным раствором гидрокарбоната натрия. Образовавшийся при этом осадок отфильтровали и отбросили. После этого смесь промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над

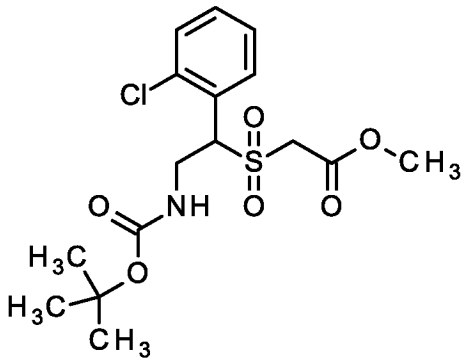
сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток дважды последовательно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 100 мг (98% чистоты, 10% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 382 $[M+Na]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.50-7.41 (m, 2H), 7.40-7.23 (m, 2H), 6.99 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.28 (m, 3H), 3.23-3.13 (m, 1H), 1.33 (s, 9H).

Пример 140A

(+/-)-метил-{[2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1-(2-хлорфенил)этил]сульфонил}ацетат *(рацемат)*

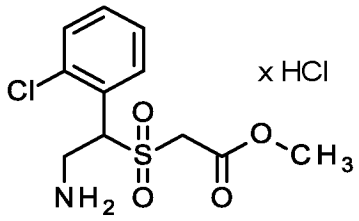


Раствор из (+/-)-метил-({2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1-(2-хлорфенил)этил}-сульфанил)ацетата (100 мг, 278 мкмоль, Пример 139A) в дихлорметане (5 мл) при КТ смешали с *мета*-хлорпербензойной кислотой (103 мг, 70% чистоты, 417 мкмоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь смешали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (5 мл), энергично перемешали и после этого смешали с дихлорметаном и водой и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 75 мг (100% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.77 мин; MS (ESIneg): m/z = 390 $[M-H]^-$

Пример 141A

(+/-)-метил-{[2-амино-1-(2-хлорфенил)этил]сульфонил}ацетат-гидрохлорид

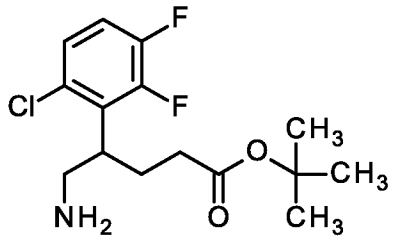


(+/-)-метил-{[2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1-(2-хлорфенил)этил]сульфонил}ацетат (75 мг, 191 мкмоль, Пример 140A) растворили в 4 М раствора из хлороводорода в диоксане (720 мкл, 2.9 ммоль) и оставили на 3 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Получили 60 мг (97% чистоты, 93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 292 $[M-HCl+H]^+$

Пример 142A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)пентаноат (рацемат)



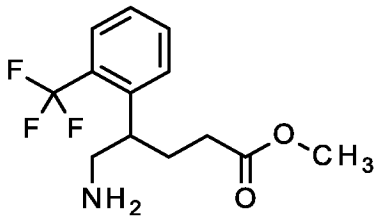
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)-4-цианбутаноата (2.26 г, 83% чистоты, 5.95 ммоль, Пример 64A) в *трет*-бутаноле (35 мл) смешали с никелем Ренея (349 мг, 5.95 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, дважды дополнительно промыли *трет*-бутанолом (10 мл), и фильтрат сконцентрировали. Остаток адсорбировали в этилацетате (50 мл) и последовательно экстрагировали 1 М соляной кислоты и водой (соответственно 50 мл). РН объединенных водных фазх с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия установили до 8-9 и экстрагировали дважды этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток

высушили в вакууме. Получили 1.05 г (97% чистоты, 53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.82 мин; MS (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$

Пример 143A

(+/-)-метил-5-амино-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(рацемат)*

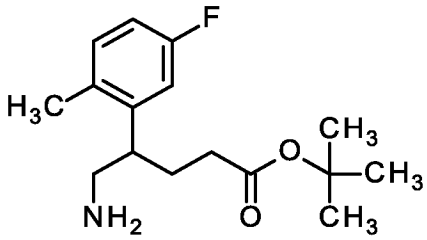


Раствор из (+/-)-метил-4-циан-4-[2-(трифторметил)фенил]бутаноата (4.40 г, 16.2 ммоль, Пример 65A) в метаноле (150 мл) смешали с диоксидом платины (737 мг, 3.24 ммоль) и концентрированной соляной кислотой (1.4 мл, 12 M, 16 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, дополнительно промыли метанолом, и фильтрат сконцентрировали. Остаток объединили с остатком, полученным аналогично от предварительного испытания (используемое количество (+/-)-метил-4-циан-4-[2-(трифторметил)фенил]бутаноата: 200 мг, 737 мкмоль). Получили 5.50 г (77% чистоты, 91% теор. вых., из расчета на, в общем, 16.94 ммоль использованного (+/-)-метил-4-циан-4-[2-(трифторметил)фенил]бутаноата) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.52 мин; MS (ESIpos): m/z = 276 $[M+H]^+$

Пример 144A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(5-фтор-2-метилфенил)пентаноат (рацемат)



Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(5-фтор-2-метилфенил)бутаноата (4.92 г, 17.7 ммоль, Пример 66A) в *трет*-бутаноле (100 мл) смешали с никелем Ренея (1.04 г, 17.7 ммоль) и гидрировали 24 ч при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, дважды дополнительно промыли *трет*-бутанолом (15 мл), и фильтрат сконцентрировали. Остаток адсорбировали в этилацетате (80 мл) и экстрагировали последовательно 1 М соляной кислоты и водой (соответственно 80 мл). PH объединенных водных фазх с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия установили до 8-9 и дважды экстрагировали этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.04 г (92% чистоты, 38% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

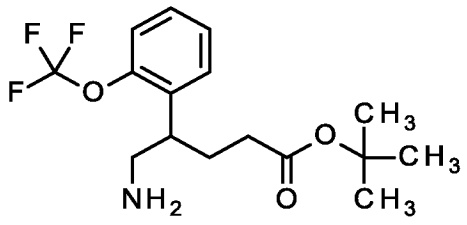
LC-MS (Метод 4): R_t = 1.94 мин; MS (ESIpos): m/z = 282 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.109 (0.34), 1.197 (0.07), 1.293 (0.03), 1.357 (16.00), 1.394 (0.15), 1.513 (0.24), 1.609 (0.11), 1.621 (0.11), 1.638 (0.25), 1.648 (0.17), 1.663 (0.22), 1.681 (0.14), 1.709 (0.06), 1.927 (0.05), 1.943 (0.10), 1.950 (0.13), 1.964 (0.28), 1.986 (1.50), 1.995 (1.06), 2.011 (0.26), 2.018 (0.20), 2.072 (0.03), 2.232 (3.57), 2.303 (0.20), 2.366 (0.03), 2.641 (0.07), 2.659 (0.11), 2.672 (0.57), 2.681 (0.59), 2.690 (0.75), 2.696 (0.71), 2.711 (0.09), 2.728 (0.08), 2.851 (0.21), 2.863 (0.20), 3.172 (0.05), 3.312 (0.65), 6.866 (0.17), 6.873 (0.21), 6.887 (0.37), 6.894 (0.43), 6.909 (0.20), 6.916 (0.23), 6.968 (0.43), 6.974 (0.37), 6.994 (0.42), 7.001 (0.36), 7.105 (0.03), 7.150 (0.35), 7.166 (0.40), 7.187 (0.30).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.17 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.89 (td, 1H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.06-1.87 (m, 3H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.50 (br. s, 2H), 1.36 (s, 9H).

Пример 145A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(рацемат)*

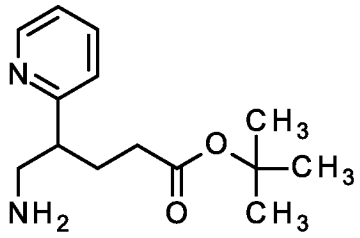


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-[2-(трифторметокси)фенил]бутаноата (3.13 г, 80% чистоты, 7.59 ммоль, Пример 67A) в *трет*-бутаноле (45 мл) смешали с никелем Ренея (446 мг, 7.59 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем снова никель Ренея (446 мг, 7.59 ммоль) прибавили, и смесь дополнительные гидрировали 24 ч при нормальном давлении. После этого катализатор отфильтровали через силикагель и фильтрат сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 3.00 г (83% чистоты, 98% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.29 мин; MS (ESIpos): m/z = 334 $[M+H]^+$

Пример 146A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(пиридин-2-ил)пентаноат (рацемат)

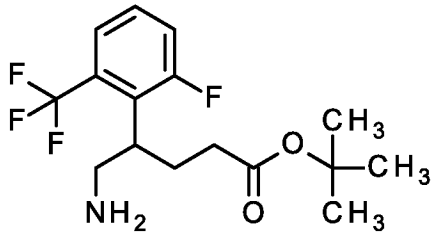


(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(пиридин-2-ил)бутаноат (799 мг, 3.24 mml, Пример 68A) растворили в *трет*-бутаноле (10 мл), с никелем Ренея (228 мг, 3.89 ммоль) смешали, и реакционную смесь перемешивали при нормальном давлении unter водородatmosphäre на протяжении ночи. Реакционную смесь отфильтровали и сконцентрировали. Получили 678 мг указанного в заголовке соединения в виде сырого продукта. Сырой продукт использовали непосредственно (без дополнительной очистки) в последующей реакции.

LC-MS (Метод 6): R_t = 1.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 251 $[M+H]^+$

Пример 147A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат *(рацемат)*



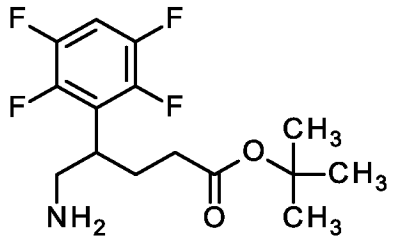
Раствор (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]бутаноат (4.52 г, 13.6 ммоль, Пример 69A) в *трет*-бутаноле (100 мл) и метанола (15 мл) смешали с никелем Ренея (801 мг, 13.6 ммоль) и смесь на протяжении ночи при перемешивании при нормальном давлении гидрировали. Реакционную смесь еще один раз смешали с никелем Ренея (2 г, 34.0 ммоль) и сильно перемешивали 40 ч при нормальном давлении с водородом. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, трижды дополнительно промыли метанолом (по 30 мл), и фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток адсорбировали в 200 мЛ этилацетата. Эту органическую фазу дважды экстрагировали 200 мЛ 1 М соляной кислоты. Объединенные водные фазы посредством медленного добавления гидрокарбоната натрия довели до pH 8-9, затем дважды экстрагировали по 200 мЛ этилацетата. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Остаток высушили в вакууме. Получили 3.32 г (92% чистоты, 67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.21 мин; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.109 (0.25), 1.156 (0.06), 1.167 (0.07), 1.174 (0.12), 1.191 (0.06), 1.327 (16.00), 1.390 (0.40), 1.484 (0.07), 1.882 (0.09), 1.905 (0.14), 1.930 (0.25), 1.946 (0.23), 1.965 (0.29), 1.979 (0.15), 1.987 (0.45), 2.006 (0.19), 2.034 (0.10), 2.055 (0.30), 2.074 (0.35), 2.093 (0.31), 2.118 (0.16), 2.129 (0.11), 2.150 (0.04), 2.310 (0.07), 2.365 (0.02), 2.669 (0.02), 2.782 (0.10), 2.799 (0.17), 2.812 (0.24), 2.828 (0.25), 2.872 (0.18), 2.876 (0.18), 2.890 (0.29), 2.895 (0.30), 2.920 (0.37), 3.494 (0.02), 3.522 (0.03), 4.019 (0.05), 4.037 (0.05), 7.476 (0.66), 7.485 (0.49), 7.489 (0.49), 7.501 (0.31), 7.509 (0.87), 7.521 (0.09), 7.550 (0.51), 7.557 (0.32), 7.564 (0.37), 7.573 (0.26), 7.614 (0.04), 7.637 (0.04).

Пример 148A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,3,5,6-тетрафторфенил)пентаноат (рацемат)



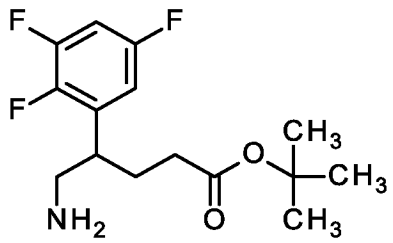
Раствор (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2,3,5,6-тетрафторфенил)бутаноат (850 мг, 2.68 ммоль, Пример 70A) в *трет*-бутаноле (20 мл) и метанола (2.1 мл) смешали с никелем Ренея (157 мг, 2.68 ммоль), и смесь на протяжении ночи при перемешивании при нормальном давлении гидрировали. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, дважды дополнительно промыли *трет*-бутанолом (10 мл) и метанолом (10 мл), и фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток адсорбировали в этилацетате (100 мл). Эту органическую фазу дважды экстрагировали 1 M соляной кислоты (100 мл). Объединенные водные фазы посредством медленного добавления гидрокарбоната натрия довели до pH 8-9 и затем экстрагировали дважды этилацетатом (соответственно 100 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Получили 586 мг (95% чистоты, 65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.15 мин; MS (ESIpos): m/z = 322 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.219 (0.06), 1.379 (16.00), 1.536 (0.07), 2.073 (0.16), 2.091 (0.22), 2.107 (0.28), 2.125 (0.26), 2.144 (0.10), 2.213 (0.07), 2.231 (0.19), 2.250 (0.22), 2.267 (0.18), 2.285 (0.13), 2.302 (0.08), 2.327 (0.07), 2.365 (0.07), 2.384 (0.36), 2.393 (0.38), 2.402 (0.59), 2.410 (0.56), 2.420 (0.29), 2.428 (0.27), 2.452 (0.06), 2.669 (0.06), 4.373 (0.20), 4.390 (0.39), 4.407 (0.19), 7.698 (0.31), 7.711 (1.11), 7.722 (0.54), 7.748 (0.35), 7.766 (0.11).

Пример 149A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,3,5-трифторфенил)пентаноат (рацемат)



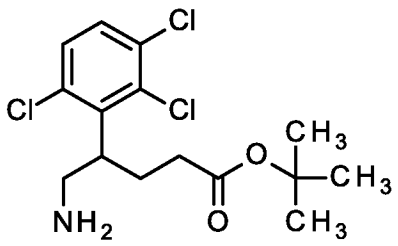
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2,3,5-трифторфенил)бутаноат (600 мг, 2.00 ммоль, Пример 71A) в *трет*-бутаноле (15 мл) смешали с никелем Ренея (118 мг, 2.00 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, дважды дополнительно промыли *трет*-бутанолом (по 5 мл), и фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток адсорбировали в этилацетате (50 мл). Эту органическую фазу дважды экстрагировали 1 М соляной кислоты (соответственно 50 мл). Объединенные водные фазы посредством медленного добавления гидрокарбоната натрия довели до pH 8-9 и затем дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 50 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Получили 200 мг (96% чистоты, 32% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 3): R_t = 1.81 мин; MS (ESIpos): m/z = 304 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.110 (0.34), 1.193 (0.08), 1.234 (0.08), 1.353 (16.00), 1.509 (0.17), 1.639 (0.07), 1.673 (0.16), 1.689 (0.20), 1.698 (0.17), 1.714 (0.17), 1.729 (0.09), 1.865 (0.06), 1.934 (0.06), 1.955 (0.13), 1.968 (0.17), 1.984 (0.18), 2.003 (0.18), 2.025 (0.88), 2.041 (0.91), 2.059 (0.29), 2.328 (0.05), 2.367 (0.04), 2.691 (0.14), 2.710 (0.21), 2.723 (0.39), 2.742 (0.46), 2.755 (0.40), 2.771 (0.46), 2.787 (0.14), 2.802 (0.16), 2.944 (0.18), 7.039 (0.22), 7.051 (0.22), 7.063 (0.22), 7.301 (0.08), 7.309 (0.09), 7.329 (0.18), 7.337 (0.17), 7.345 (0.17), 7.365 (0.10), 7.373 (0.09).

Пример 150A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат (рацемат)



Раствор (+/-)-*трет-бутил*-4-циан-4-(2,3,6-трихлорфенил)бутаноата (10.2 г, 95% чистоты, 27.9 ммоль, Пример 72A) в *трет*-бутаноле (210 мл) и метаноле (9.1 мл) смешали с никелем Ренея (1.64 г, 27.9 ммоль), и смесь гидрировали на протяжении ночи при перемешивании при нормальном давлении. Добавили дополнительное количество никеля Ренея (2.0 г, 34.0 ммоль), и смесь гидрировали три

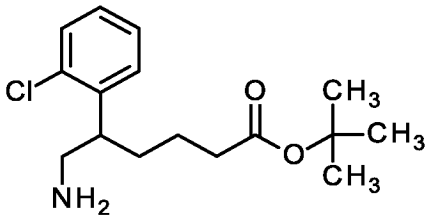
дополнительных дня при перемешивании при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, трижды дополнительно промыли метанолом (соответственно 30 мл) и фильтрат сконцентрировали. Остаток адсорбировали в этилацетате (400 мл). Эту органическую фазу дважды экстрагировали 1 М соляной кислоты (300 мл). Объединенные водные фазы посредством медленного добавления гидрокарбоната натрия довели до pH 8-9 и затем дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 300 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. После сушки в вакууме получили 2.54 г (89% чистоты, 23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.30 мин; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.336 (16.00), 1.352 (1.85), 1.492 (0.42), 2.013 (0.65), 2.022 (0.61), 2.030 (0.63), 2.042 (0.89), 2.055 (0.81), 2.070 (0.42), 2.082 (0.42), 2.097 (0.43), 3.049 (0.54), 3.069 (0.57), 7.426 (0.52), 7.506 (0.64), 7.532 (0.56), 7.544 (0.61), 7.553 (0.41).

Пример 151A

(+/-)-*трет-бутил*-6-амино-5-(2-хлорфенил)гексаноат *(рацемат)*



Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-5-(2-хлорфенил)-5-цианпентаноата (2.70 г, 9.19 ммоль, Пример 73A) в *трет*-бутаноле (54 мл) смешали с никелем Ренея (540 мг, 9.19 ммоль) и гидрировали 24 ч при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, дважды дополнительно промыли *трет*-бутанолом (15 мл), и фильтрат сконцентрировали. Остаток адсорбировали в этилацетате (60 мл) и последовательно экстрагировали 1 М соляной кислоты и водой. PH объединенных водных фазх с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия установили до 8-9 и дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 80 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в

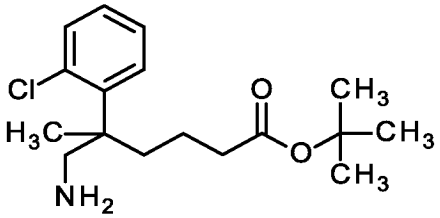
вакууме. Получили 1.32 г (95% чистоты, 46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.33 мин; MS (ESIpos): m/z = 298 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.111 (0.02), 1.195 (0.08), 1.271 (0.23), 1.290 (0.45), 1.315 (0.77), 1.334 (1.17), 1.356 (16.00), 1.462 (0.15), 1.477 (0.17), 1.485 (0.23), 1.496 (0.24), 1.509 (0.29), 1.519 (0.27), 1.532 (0.20), 1.542 (0.12), 1.556 (0.09), 1.697 (0.17), 1.710 (0.26), 1.724 (0.27), 1.736 (0.26), 1.744 (0.21), 1.769 (0.14), 1.784 (0.08), 1.876 (0.06), 2.074 (0.13), 2.093 (0.23), 2.113 (0.58), 2.131 (0.90), 2.144 (0.77), 2.162 (0.39), 2.183 (0.14), 2.201 (0.09), 2.367 (0.06), 2.739 (1.29), 2.756 (1.29), 3.110 (0.18), 3.127 (0.32), 3.140 (0.35), 3.150 (0.32), 3.163 (0.27), 3.180 (0.13), 7.171 (0.12), 7.196 (0.28), 7.206 (0.32), 7.211 (0.31), 7.217 (0.44), 7.227 (0.35), 7.238 (0.29), 7.248 (0.07), 7.293 (0.22), 7.315 (1.26), 7.326 (1.32), 7.405 (0.67), 7.425 (0.53).

Пример 152A

(+/-)-*трет*-бутил-6-амино-5-(2-хлорфенил)-5-метилгексаноат *(рацемат)*



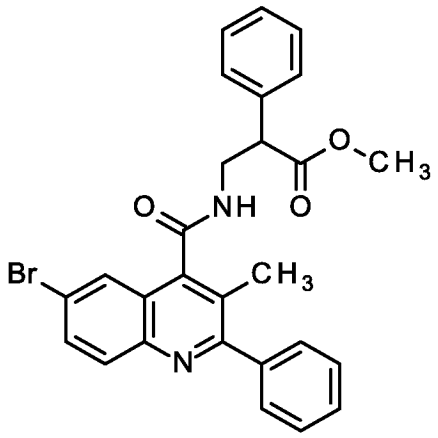
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-5-(2-хлорфенил)-5-цианогексаноата (2.38 г, 7.73 ммоль, Пример 74A) в *трет*-бутаноле (45 мл) смешали с никелем Ренея (454 мг, 7.73 ммоль) и гидрировали 24 ч при нормальном давлении. Затем снова смешали с никелем Ренея (454 мг, 7.73 ммоль) и гидрировали дополнительные 24 ч при нормальном давлении. Затем еще один раз смешали с никелем Ренея (454 мг, 7.73 ммоль) и гидрировали дополнительные 24 ч при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель, дважды дополнительно промыли *трет*-бутанолом (15 мл), и фильтрат сконцентрировали. Остаток адсорбировали в этилацетате (80 мл) и последовательно экстрагировали 1 М соляной кислоты и водой (соответственно 80 мл). PH объединенных водных фазх с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия установили до 8-9 и экстрагировали дважды этилацетатом (соответственно 100 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в

вакууме. Получили 820 мг (61% чистоты, 21% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в смеси с дехлорированным продуктом ((+/-)-*трет*-бутил-6-амино-5-метил-5-фенилгексаноатом).

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.24 мин; MS (ESIpos): m/z = 312 $[M+H]^+$

Пример 153A

(+/-)-метил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}гидратропаат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (257 мг, 750 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (4 мл) добавили HATU (428 мг, 1.13 ммоль) и DIPEA (390 мкл, 2.3 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-метил-3-амино-2-фенилпропаноат-гидрохлорид (178 мг, 825 мкмоль, Пример 75A), и смесь перемешивали 1.5 ч при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с 10%-ной лимонной кислотой (50 мл), и образовавшийся осадок отфильтровали, дважды промыли водой (5 мл) и высушили в вакууме. Затем осадок адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 97:3 → 8:2, Isolera One). Получили 175 мг (90% чистоты, 42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

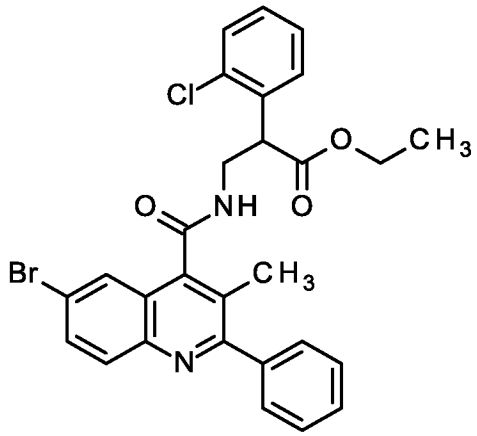
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 547/549 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.64), 0.008 (1.20), 2.167 (2.67), 3.287 (1.39), 3.647 (16.00), 4.106 (0.90), 4.126 (1.46), 7.325 (1.12), 7.336 (1.15), 7.347 (0.78), 7.387 (12.53), 7.398 (7.56), 7.493 (0.93), 7.507 (2.84), 7.514 (2.14), 7.526 (5.17), 7.537

(5.83), 7.543 (3.52), 7.555 (1.01), 7.851 (1.24), 7.856 (1.07), 7.873 (1.92), 7.879 (1.75), 7.945 (3.66), 7.968 (2.29), 9.024 (1.33).

Пример 154A

(+/-)-этил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлорфенил)пропаноат *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-этил-3-амино-2-(2-хлорфенил)пропаноата (1.25 г, 5.50 ммоль, Пример 76A) в дихлорметане (25 мл) последовательно добавили триэтиламин (1.4 мл, 10 ммоль) и смесь из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбонилхлорида (1.80 г, 5.00 ммоль, Пример 1A) в дихлорметане (25 мл), и реакционную смесь перемешивали 2 ч при КТ. Затем смесь смешали с дихлорметаном (50 мл) и водой (100 мл) и встряхнули. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном (соответственно 100 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (200 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 9:1). Получили 2.36 г (100% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

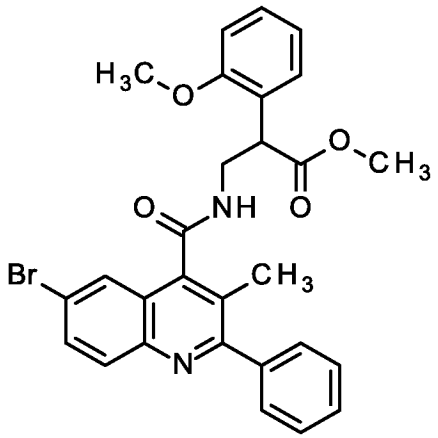
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.37 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.26), 0.008 (1.20), 0.890 (2.24), 1.131 (7.34), 1.149 (16.00), 1.157 (1.41), 1.166 (7.62), 1.175 (1.72), 1.193 (0.77), 1.398 (7.12), 1.988 (2.67), 2.184 (11.70), 4.021 (1.07), 4.039 (1.23), 4.111 (1.87), 4.128 (5.28), 4.146 (5.04), 4.164 (1.63), 4.558 (1.60), 4.577 (3.41), 4.596 (1.41), 7.354 (1.78), 7.358 (1.84), 7.372 (1.87), 7.378 (2.92), 7.382 (1.97), 7.397 (2.15), 7.401 (2.27), 7.416 (0.98), 7.419 (0.83), 7.492 (1.87), 7.496 (3.72), 7.502 (3.99), 7.508 (6.94), 7.513 (7.28), 7.519 (4.27),

7.525 (7.98), 7.527 (9.43), 7.531 (6.54), 7.535 (8.60), 7.538 (8.48), 7.542 (5.71), 7.545 (4.27), 7.555 (1.57), 7.849 (2.18), 7.854 (1.90), 7.871 (3.29), 7.876 (3.13), 7.944 (5.62), 7.966 (3.53), 9.014 (1.17), 9.029 (2.36), 9.043 (1.14).

Пример 155A

(+/-)-метил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-метоксифенил)пропаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-метил-3-амино-2-(2-метоксифенил)пропаноат-гидрохлорида (1.52 г, 89% чистоты, 5.50 ммоль, Пример 77A) в дихлорметане (15 мл) последовательно добавили триэтиламин (1.4 мл, 10 ммоль) и суспензию из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбонилхлорида (902 мг, 2.50 ммоль, Пример 1A) в дихлорметане (10 мл), и смесь перемешивали 24 ч при КТ. Затем смесь смешали с дихлорметаном и водой (соответственно 100 мл) и встряхнули. Водную фазу экстрагировали один раз дихлорметаном (100 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (200 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 8:2). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.14 г (100% чистоты, 85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

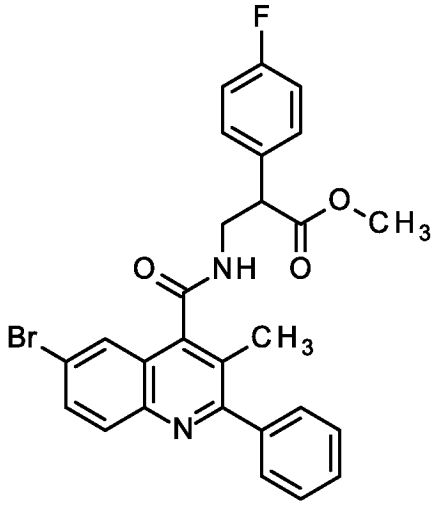
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 533/535 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.988 (0.57), 2.194 (6.26), 3.303 (2.46), 3.324 (1.41), 3.622 (14.45), 3.799 (16.00), 4.364 (0.82), 4.383 (1.55), 4.402 (0.71), 6.945 (0.84), 6.947 (0.81), 6.964 (1.83), 6.966 (1.71), 6.983 (1.08), 7.034 (1.46), 7.053 (1.84), 7.279

(3.27), 7.297 (3.66), 7.301 (1.80), 7.315 (0.75), 7.493 (0.95), 7.504 (1.39), 7.508 (2.60), 7.514 (2.02), 7.521 (1.24), 7.527 (4.31), 7.539 (5.20), 7.541 (5.04), 7.546 (3.03), 7.549 (1.98), 7.558 (0.93), 7.850 (1.24), 7.855 (1.01), 7.872 (1.86), 7.878 (1.67), 7.943 (3.32), 7.966 (2.06), 8.929 (1.40).

Пример 156A

(+/-)-метил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(4-фторфенил)пропаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-метил-3-амино-2-(4-фторфенил)пропаноат-гидрохлорида (129 мг, 550 мкмоль, Пример 78A) в дихлорметане (3 мл) последовательно добавили триэтиламин (140 мкл, 1.0 ммоль) и суспензию из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбонилхлорида (180 мг, 500 мкмоль, Пример 1A) в дихлорметане (2 мл), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем снова прибавили (+/-)-метил-3-амино-2-(4-фторфенил)пропаноат-гидрохлорид (129 мг, 550 мкмоль, Пример 78A) в дихлорметане (2 мл) и триэтиламин (140 мкл, 1.0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали дополнительные 4 дня при КТ. Затем смесь смешали с дихлорметаном и водой (соответственно 50 мл) и встряхнули. Водную фазу экстрагировали один раз дихлорметаном (50 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 8:2). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и

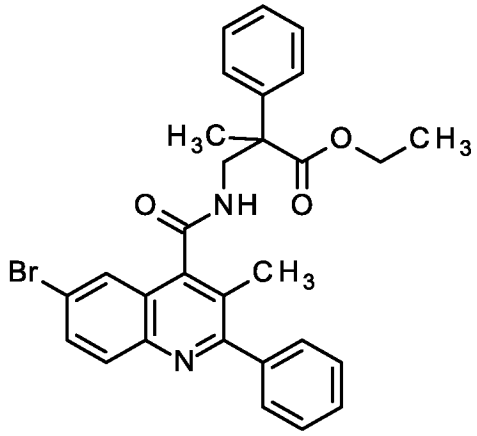
остаток высушили в вакууме. Получили 213 мг (90% чистоты, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 521/523 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): d [ppm] = 9.01 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.71 (br. s, 1H), 7.57-7.49 (m, 5H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 4.14 (t, 1H), 4.02-3.78 (br. m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.18 (br. s, 3H).

Пример 157A

(+/-)-этил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-метилгидратропаат *(рацемат)*



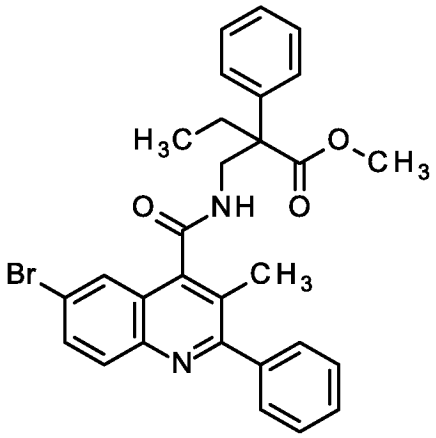
К суспензии из (+/-)-этил-3-амино-2-метил-2-фенилпропаноат-гидрохлорида (146 мг, 600 мкмоль, получаемому согласно *Archiv der Pharmazie* **1985**, *318* (7), 593-600) в дихлорметане (3 мл) последовательно добавили *N*,*N*-диизопропилэтиламин (260 мкл, 1.5 ммоль) и суспензию из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбонилхлорида (180 мг, 500 мкмоль, Пример 1A) в дихлорметане (2 мл), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем смесь смешали с дихлорметаном и водой (соответственно 30 мл) и встряхнули. Водную фазу экстрагировали один раз дихлорметаном (30 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 225 мг (100% чистоты, 85 % теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.39 мин; MS (ESIpos): m/z = 531/533 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.890 (0.83), 1.123 (6.66), 1.141 (13.96), 1.158 (7.14), 1.175 (1.38), 1.192 (0.72), 1.397 (2.24), 1.646 (16.00), 1.988 (2.56), 2.156 (2.64), 3.980 (0.77), 4.020 (0.70), 4.038 (0.69), 4.068 (0.78), 4.077 (0.77), 4.087 (1.02), 4.095 (2.44), 4.105 (1.73), 4.113 (2.67), 4.124 (2.66), 4.142 (2.42), 4.150 (1.36), 4.168 (0.87), 7.303 (1.56), 7.318 (1.50), 7.366 (1.45), 7.387 (5.68), 7.399 (7.92), 7.403 (13.69), 7.419 (1.37), 7.480 (0.44), 7.492 (1.60), 7.507 (4.84), 7.512 (3.61), 7.525 (6.69), 7.541 (8.34), 7.560 (1.72), 7.720 (0.61), 7.841 (1.93), 7.846 (1.67), 7.864 (2.87), 7.869 (2.68), 7.941 (5.55), 7.963 (3.54), 8.721 (1.12), 8.735 (2.00), 8.751 (1.09).

Пример 158A

(+/-)-метил-2-({[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}метил)-2-фенилбутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (500 мг, 1.46 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (5 мл) добавили HATU (833 мг, 2.19 ммоль) и DIPEA (760 мкл, 4.4 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-метил-2-(аминометил)-2-фенилбутаноат-гидрохлорид (562 мг, 95% чистоты, 2.19 ммоль, получаемый согласно *Archiv der Pharmazie* **1985**, *318* (7), 593-600), растворенный в ДМФ (3 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 20 мл) и встряхнули. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 20 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством

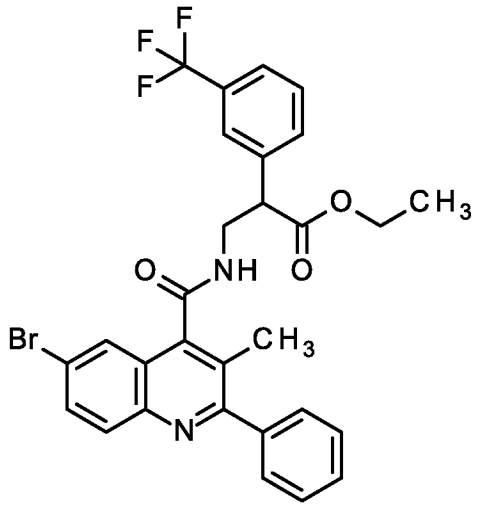
колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 9:1). Получили 567 мг (98% чистоты, 72% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.24 мин; MS (ESIpos): m/z = 531/533 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.63), 0.008 (0.56), 0.793 (2.77), 0.811 (6.44), 0.830 (2.94), 1.398 (0.51), 2.109 (1.08), 2.127 (3.11), 2.146 (4.00), 2.163 (2.40), 3.625 (16.00), 4.039 (0.43), 4.052 (0.47), 4.074 (0.65), 4.085 (0.60), 4.202 (0.58), 4.219 (0.62), 4.235 (0.46), 7.271 (0.56), 7.288 (1.55), 7.306 (1.12), 7.325 (2.20), 7.342 (5.33), 7.361 (3.46), 7.379 (2.92), 7.399 (0.99), 7.492 (1.16), 7.507 (3.59), 7.512 (2.64), 7.525 (4.86), 7.540 (5.95), 7.560 (1.26), 7.842 (1.41), 7.847 (1.26), 7.864 (2.14), 7.869 (2.02), 7.939 (4.01), 7.962 (2.55), 8.639 (0.83), 8.654 (1.55), 8.669 (0.80).

Пример 159A

(+/-)-этил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-[3-(трифторметил)фенил]пропаноат (*рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (52 мг, 153 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (1.5 мл) добавили HATU (87 мг, 230 мкмоль) и DIPEA (80 мкл, 460 мкмоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-этил-3-амино-2-[3-(трифторметил)фенил]пропаноат (60 мг, 230 мкмоль, Пример 80A), растворенный в ДМФ (1.5 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22).

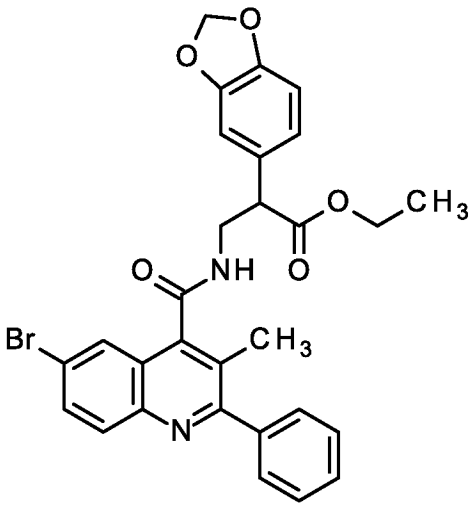
Объединенные целевые фракции сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 43 мг (98% чистоты, 47% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.41 мин; MS (ESIpos): m/z = 585/587 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.137 (5.86), 1.154 (11.79), 1.172 (5.88), 1.195 (3.38), 1.212 (3.46), 1.426 (11.61), 1.459 (1.63), 2.011 (3.91), 2.111 (2.10), 2.189 (0.44), 2.321 (0.63), 3.656 (0.73), 3.721 (1.10), 3.736 (1.02), 3.898 (0.66), 3.918 (0.84), 3.932 (1.58), 3.952 (2.40), 3.968 (2.49), 3.986 (1.38), 4.099 (0.63), 4.109 (1.09), 4.117 (1.61), 4.126 (2.89), 4.135 (3.04), 4.144 (3.09), 4.153 (2.68), 4.161 (1.51), 4.170 (0.92), 4.179 (0.53), 4.223 (1.36), 4.242 (2.35), 4.261 (1.04), 7.506 (3.76), 7.523 (16.00), 7.565 (0.63), 7.577 (0.56), 7.585 (0.56), 7.597 (0.53), 7.625 (1.00), 7.644 (2.61), 7.664 (2.44), 7.699 (3.02), 7.741 (5.52), 7.847 (1.72), 7.852 (1.65), 7.870 (2.67), 7.874 (2.58), 7.941 (4.43), 7.963 (2.81), 8.106 (0.43), 8.124 (0.41), 8.617 (0.41), 8.997 (1.32), 9.010 (2.41), 9.023 (1.25).

Пример 160A

(+/-)-этил-2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}пропаноат (*рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (144 мг, 421 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (5 мл) добавили HATU (240 мг, 632 мкмоль) и DIPEA (220 мкл, 1.3 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-этил-3-амино-2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)пропаноат (150 мг, 632 мкмоль, Пример 81A), растворенный в ДМФ (4 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После

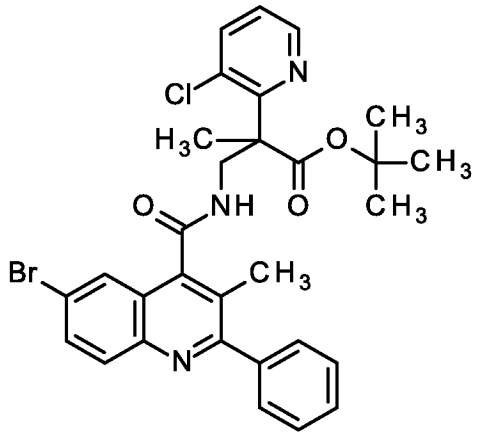
охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 126 мг (98% чистоты, 52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.22 мин; MS (ESIpos): m/z = 561/563 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.132 (7.84), 1.150 (16.00), 1.168 (7.82), 2.203 (8.18), 3.788 (0.91), 3.889 (0.95), 3.993 (2.51), 4.012 (4.07), 4.032 (1.55), 4.043 (0.47), 4.061 (1.04), 4.071 (1.16), 4.079 (1.28), 4.088 (3.86), 4.107 (5.28), 4.125 (3.40), 4.135 (1.13), 4.143 (0.99), 4.153 (0.87), 6.013 (15.21), 6.836 (2.25), 6.839 (2.39), 6.855 (4.06), 6.859 (4.32), 6.900 (6.60), 6.920 (3.60), 6.946 (6.37), 6.949 (6.20), 7.485 (0.65), 7.498 (1.98), 7.513 (5.89), 7.518 (4.93), 7.532 (9.29), 7.544 (12.04), 7.562 (2.49), 7.748 (0.84), 7.852 (2.40), 7.857 (2.28), 7.874 (3.60), 7.879 (3.55), 7.948 (6.49), 7.970 (4.10), 8.979 (1.64), 8.992 (3.19), 9.006 (1.64).

Пример 161A

(+/-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропаноат (*рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (215 мг, 628 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (2 мл) добавили HATU (358 мг, 942 мкмоль) и DIPEA (330 мкл, 1.9 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-3-амино-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропаноат (255 мг, 942 мкмоль, Пример 82A), растворенный в ДМФ (2 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ

(Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 230 мг (98% чистоты, 60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

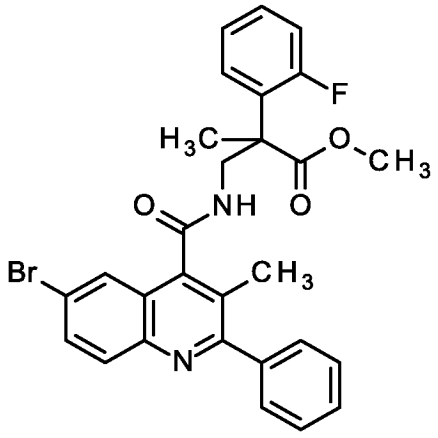
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.36 мин; MS (ESIpos): m/z = 594/596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.405 (16.00), 1.677 (4.42), 2.174 (1.39), 7.369 (0.45), 7.380 (0.48), 7.388 (0.50), 7.400 (0.48), 7.504 (1.05), 7.511 (0.83), 7.522 (2.01), 7.531 (2.12), 7.839 (0.57), 7.844 (0.42), 7.861 (0.83), 7.866 (0.71), 7.906 (0.70), 7.909 (0.69), 7.926 (2.00), 7.948 (0.81), 8.519 (0.64), 8.521 (0.63), 8.530 (0.63), 8.671 (0.59).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.67 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.81 (br. s, 1H), 7.57-7.46 (m, 5H), 7.38 (dd, 1H), 4.48 (br. dd, 1H), 3.92 (br. d, 1H), 2.17 (br. s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

Пример 162A

(+/-)-метил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-фторфенил)-2-метилпропаноата (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-метил-3-амино-2-(2-фторфенил)-2-метилпропаноата (127 мг, 600 мкмоль, CAS-RN 1803580-97-3, коммерчески доступный) в дихлорметане (3 мл) последовательно добавили *N,N*-диизопропилэтиламин (260 мкл, 1.5 ммоль) и суспензию из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбонилхлорида (180 мг, 500 мкмоль, Пример 1A) в дихлорметане (2 мл), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем смесь смешали с дихлорметаном и водой (соответственно 30 мл) и встряхнули. Водную фазу экстрагировали один раз дихлорметаном (30 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и

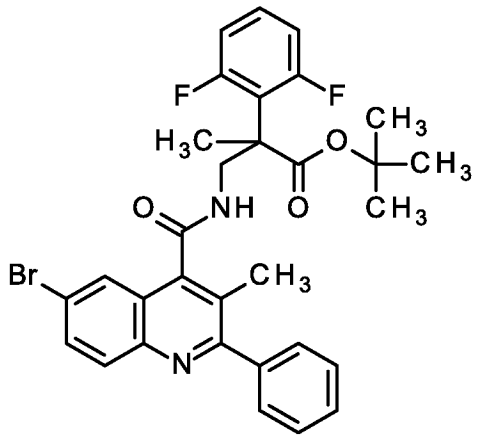
очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 208 мг (100% чистоты, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.25 мин; MS (ESIpos): m/z = 535/537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.157 (0.91), 1.174 (1.83), 1.192 (0.94), 1.397 (0.91), 1.614 (8.25), 1.988 (3.41), 2.149 (0.77), 3.311 (16.00), 3.931 (0.42), 4.020 (0.84), 4.038 (0.83), 4.199 (0.51), 4.216 (0.55), 4.231 (0.46), 4.250 (0.42), 7.171 (0.61), 7.192 (0.83), 7.201 (0.75), 7.209 (0.64), 7.222 (1.09), 7.227 (1.32), 7.247 (0.77), 7.371 (0.64), 7.387 (0.59), 7.447 (0.69), 7.467 (1.23), 7.492 (1.21), 7.507 (2.39), 7.513 (1.85), 7.525 (3.88), 7.538 (4.70), 7.556 (0.86), 7.840 (0.91), 7.845 (0.86), 7.863 (1.41), 7.868 (1.37), 7.934 (2.68), 7.956 (1.66), 8.762 (0.58), 8.778 (1.03), 8.793 (0.57).

Пример 163A

(+/-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2,6-дифторфенил)-2-метилпропаноат (*рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (550 мг, 1.61 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (5 мл) добавили HATU (917 мг, 2.41 ммоль) и DIPEA (840 мкл, 4.8 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-3-амино-2-(2,6-дифторфенил)-2-метилпропаноата (689 мг, 95% чистоты, 2.41 ммоль, Пример 83A), растворенный в ДМФ (3.5 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой

(соответственно 20 мл) и встряхнули. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 20 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 85:15). Получили 645 мг (98% чистоты, 66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

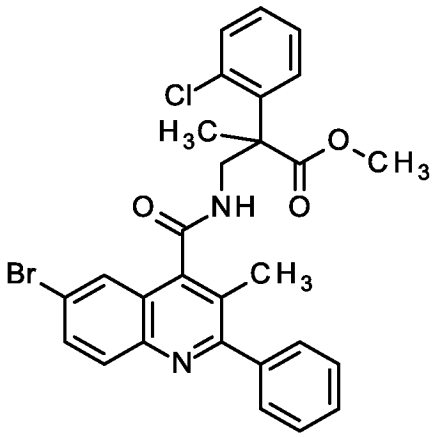
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.59 мин; MS (ESIpos): m/z = 595/597 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.401 (16.00), 1.744 (1.68), 7.072 (0.64), 7.096 (0.43), 7.506 (1.02), 7.512 (0.83), 7.524 (1.97), 7.533 (1.98), 7.838 (0.43), 7.860 (0.67), 7.865 (0.64), 7.930 (1.26), 7.953 (0.79), 8.791 (0.50).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.79 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.80-7.47 (m, 6H), 7.45-7.34 (m, 1H), 7.07 (br. t, 2H), 4.18 (br. dd, 1H), 3.78 (br. d, 1H), 2.16 (br. s, 3H), 1.74 (br. s, 3H), 1.40 (s, 9H).

Пример 164A

(+/-)-метил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлорфенил)-2-метилпропаноат (*рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (500 мг, 1.46 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (5 мл) добавили HATU (833 мг, 2.19 ммоль) и DIPEA (760 мкл, 4.4 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-метил-3-амино-2-(2-хлорфенил)-2-метилпропаноат (525 мг, 95% чистоты, 2.19 ммоль, доступный в Santai Labs), растворенный в ДМФ (3 мл), и смесь перемешивали на протяжении

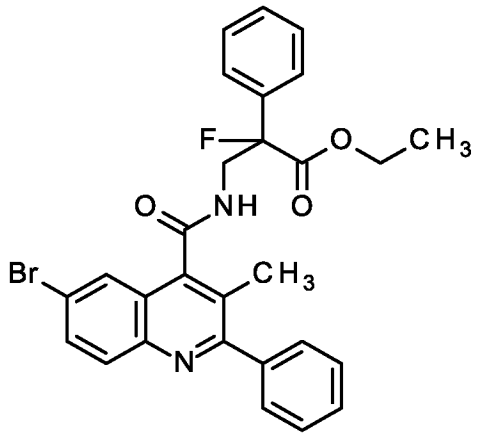
ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 20 мл) и встряхнули. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 20 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 85:15). Получили 554 мг (98% чистоты, 67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.30 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.397 (1.34), 1.662 (9.58), 1.988 (0.59), 2.072 (0.62), 2.152 (0.72), 3.640 (16.00), 3.930 (0.48), 3.953 (0.55), 4.405 (0.60), 4.423 (0.64), 4.438 (0.58), 4.457 (0.52), 7.344 (0.97), 7.362 (1.87), 7.377 (1.41), 7.398 (0.76), 7.453 (1.58), 7.472 (1.30), 7.491 (1.10), 7.506 (3.18), 7.512 (2.71), 7.524 (6.80), 7.536 (6.85), 7.838 (1.13), 7.843 (1.11), 7.861 (1.78), 7.866 (1.77), 7.930 (3.34), 7.952 (2.02), 8.712 (0.72), 8.729 (1.22), 8.744 (0.69).

Пример 165A

(+/-)-этил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-фторгидратропаат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (171 мг, 500 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (5 мл) добавили HATU (150 мкл, 750 мкмоль) и DIPEA (260 мкл, 1.5 ммоль), и смесь перемешивали 5 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-этил-3-амино-2-фтор-2-фенилпропаноат-гидрохлорид (186 мг, 750 мкмоль, CAS-RN 1909308-68-4,

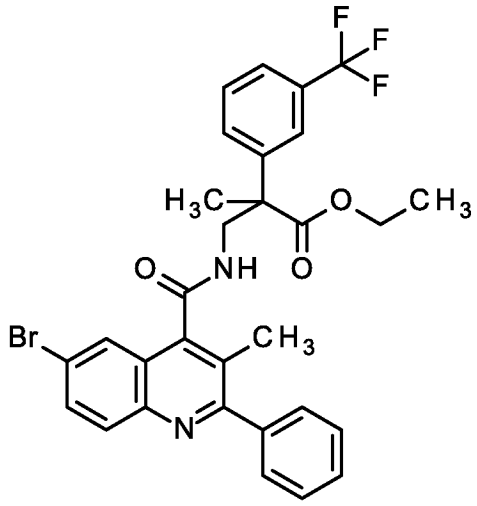
коммерчески доступный), и смесь перемешивали 2.5 ч при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 50 мл) и встряхнули. Водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (80 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 93:7 → 7:3). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 222 мг (100% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.20 мин; MS (ESIpos): m/z = 535/537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.50), 0.008 (1.61), 1.143 (0.70), 1.179 (7.74), 1.197 (16.00), 1.215 (8.00), 1.233 (0.88), 1.397 (1.11), 2.168 (1.34), 2.327 (0.57), 4.217 (3.02), 4.233 (3.04), 5.754 (1.29), 7.387 (0.85), 7.398 (0.54), 7.478 (5.24), 7.494 (7.07), 7.509 (9.52), 7.514 (8.51), 7.528 (12.06), 7.542 (13.27), 7.581 (9.10), 7.599 (6.45), 7.850 (2.41), 7.871 (3.52), 7.944 (7.12), 7.966 (4.46), 9.179 (1.98), 9.194 (3.94), 9.209 (1.91).

Пример 166A

(+/-)-этил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пропаноата (*рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (506 мг, 1.48 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (6

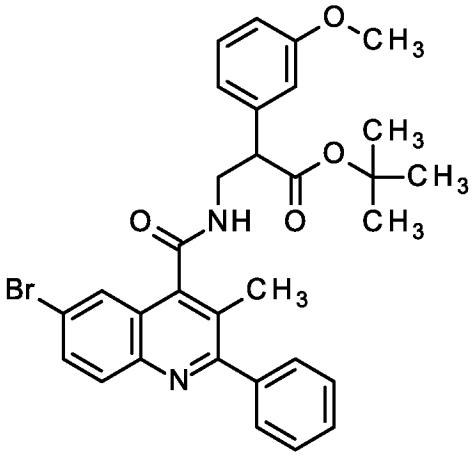
мл) добавили HATU (843 мг, 2.22 ммоль) и DIPEA (770 мкл, 4.4 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-этил-3-амино-2-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пропаноат (610 мг, 2.22 ммоль, Пример 84A), растворенный в ДМФ (3 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 577 мг (98% чистоты, 64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.50 мин; MS (ESIpos): m/z = 599/601 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.124 (6.68), 1.142 (14.17), 1.160 (6.91), 1.398 (0.94), 1.694 (16.00), 2.074 (1.16), 3.939 (1.13), 3.952 (1.23), 3.973 (1.51), 3.986 (1.41), 4.100 (0.67), 4.109 (0.82), 4.118 (0.87), 4.127 (3.00), 4.144 (4.39), 4.162 (2.88), 4.170 (0.82), 4.179 (0.79), 4.188 (0.64), 4.219 (1.62), 4.237 (1.71), 4.253 (1.39), 4.271 (1.30), 7.478 (0.48), 7.493 (1.25), 7.503 (4.16), 7.510 (3.72), 7.521 (10.32), 7.525 (9.36), 7.621 (0.97), 7.641 (2.45), 7.660 (2.39), 7.686 (2.87), 7.706 (5.92), 7.732 (2.76), 7.751 (1.95), 7.837 (1.69), 7.842 (1.63), 7.859 (2.60), 7.864 (2.57), 7.935 (5.22), 7.957 (3.35), 8.766 (1.12), 8.782 (1.97), 8.796 (1.16).

Пример 167A

(+/-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-метоксифенил)пропаноата (*рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (681 мг, 1.99 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (6.8 мл) добавили HATU (1.14 г, 2.99 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 8.0 ммоль), и смесь

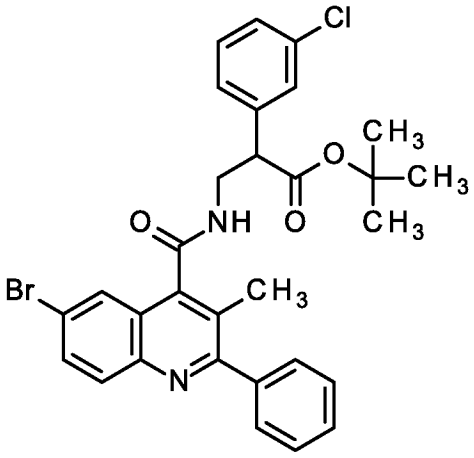
перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-3-амино-2-(3-метоксифенил)пропаноат (750 мг, 2.99 ммоль, Пример 85A), растворенный в ДМФ (4.6 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (60 мл) и встряхнули. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (100 мЛ и 80 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 100:0 → 7:3, Isolera). Получили 940 мг (92% чистоты, 76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 575/577 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.84), 0.008 (0.62), 1.375 (16.00), 1.398 (7.07), 2.184 (1.00), 2.523 (0.41), 3.749 (6.57), 3.960 (0.51), 6.879 (0.43), 6.898 (1.61), 6.923 (0.54), 6.943 (0.62), 7.304 (0.59), 7.509 (0.84), 7.516 (0.75), 7.529 (1.92), 7.535 (1.86), 7.542 (1.36), 7.849 (0.46), 7.871 (0.69), 7.876 (0.65), 7.945 (1.19), 7.967 (0.76), 8.992 (0.54).

Пример 168A

(+/-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-хлорфенил)пропаноат (*рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (681 мг, 1.99 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (4.5 мл) добавили HATU (743 мг, 1.95 ммоль) и DIPEA (910 мкл, 5.2 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-3-амино-2-(3-

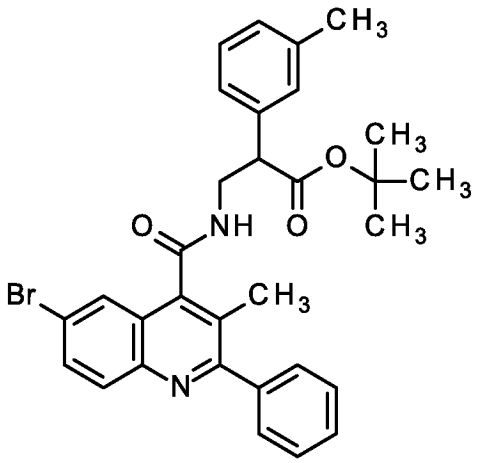
хлорфенил)пропаноат (500 мг, 1.95 ммоль, Пример 86A), растворенный в ДМФ (3.0 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (40 мл) и встряхнули. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (70 мЛ и 50 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 100:0 → 7:3, Isolera). Получили 430 мг (88% чистоты, 50% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.36 мин; MS (ESIpos): m/z = 579/581 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.98 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.46-7.32 (m, 4H), 4.01 (t, 1H), 3.93-3.76 (m, 2H), 2.15 (br. s, 3H), 1.38 (s, 9H).

Пример 169A

(+/-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-метилфенил)пропаноат (*рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (678 мг, 1.98 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (6.8 мл) добавили HATU (1.13 г, 2.97 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 7.9 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-3-амино-2-(3-метилфенил)пропаноат (699 мг, 2.97 ммоль, Пример 87A), растворенный в ДМФ (4.6 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (60 мл) и встряхнули. Водную фазу дважды

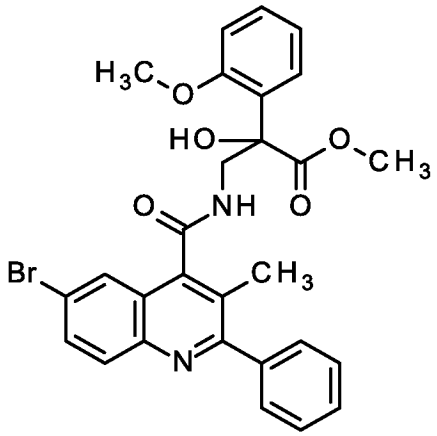
экстрагировали этилацетатом (110 мЛ и 80 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (60 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 100:0 → 7:3, Isolera). Получили 830 мг (95% чистоты, 71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

C-MS (Метод 1): R_t = 2.56 мин; MS (ESIpos): m/z = 559/561 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.99 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.76 (br. s, 1H), 7.59-7.44 (m, 5H), 7.27 (t, 1H), 7.19-7.07 (m, 3H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (br. s, 2H), 1.37 (s, 9H).

Пример 170A

(+/-)-метил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-гидрокси-2-(2-метоксифенил)пропаноат (*рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (506 мг, 1.48 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (7.5 мл) добавили HATU (150 мкл, 2.2 ммоль) и DIPEA (770 мкл, 4.4 ммоль), и смесь перемешивали 5 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-метил-3-амино-2-гидрокси-2-(2-метоксифенил)пропаноат (500 мг, 2.22 ммоль, доступный в Santai Labs, Art Nr. ADH-GM-15173), и смесь перемешивали 8.5 ч при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (80 мл), высушили над сульфатом натрия,

отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 93:7 → 4:6, Isolera). Получили 586 мг (100% чистоты, 72% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 549/551 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.91), 0.008 (0.93), 1.988 (0.67), 2.092 (1.03), 2.522 (0.43), 3.310 (16.00), 3.635 (12.16), 6.293 (3.96), 6.939 (0.57), 6.958 (1.16), 6.977 (0.66), 6.997 (1.00), 7.017 (1.16), 7.280 (0.42), 7.300 (0.67), 7.479 (0.57), 7.482 (0.55), 7.494 (1.81), 7.501 (1.68), 7.514 (4.48), 7.518 (4.24), 7.526 (2.88), 7.538 (0.56), 7.590 (0.79), 7.609 (0.74), 7.813 (0.84), 7.818 (0.78), 7.835 (1.31), 7.840 (1.30), 7.899 (2.67), 7.921 (1.57), 8.478 (0.46), 8.493 (0.78), 8.508 (0.45).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.49 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.71 (br. s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55-7.46 (m, 5H), 7.30 (t, 1H), 7.05-6.92 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.35-4.11 (m, 1H), 4.09-3.93 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.09 (br. s, 3H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (309 мг) растворили в смеси из этанола (2 мл) и дихлорметана (3 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 171A и 172A) [колонка: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 50 °C; ввод проб: 0.15 мл; элюент: 100% этанол; продолжительность действия 18 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде.

Пример 171A

(-)-метил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-гидрокси-2-(2-метоксифенил)пропаноата (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 170A разделении энантиомеров получили 145 мг (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -68.6°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 549/551 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.095 (0.99), 3.465 (0.46), 3.473 (0.45), 3.487 (0.43), 3.636 (16.00), 6.945 (0.70), 6.960 (1.40), 6.975 (0.80), 6.999 (1.22), 7.016 (1.33), 7.285 (0.49), 7.300 (0.76), 7.314 (0.43), 7.474 (0.42), 7.482 (1.02), 7.490 (1.00), 7.494 (1.82), 7.499 (2.36), 7.514 (4.54), 7.522 (4.89), 7.526 (5.82), 7.538 (0.96), 7.596 (0.92), 7.610 (0.88), 7.818 (1.06), 7.822 (1.03), 7.836 (1.53), 7.840 (1.50), 7.903 (3.12), 7.921 (2.06), 8.485 (0.61), 8.497 (1.00), 8.508 (0.60).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.50 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.30 (t, 1H), 7.05-6.92 (m, 2H), 6.29 (br. s, 1H), 4.22 (br. s, 1H), 4.01 (br. s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.09 (br. s, 3H).

Пример 172A

(+)-метил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-гидрокси-2-(2-метоксифенил)пропаноат (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 170A разделении энантиомеров получили 137 мг (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +71.8°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

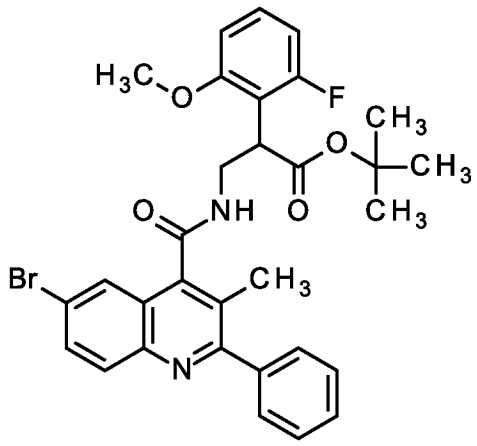
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 549/551 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.095 (1.37), 3.762 (16.00), 6.946 (0.95), 6.960 (1.90), 6.975 (1.09), 7.000 (1.66), 7.016 (1.81), 7.286 (0.67), 7.300 (1.05), 7.315 (0.59), 7.475 (0.56), 7.484 (1.38), 7.492 (1.40), 7.496 (2.52), 7.501 (3.23), 7.515 (6.13), 7.524 (6.70), 7.527 (7.88), 7.539 (1.35), 7.596 (1.28), 7.611 (1.22), 7.821 (1.43), 7.824 (1.40), 7.839 (2.07), 7.842 (2.05), 7.905 (4.13), 7.923 (2.71), 8.488 (0.85), 8.499 (1.37), 8.511 (0.83).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.50 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55-7.44 (m, 5H), 7.30 (t, 1H), 7.07-6.91 (m, 2H), 6.28 (br. s, 1H), 4.22 (br. s, 1H), 4.01 (br. s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.10 (br. s, 3H).

Пример 173A

(+/-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пропаноат (*рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (192 мг, 561 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (2.0 мл) добавили HATU (256 мг, 673 мкмоль) и DIPEA (230 мкл, 1.3 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-3-амино-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пропаноат (213 мг, 71% чистоты, 561 мкмоль, Пример 88A), и смесь перемешивали 2 ч при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 50 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (30 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (80 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 93:7 → 7:3, Isolera One). Затем предварительно очищенный продукт дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 192 мг (100% чистоты, 58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.30 мин; MS (ESIpos): m/z = 593/595 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.80 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.78 (br. s, 1H), 7.55-7.47 (m, 5H), 7.34-7.26 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (br. s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (224 мг, объединили с полученным из предварительного испытания количеством) в метаноле (10 мл) растворили и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ (сверхкритической жидкостной хроматографии) на хиральной фазе (смотрите Примеры 174A и 175A) [колонка: Chiralpak AD SFC, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 60 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.50 мл; элюент: 70% диоксида углерода / 30% этанол; продолжительность действия 11 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 174A

(-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пропаноат (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 173A разделении энантиомеров получили 81 мг (100% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -62.0°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.30 мин; MS (ESIpos): m/z = 593/595 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.364 (16.00), 2.181 (2.78), 3.794 (5.53), 6.818 (0.64), 6.869 (0.67), 6.890 (0.73), 7.289 (0.41), 7.307 (0.40), 7.502 (0.87), 7.510 (0.77), 7.522 (2.43), 7.526 (2.34), 7.534 (1.34), 7.840 (0.46), 7.846 (0.40), 7.863 (0.71), 7.868 (0.66), 7.930 (1.25), 7.952 (0.76), 8.795 (0.59).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.79 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.77 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.35-7.25 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

Пример 175A

(+)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пропаноат (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 173A разделении энантиомеров получили 92 мг (100% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +60.9°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, хлороформ

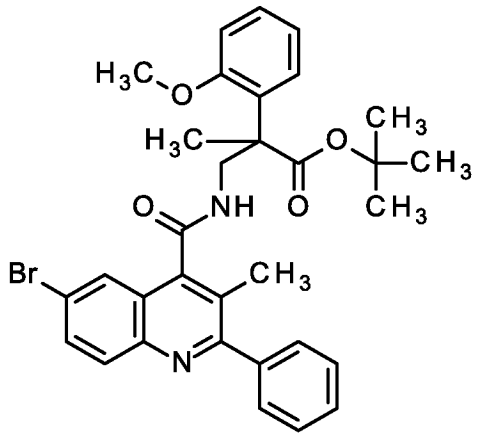
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.30 мин; MS (ESIpos): m/z = 593/595 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.364 (16.00), 2.181 (2.95), 3.795 (5.53), 6.818 (0.67), 6.841 (0.40), 6.870 (0.70), 6.891 (0.77), 7.290 (0.44), 7.308 (0.43), 7.502 (0.93), 7.510 (0.82), 7.523 (2.63), 7.526 (2.55), 7.841 (0.47), 7.846 (0.41), 7.863 (0.72), 7.868 (0.67), 7.930 (1.24), 7.953 (0.76), 8.795 (0.63).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.79 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.77 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.35-7.24 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.16-4.03 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (br. s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

Пример 176A

(+/-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-метоксифенил)-2-метилпропаноат (*рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (782 мг, 2.29 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (10 мл) добавили HATU (1.30 г, 3.43 ммоль) и DIPEA (1.2 мл, 6.9 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-3-амино-2-(2-метоксифенил)-2-метилпропаноат (1.30 г, 70% чистоты, 3.43 ммоль, Пример 89A), растворенный в ДМФ (5 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 50 мл). После встряхивания и разделения фаз водную фазу экстрагировали дважды этилацетатом (соответственно 50 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в

дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля, Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 93:7 → 6:4, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 1.09 г (98% чистоты, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.55 мин; MS (ESIpos): m/z = 589/591 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.39 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.55-7.45 (m, 5H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (dd, 1H), 2.08 (br. s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (1.00 г) растворили в этаноле (25 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 177A и 178A) [колонка: Daicel Chiralpak AD, 20 мкм, 360 мм x 50 мм; поток: 140 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 38 °C; ввод проб: 2.0 мл; элюент: 70% диоксида углерода / 30% этанола → 50% диоксида углерода / 50% этанол; продолжительность действия 9 мин]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 177A

(-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-метоксифенил)-2-метилпропаноат (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 176A разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера (ее-значение 100%) и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и лиофилизировали. Получили 440 мг (98% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -95.7°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.35 мин; MS (ESIpos): m/z = 589/591 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.41 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.60 (br. s, 1H), 7.55-7.46 (m, 5H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 4.30 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 2.08 (br. s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

Пример 178A

(+)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-метоксифенил)-2-метилпропаноат (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 176A разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера (ее-значение 100%) и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и лиофилизировали. Получили 450 мг (98% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +93.1°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, хлороформ

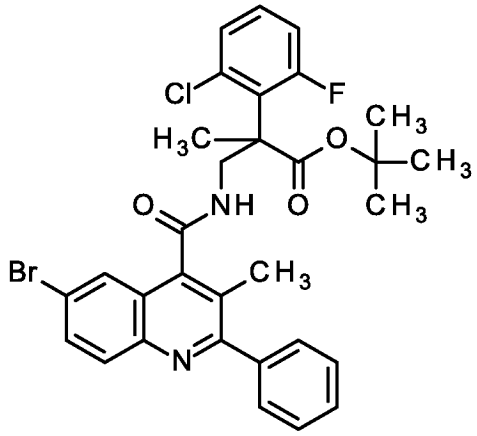
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.35 мин; MS (ESIpos): m/z = 589/591 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.364 (16.00), 1.568 (2.53), 6.988 (0.40), 7.228 (0.68), 7.241 (0.64), 7.498 (0.58), 7.503 (0.80), 7.517 (2.34), 7.524 (1.93), 7.848 (0.52), 7.850 (0.50), 7.917 (0.99), 7.931 (0.69), 8.408 (0.45).

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.41 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.63 (br. s, 1H), 7.55-7.46 (m, 5H), 7.31-7.19 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 2.08 (br. s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

Пример 179A

(+/-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлор-6-фторфенил)-2-метилпропаноат (*рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (694 мг, 2.03 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (15 мл) добавили HATU (1.16 г, 3.04 ммоль) и DIPEA (1.1 мл, 6.1 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-3-амино-2-(2-хлор-6-фторфенил)-2-метилпропаноат (1.25 г, 70% чистоты, 3.04 ммоль, Пример 90A), растворенный в ДМФ (5 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 50 мл). После встряхивания и разделения фаз водную фазу экстрагировали дважды этилацетатом (соответственно 50 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля, Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 93:7 → 6:4, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 960 мг (83% чистоты, 64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.63 мин; MS (ESIpos): m/z = 611/613 $[M+H]^+$

LC-MS (Метод 7): R_t = 1.71 min

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (960 мг) в метаноле (35 мл) растворили и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 180A и 181A) [колонка: Daicel Chiralpak AD, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.8 мл; элюент: 80% диоксида углерода / 20% метанола; продолжительность действия 7

мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 180A

(+)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлор-6-фторфенил)-2-метилпропаноата (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 179A разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера (ее-значение >99%) и дважды дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 205 мг (98% чистоты, 21% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +65.8°, 589 нм, c = 0.40 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.65 мин; MS (ESIpos): m/z = 611/613 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.77 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.58-7.47 (m, 5H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 1H), 4.47 (br. s, 1H), 3.81 (br. s, 1H), 2.16 (br. s, 3H), 1.84 (d, 3H), 1.42 (s, 9H).

Пример 181A

(-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлор-6-фторфенил)-2-метилпропаноат (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 179A разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера (ее-значение >99%) и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 289 мг (98% чистоты, 30% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

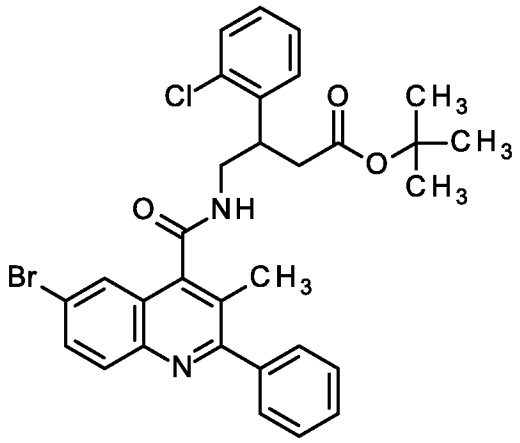
$[\alpha]_D^{20}$ = -70.6°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.67 мин; MS (ESIpos): m/z = 611/613 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.76 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.57-7.46 (m, 5H), 7.41-7.28 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 1H), 4.47 (br. s, 1H), 3.80 (br. s, 1H), 2.16 (br. s, 3H), 1.83 (d, 3H), 1.42 (s, 9H).

Пример 182A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)бутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (507 мг, 1.48 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (5 мл) добавили HATU (846 мг, 2.22 ммоль) и DIPEA (770 мкл, 4.4 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-хлорфенил)бутаноат (600 мг, 2.22 ммоль, Пример 91A), растворенный в ДМФ (4 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Получили 527 мг (98% чистоты, 58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

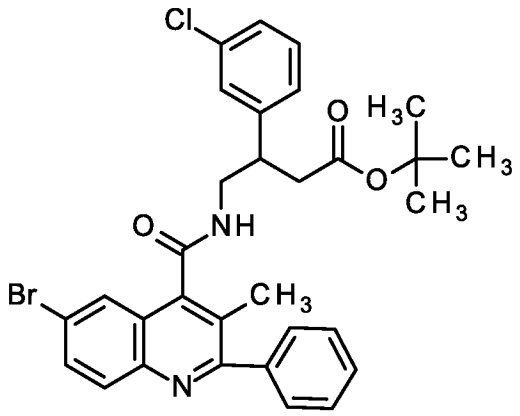
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.54 мин; MS (ESIpos): m/z = 593/595 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR получили из партии продукта (104 мг, 98% чистоты, 89% теор. вых.) из по аналогии проведенного испытания (исходя из 66 мг, 19.3 ммоль 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты):

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.86 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.78-7.62 (m, 1H), 7.58-7.47 (m, 6H), 7.44 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.84-3.57 (br. m, 2H, частично скрыт), 2.82-2.60 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

Пример 183A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-хлорфенил)бутаноат *(рацемат)*

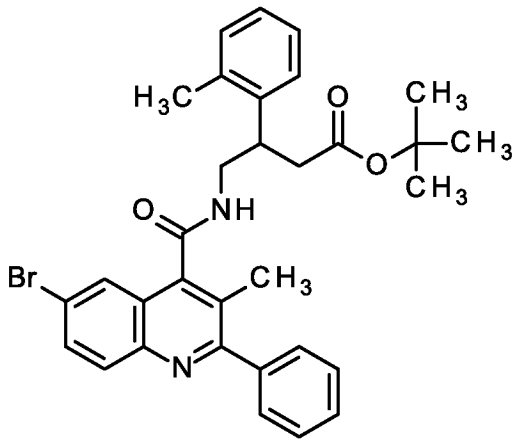


К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (99 мг, 291 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (1.5 мл) добавили HATU (166 мг, 436 мкмоль) и DIPEA (150 мкл, 870 мкмоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет-бутил*-4-амино-3-(3-хлорфенил)бутаноат (294 мг, 40% чистоты, 436 мкмоль, Пример 92A), растворенный в ДМФ (1 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 21). Получили 224 мг (66% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.53 мин; MS (ESIpos): m/z = 591/593 $(M+H)^+$

Пример 184A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метилфенил)бутаноат *(рацемат)*



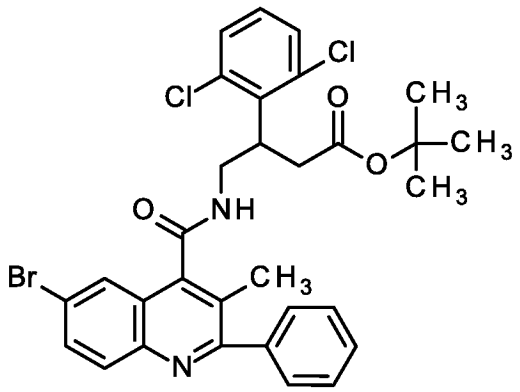
К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (629 мг, 1.84 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (6.5 мл) добавили HATU (1.05 г, 2.76 ммоль) и DIPEA (960 мкл, 5.5 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-метилфенил)бутаноат (724 мг, 95% чистоты, 2.76 ммоль, Пример 93A), растворенный в ДМФ (3.5 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 21). Получили 778 мг (95% чистоты, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.56 мин; MS (ESIpos): m/z = 573/575 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.88 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.59-7.44 (m, 5H), 7.34 (d, 1H), 7.26-7.03 (m, 3H), 3.80-3.62 (m, 2H), 3.57-3.38 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.14 (br. s, 2H), 1.22 (s, 9H).

Пример 185A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2,6-дихлорфенил)бутаноат



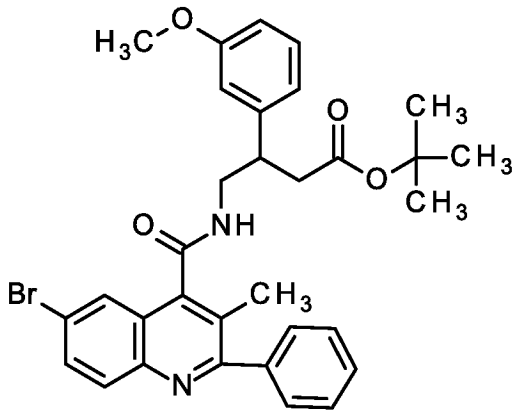
К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (180 мг, 525 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (4.5 мл) добавили HATU (300 мг, 788 мкмоль) и DIPEA (270 мкл, 1.6 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2,6-дихлорфенил)бутаноат (255 мг, 94% чистоты, 788 мкмоль, Пример 94A), растворенный в ДМФ (2 мл) прибавили, и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 21). Получили 150 мг (91% чистоты, 41% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.41 мин; MS (ESIpos): m/z = 627/629/631 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.96 (t, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.60-7.38 (m, 8H), 7.36-7.26 (m, 1H), 4.38 (br. s, 1H), 4.07 (br. s, 1H), 3.78 (br. s, 1H, скрытый), 3.04 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.19 (br. s, 3H), 1.24 (s, 9H).

Пример 186A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-метоксифенил)бутаноат *(рацемат)*



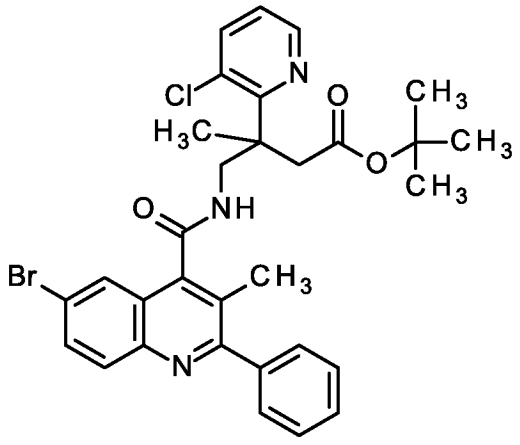
К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (387 мг, 1.13 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (4.5 мл) добавили HATU (645 мг, 1.70 ммоль) и DIPEA (590 мкл, 3.4 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет-бутил*-4-амино-3-(3-метоксифенил)бутаноат (500 мг, 90% чистоты, 1.70 ммоль, Пример 95A), растворенный в ДМФ (2 мл) прибавили, и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 21). Получили 225 мг (93% чистоты, 31% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.42 мин; MS (ESIpos): m/z = 589/591 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.81 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.57-7.46 (m, 5H), 7.23 (t, 1H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.83-6.74 (m, 1H), 3.80-3.66 (m, 1H, частично скрыт), 3.72 (s, 3H), 3.66-3.48 (m, 1H), 3.43-3.23 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H, частично скрыт), 2.11 (br. s, 3H), 1.27 (s, 9H).

Пример 187A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-метилбутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (493 мг, 1.44 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (4 мл) добавили HATU (822 мг, 2.16 ммоль) и DIPEA (0.75 мл, 4.33 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-метилбутаноат (616 мг, 2.16 ммоль, Пример 96A), растворенный в ДМФ (4 мл) прибавили, и смесь перемешивали на протяжении

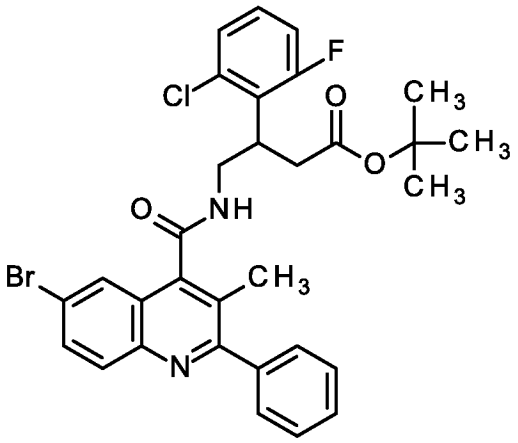
ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 21). Получили 694 мг (98% чистоты, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.35 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.69 (t, 1H), 8.48 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.44 (m, 5H), 7.32 (dd, 1H), 4.12 (br. s, 1H), 3.99 (br. s, 1H), 3.32 (d, 1H), 2.67 (d, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)

Пример 188A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (4.95 г, 14.5 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (65 мл) добавили HATU (8.26 г, 21.7 ммоль) и DIPEA (7.6 мл, 43 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутаноат (5.00 г, 17.4 ммоль, Пример 97A), растворенный в ДМФ (20 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь сконцентрировали, и остаток смешали с соответственно 200 мЛ этилацетата и воды и встряхнули. Водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли один раз 200 мЛ насыщенного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (500 г силикагеля Biotage

Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 9:1 → 8:2). Получили 5.23 г (100% чистоты, 59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.33 мин; MS (ESIpos): m/z = 611/613 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.97 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.78-7.59 (br. m, 1H), 7.60-7.44 (m, 5H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.26-7.12 (m, 1H), 4.16-3.98 (m, 1H), 3.93-3.56 (br. m, 2H), 2.85-2.61 (m, 2H), 2.17 (br. s, 3H), 1.24 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (5.15 г) адсорбировали в 50 мЛ метанола, отфильтровали и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 189A и 190A) [колонка: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 175 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 38 °C; ввод проб: 0.4 мл; элюент: 80% диоксида углерода / 20% изопропанола; продолжительность действия 8 мин, изократический].

Пример 189A

(-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 188A разделении энантиомеров получили 1.89 г (100% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -16.6°, 589 нм, c = 0.50 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.52 мин; MS (ESIpos): m/z = 611/613 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.97 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.78-7.57 (m, 1H), 7.58-7.43 (m, 5H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 1H), 4.17-3.99 (m, 1H), 3.94-3.59 (br. m, 2H), 2.88-2.61 (m, 2H), 2.17 (br. s, 3H), 1.24 (s, 9H).

Пример 190A

(+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 188A разделении энантиомеров получили 1.85 г (98% чистоты, ее-значение 95%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

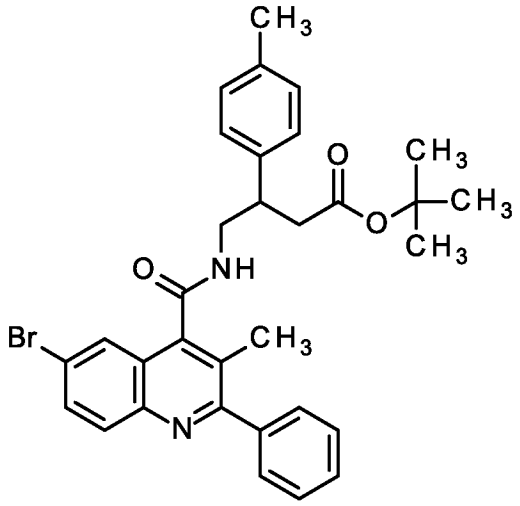
$[\alpha]_D^{20}$ = +16.1°, 589 нм, c = 0.52 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.52 мин; MS (ESIpos): m/z = 611/613 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.97 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.79-7.60 (br. m, 1H), 7.56-7.44 (m, 5H), 7.41-7.27 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.97-3.61 (br. m, 2H), 2.85-2.61 (m, 2H), 2.17 (br. s, 3H), 1.24 (s, 9H).

Пример 191A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-метилфенил)бутаноат *(рацемат)*



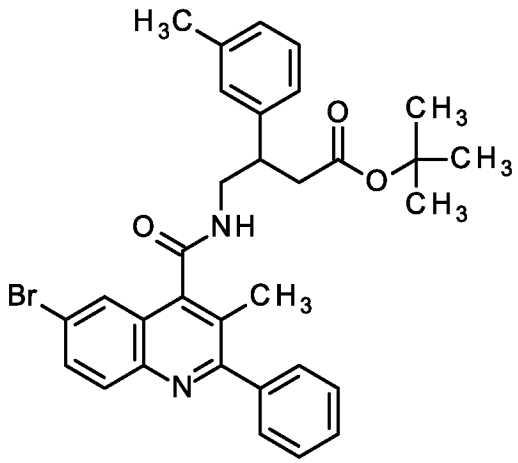
К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (146 мг, 428 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (1.5 мл) добавили HATU (244 мг, 642 мкмоль) и DIPEA (220 мкл, 1.3 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(4-метилфенил)бутаноат (160 мг, 642 мкмоль), Пример 98A), растворенный в ДМФ (1 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 21). Получили 138 мг (98% чистоты, 55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.54 мин; MS (ESIpos): m/z = 573/575 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.80 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.78-7.57 (br. s, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.21 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 3.89-3.40 (br. m, 2H, скрытый), 3.39-3.26 (m, 1H), 2.71 (dd, 1H), 2.50 (1H, скрытый), 2.26 (s, 3H), 2.14 (br. s, 3H), 1.27 (s, 9H).

Пример 192A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-метилфенил)бутаноат *(рацемат)*



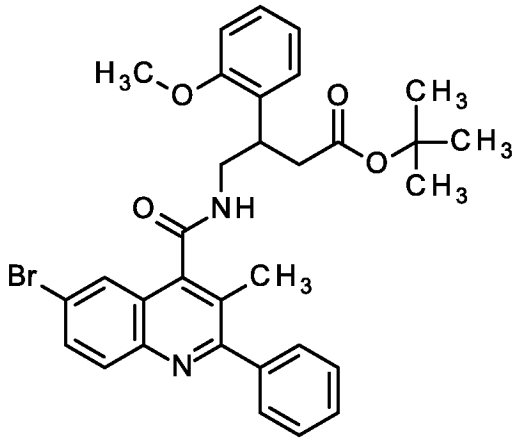
К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (118 мг, 345 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (1.0 мл) добавили HATU (197 мг, 518 мкмоль) и DIPEA (180 мкл, 1.0 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(3-метилфенил)бутаноат (170 мг, 76% чистоты, 518 мкмоль, Пример 99A), растворенный в ДМФ (1.0 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 21). Получили 128 мг (98% чистоты, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.54 мин; MS (ESIpos): m/z = 573/575 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.81 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.80-7.58 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.24-7.00 (m, 4H), 3.80-3.52 (br. m, 2H, скрытый), 3.40-3.28 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.54-2.45 (1H, скрытый), 2.27 (s, 3H), 2.13 (br. s, 3H), 1.26 (s, 9H).

Пример 193A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксифенил)бутаноат *(рацемат)*



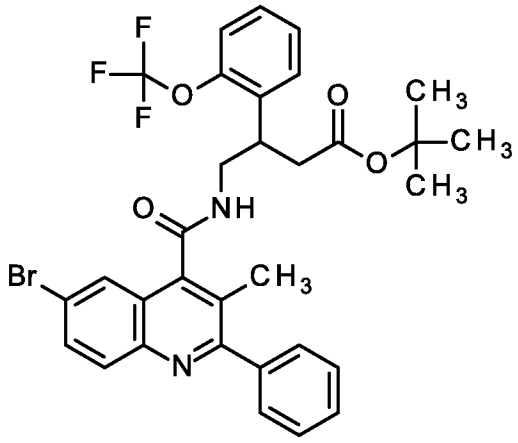
К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (3.32 г, 9.71 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (35 мл) добавили HATU (5.54 г, 14.6 ммоль) и DIPEA (5.1 мл, 29 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-метоксифенил)бутаноат (4.20 г, 92% чистоты, 14.6 ммоль, Пример 100A), растворенный в ДМФ (20 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь сконцентрировали, и остаток адсорбировали в этилацетате и воде (соответственно 200 мл) и встряхивали. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом, и объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (340 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 97:3 → 8:2, Isolera One). Получили 4.50 г (98% чистоты, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.50 мин; MS (ESIpos): m/z = 589/591 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.77 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.71 (br. s, 1H), 7.57-7.45 (m, 5H), 7.27-7.17 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78-3.61 (m, 3H), 2.71-2.58 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

Пример 194A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметокси)фенил]бутаноат *(рацемат)*



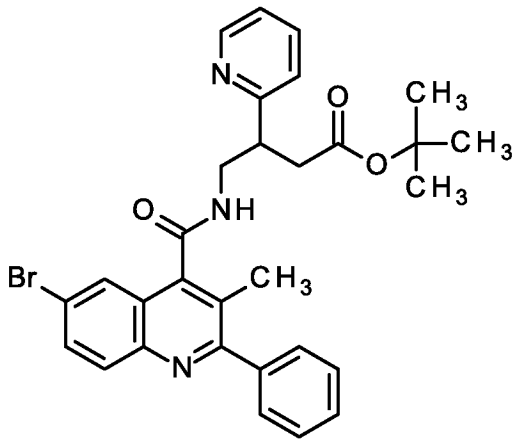
К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (475 мг, 1.39 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (4.5 мл) добавили HATU (792 мг, 2.08 ммоль) и DIPEA (730 мкл, 4.2 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-[2-(трифторметокси)фенил]бутаноат (700 мг, 95% чистоты, 2.08 ммоль, Пример 101A), растворенный в ДМФ (3 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 20 мл) и встряхнули. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 85:15). Получили 367 мг (98% чистоты, 40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 643/645 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.91 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.81-7.61 (br. m, 1H), 7.61-7.47 (m, 6H), 7.43-7.30 (m, 3H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.69-3.57 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.16 (br. s, 3H), 1.26 (s, 9H).

Пример 195A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(пиридин-2-ил)бутаноат *(рацемат)*



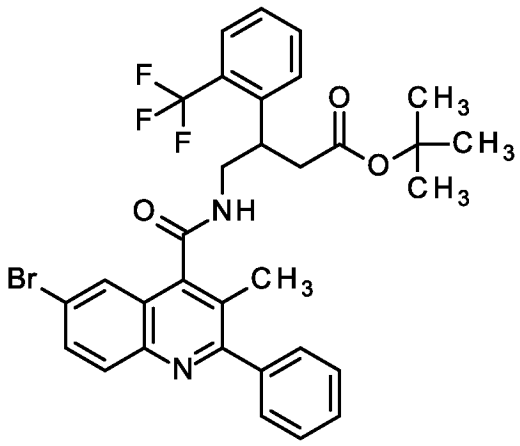
К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (425 мг, 1.24 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (4.5 мл) добавили HATU (708 мг, 1.86 ммоль) и DIPEA (650 мкл, 3.7 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(пиридин-2-ил)бутаноат (550 мг, 80% чистоты, 1.86 ммоль, Пример 102A), растворенный в ДМФ (2 мл) прибавили, и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 21). Получили 659 мг (98% чистоты, 93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 560/562 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.88 (t, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.09-7.98 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.80-7.57 (br. m, 2H), 7.57-7.46 (m, 6H), 3.91-3.78 (m, 1H), 3.75-3.58 (m, 2H), 2.89-2.72 (m, 2H), 2.14 (br. s, 3H), 1.28 (s, 9H).

Пример 196A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметил)фенил]бутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (857 мг, 2.51 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (10 мл) добавили HATU (1.43 г, 3.76 ммоль) и DIPEA (1.3 мл, 7.5 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]бутаноат (1.90 г, 60% чистоты, 3.76 ммоль, Пример 103A), растворенный в ДМФ (3 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 20 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 20 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/ этилацетат 85:15, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 1.10 г (98% чистоты, 68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

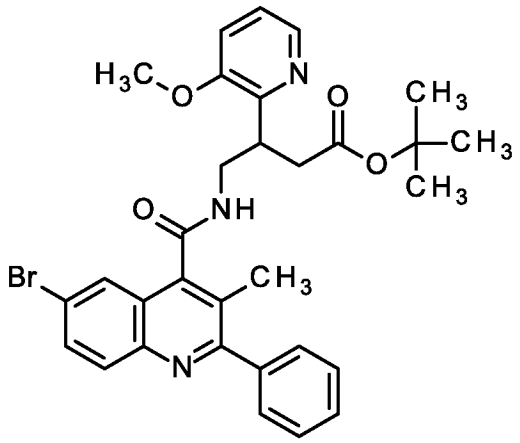
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.58 мин; MS (ESIpos): m/z = 627/629 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.249 (16.00), 1.397 (4.44), 2.161 (1.10), 2.687 (0.40), 2.706 (0.41), 2.735 (0.40), 2.751 (0.41), 3.314 (1.68), 7.474 (0.59), 7.492 (0.67), 7.506 (1.12), 7.525 (1.58), 7.539 (2.10), 7.558 (0.44), 7.685 (0.56), 7.718 (0.64), 7.738 (0.55), 7.760 (0.65), 7.779 (0.41), 7.838 (0.41), 7.861 (0.63), 7.865 (0.57), 7.939 (1.09), 7.962 (0.71), 8.902 (0.54).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.90 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.79-7.57 (m, 4H), 7.57-7.44 (m, 6H), 3.90-3.60 (m, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.16 (br. s, 3H), 1.25 (s, 9H).

Пример 197A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-метоксипиридин-2-ил)бутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (1.64 г, 4.79 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (20 мл) добавили HATU (2.73 г, 7.19 ммоль) и DIPEA (2.5 мл, 14 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(3-метоксипиридин-2-ил)бутаноат (2.02 г, 95% чистоты, 7.19 ммоль, Пример 104A), растворенный в ДМФ (8 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 21). Получили 1.73 г (98% чистоты, 60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

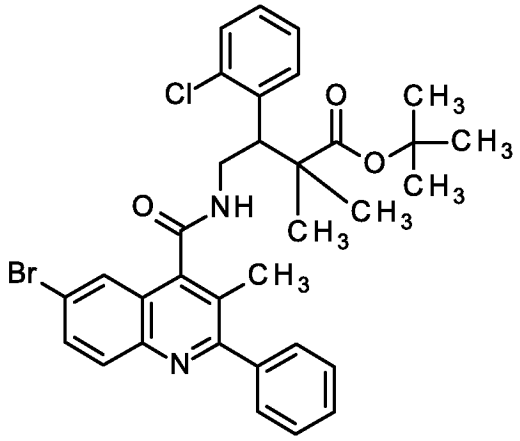
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.24 мин; MS (ESIpos): m/z = 590/592 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.255 (16.00), 2.192 (4.16), 5.754 (0.86), 7.506 (0.89), 7.511 (0.69), 7.524 (1.44), 7.536 (1.73), 7.538 (1.71), 7.543 (1.00), 7.546 (0.66), 7.843 (0.42), 7.865 (0.65), 7.871 (0.58), 7.937 (1.13), 7.959 (0.71), 8.128 (0.53), 8.131 (0.53), 8.140 (0.54).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.77 (t, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58-7.47 (m, 5H), 7.43 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79-3.62 (m, 2H), 2.87 (dd, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

Пример 198A

(+/-)-*трет-бутил*-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)-2,2-диметилбутаноат *(рацемат)*



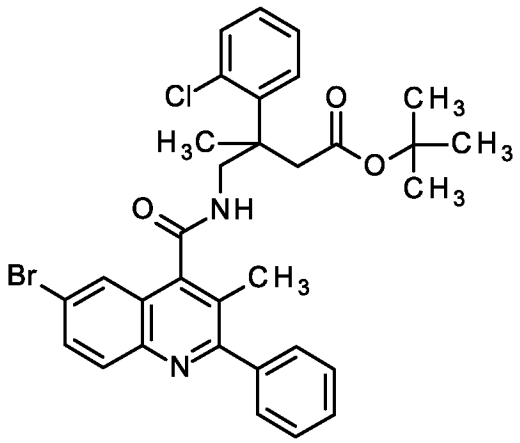
К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (306 мг, 895 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (1.5 мл) добавили HATU (443 мг, 1.16 ммоль) и DIPEA (470 мкл, 2.7 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-хлорфенил)-2,2-диметилбутаноат (320 мг, 1.07 ммоль, Пример 106A), растворенный в ДМФ (1 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод: Chromatorex C18, 10 мкм, 30 x 125 мм, ацетонитрил / вода-градиент: ацетонитрил 10% → 90%). Получили 328 мг (99% чистоты, 59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.53 мин; MS (ESIpos): m/z = 621/523 $(M+H)^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.69 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.58-7.22 (m, 10H), 4.17-4.09 (m, 1H), 4.05-3.87 (m, 1H), 3.77-3.63 (m, 1H), 1.97 (br. s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).

Пример 199A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)-3-метилбутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (1.13 г, 3.29 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (12 мл) добавили HATU (1.88 г, 4.93 ммоль) и DIPEA (1.7 мл, 9.9 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-хлорфенил)-3-метилбутаноат (2.00 г, 70% чистоты, 4.93 ммоль, Пример 107A), растворенный в ДМФ (6 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 50 мл) и встряхнули. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 85:15). Получили 1.94 г (87% чистоты, 84% теор. вых.) предварительно очищенного указанного в заголовке соединения. Из этих 1.94 г 250 мг дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Получили из низ 144 мг (98% чистоты) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения (смотрите раздел Аналитика).

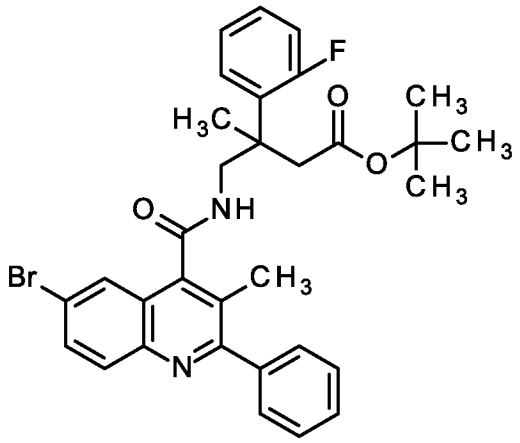
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.63 мин; MS (ESIpos): m/z = 607/609 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.119 (16.00), 1.652 (2.39), 2.572 (0.66), 2.608 (0.71), 3.415 (0.53), 3.450 (0.49), 7.287 (0.59), 7.305 (0.42), 7.433 (0.75), 7.452 (0.44), 7.457 (0.42), 7.499 (0.89), 7.506 (0.75), 7.518 (1.75), 7.527 (1.66), 7.853 (0.53), 7.857 (0.52), 7.927 (0.99), 7.950 (0.63), 8.664 (0.43).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.66 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.57-7.47 (m, 5H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 2H), 4.37 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 2.59 (d, 1H), 2.12 (br. s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.12 (s, 9H).

Пример 200A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фторфенил)-3-метилбутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (612 мг, 1.79 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (7 мл) добавили HATU (1.02 г, 2.68 ммоль) и DIPEA (940 мкл, 5.4 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-фторфенил)-3-метилбутаноат (810 мг, „2.68 ммоль“, с неисправленной чистотой, Пример 108A), растворенный в ДМФ (3 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 50 мл) и встряхнули. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 85:15). Предварительно очищенный продукт дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Получили 255 мг (95% чистоты, „23% теор. вых.“) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.55 мин; MS (ESIpos): m/z = 591/593 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.126 (16.00), 1.197 (0.85), 1.569 (2.52), 2.976 (0.56), 3.011 (0.50), 7.139 (0.43), 7.157 (0.47), 7.172 (0.41), 7.315 (0.52), 7.335 (0.60), 7.502 (0.97), 7.509 (0.83), 7.520 (1.94), 7.529 (1.82), 7.857 (0.57), 7.862 (0.59), 7.931 (1.10), 7.954 (0.69), 8.726 (0.42).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (220 мг) растворили в смеси из изопропанола (4 мл) и дихлорметана (2 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 201A и 202A) [колонка: Daicel Chiralpak IE, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.2 мл; элюент: 60% гептана / 40% изопропанола; изократический; продолжительность действия 20 мин].

Пример 201A

(+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фторфенил)-3-метилбутаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 200A разделении энантиомеров получили 96 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +20.7°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.35 мин; MS (ESIpos): m/z = 591/593 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.126 (16.00), 1.197 (0.42), 1.569 (2.02), 2.979 (0.44), 3.007 (0.41), 7.335 (0.41), 7.501 (0.66), 7.505 (0.68), 7.517 (1.25), 7.529 (1.41), 7.852 (0.41), 7.856 (0.41), 7.930 (0.88), 7.948 (0.60).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.72 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 4.08 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 2.99 (d, 1H), ~2.5 (1H, скрытый), 2.08 (br. s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.13 (s, 9H).

Пример 202A

(-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фторфенил)-3-метилбутаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 200A разделении энантиомеров получили 97 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -17.2°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

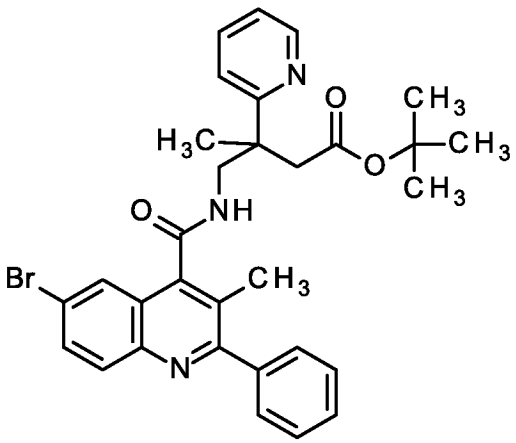
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.35 мин; MS (ESIpos): m/z = 591/593 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.126 (16.00), 1.569 (2.16), 2.979 (0.47), 3.007 (0.43), 7.335 (0.45), 7.501 (0.71), 7.504 (0.72), 7.517 (1.33), 7.528 (1.50), 7.851 (0.44), 7.855 (0.42), 7.930 (0.90), 7.948 (0.61).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.72 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.20-7.07 (m, 2H), 4.08 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 2.99 (d, 1H), ~2.5 (1H, скрытый), 2.10 (br. s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.17-1.07 (m, 9H).

Пример 203A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-метил-3-(пиридин-2-ил)бутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (2.40 г, 7.02 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (30 мл) добавили HATU (4.01 г, 10.5 ммоль) и DIPEA (3.7 мл, 21 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем полученную в Примере 109A смесь (4.00 г) из (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-метил-3-(пиридин-2-ил)бутаноата и (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-метилбутаноата растворили в ДМФ (10 мл), и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После

охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 50 мл), встряхнули, и фазы разделили. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 85:15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Получили 1.07 г (98% чистоты) указанного в заголовке соединения, а также 1.56 г (98% чистоты) *трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-метилбутаноата.

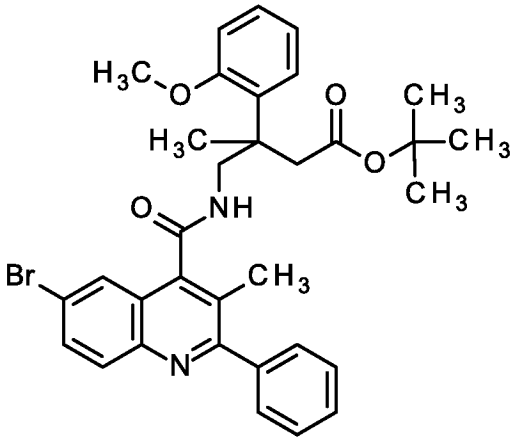
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.37 мин; MS (ESIpos): m/z = 574/576 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.180 (1.07), 1.205 (16.00), 1.552 (2.74), 2.141 (0.81), 2.159 (0.47), 2.610 (0.47), 2.647 (0.55), 3.049 (0.44), 3.162 (0.58), 7.499 (0.90), 7.506 (0.72), 7.517 (1.45), 7.529 (1.88), 7.836 (0.42), 7.858 (0.63), 7.864 (0.59), 7.933 (1.25), 7.955 (0.91).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.73 (br. t, 1H), 8.64 (br. d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 6H), 7.46-7.38 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.08 (d, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.21 (s, 9H).

Пример 204A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (3.76 г, 11.0 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (45 мл) добавили HATU (6.26 г, 16.5 ммоль) и DIPEA (5.7 мл, 33 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-метоксифенил)-3-метилбутаноат (5.00 г, 92% чистоты, 16.5 ммоль, Пример 110A), растворенный в ДМФ (20 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 50 мл) и встряхнули. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 93:7 → 6:4, Isolera One). Получили 6.00 г (98% чистоты, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 7): R_t = 1.70 мин; MS (ESIpos): m/z = 603/605 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.52), 0.008 (0.45), 1.095 (16.00), 1.398 (6.40), 1.553 (2.19), 2.433 (0.64), 2.466 (0.72), 3.181 (0.56), 3.214 (0.53), 3.309 (5.17), 6.889 (0.46), 6.986 (0.41), 7.006 (0.48), 7.188 (0.55), 7.208 (0.67), 7.495 (0.76), 7.503 (0.70), 7.514 (1.98), 7.518 (1.79), 7.527 (1.04), 7.848 (0.57), 7.853 (0.55), 7.921 (1.07), 7.944 (0.68).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.54 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.70 (br. s, 1H), 7.56-7.44 (m, 5H), 7.27-7.14 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.20 (d, 1H), 2.45 (d, 1H), 2.10 (br. s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (2.0 г) растворили в смеси (100 мл) из метанола и ацетонитрила и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 205A и 206A) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 150 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 38 °C; ввод проб: 0.4 мл; элюент: 75% диоксида углерода / 25% этанол; изократический; продолжительность действия 6.5 мин].

Пример 205A

(+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 204A разделении энантиомеров получили 723 мг (98% чистоты, ее-значение 94%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +16.2°, 589 нм, c = 0.50 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 603/605 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.091 (16.00), 1.555 (2.18), 2.434 (0.67), 2.456 (0.71), 3.193 (0.51), 3.215 (0.49), 3.858 (3.12), 7.191 (0.53), 7.202 (0.46), 7.204 (0.48), 7.498 (0.54), 7.502 (0.74), 7.515 (1.28), 7.525 (1.65), 7.848 (0.47), 7.851 (0.46), 7.928 (0.94), 7.942 (0.69).

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.56 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.57-7.43 (m, 5H), 7.28-7.16 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.20 (d, 1H), 2.45 (d, 1H), 2.09 (br. s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).

Пример 206A

(-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 204A разделении энантиомеров получили 718 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -19.2°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

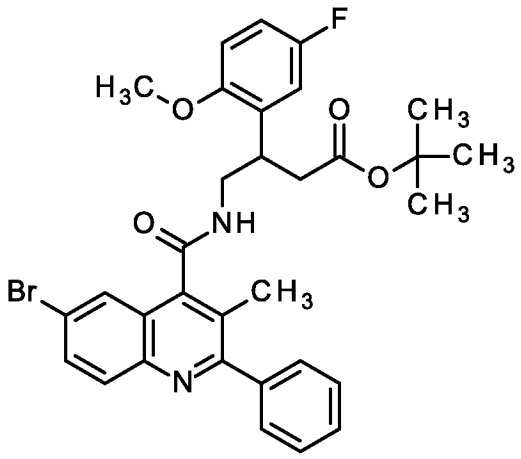
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 603/605 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.091 (16.00), 1.556 (2.09), 2.435 (0.66), 2.456 (0.70), 3.193 (0.49), 3.215 (0.48), 3.350 (1.37), 7.189 (0.45), 7.191 (0.51), 7.202 (0.44), 7.204 (0.47), 7.497 (0.53), 7.501 (0.72), 7.514 (1.23), 7.525 (1.56), 7.847 (0.46), 7.851 (0.44), 7.927 (0.96), 7.942 (0.69).

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.56 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.56-7.43 (m, 5H), 7.28-7.15 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.20 (d, 1H), 2.45 (d, 1H), 2.13 (br. s, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).

Пример 207A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)бутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (86 мг, 250 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (2 мл) добавили HATU (143 мг, 375 мкмоль) и DIPEA (130 мкл, 750 мкмоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(5-фтор-2-метоксифенил)бутаноат-гидрохлорид (120 мг, 375 мкмоль, Пример 111A), растворенный в ДМФ (1 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 50 мл) и встряхнули. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/ этилацетат 93:7 → 6:4, Isolera One). Получили 100 мг (98% чистоты, 64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.49 мин; MS (ESIpos): m/z = 607/609 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.235 (0.42), 1.266 (16.00), 2.145 (1.72), 2.621 (0.48), 2.641 (0.86), 2.654 (0.51), 3.741 (0.60), 3.753 (0.58), 3.779 (4.38), 6.990 (0.70),

7.003 (0.83), 7.084 (0.46), 7.091 (0.40), 7.108 (0.45), 7.503 (1.00), 7.510 (0.84), 7.522 (2.12), 7.529 (2.02), 7.837 (0.43), 7.859 (0.65), 7.864 (0.61), 7.933 (1.19), 7.956 (0.75), 8.783 (0.51).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (440 мг, из по аналогии проведенного повторяющегося испытания) растворили в смеси из ацетонитрила (2 мл) и изопропанола (2 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 208A и 209A) [колонка: Daicel Chiralpak ID, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 20 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 23 °C; ввод проб: 0.1 мл; элюент: 80% гептана / 20% этанол; изократический].

Пример 208A

(-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)бутаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 207A разделении энантиомеров получили 181 мг (98% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -6.4°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.49 мин; MS (ESIpos): m/z = 607/609 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.265 (16.00), 2.146 (0.51), 2.688 (0.46), 6.992 (0.51), 7.000 (0.48), 7.506 (0.56), 7.511 (0.60), 7.521 (0.43), 7.524 (1.24), 7.534 (1.92), 7.537 (1.48), 7.862 (0.48), 7.865 (0.45), 7.940 (0.98), 7.955 (0.72), 8.804 (0.41).

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.80 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.57-7.46 (m, 5H), 7.11 (dd, 1H), 7.03 (td, 1H), 6.99 (dd, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.15 (br. s, 3H), 1.27 (s, 9H).

Пример 209A

(+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)бутаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 207A разделении энантиомеров получили 175 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +2.9°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, хлороформ

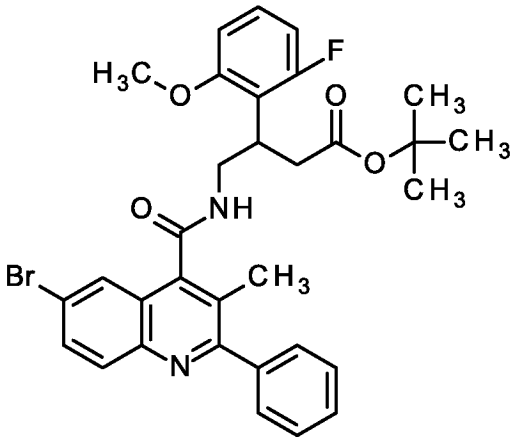
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.49 мин; MS (ESIpos): m/z = 607/609 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.266 (16.00), 2.146 (0.52), 6.992 (0.51), 7.000 (0.48), 7.506 (0.55), 7.511 (0.60), 7.521 (0.40), 7.524 (1.24), 7.534 (1.92), 7.537 (1.52), 7.862 (0.48), 7.865 (0.46), 7.940 (0.97), 7.955 (0.71), 8.805 (0.42).

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.80 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.11 (dd, 1H), 7.03 (td, 1H), 6.99 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.15 (br. s, 3H), 1.27 (s, 9H).

Пример 210A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)бутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (583 мг, 1.70 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (6 мл) добавили HATU (778 мг, 2.04 ммоль) и DIPEA (710 мкл, 4.1 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-фтор-6-метоксифенил)бутаноат (587 мг, 82% чистоты, 1.70 ммоль, Пример 112A), растворенный в ДМФ (5 мл), и смесь перемешивали 5 ч при 60 °C и после этого на протяжении ночи при КТ. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 100 мл) и встряхнули. Водную фазу экстрагировали один раз

этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 93:7 → 7:3, Isolera One). Получили 441 мг (100% чистоты, 43% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.49 мин; MS (ESIpos): m/z = 607/609 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.175 (0.67), 1.192 (0.45), 1.225 (16.00), 1.248 (0.75), 1.988 (1.21), 2.169 (0.92), 2.683 (0.52), 2.697 (0.66), 3.815 (4.33), 6.761 (0.45), 6.835 (0.52), 6.855 (0.58), 7.503 (0.81), 7.510 (0.71), 7.522 (1.95), 7.527 (1.89), 7.535 (1.21), 7.840 (0.42), 7.863 (0.64), 7.868 (0.60), 7.933 (1.20), 7.955 (0.74), 8.860 (0.46).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.86 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.29-7.16 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.84-3.64 (m, 2H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.17 (br. s, 3H), 1.23 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (437 мг) растворили в метаноле (35 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 211A и 212A) [колонка: Daicel Chiralpak AD SFC, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.3 мл; элюент: 80% диоксида углерода / 20% этанол; изократический, продолжительность действия 8.0 мин].

Пример 211A

(+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)бутаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 210A разделении энантиомеров получили 203 мг (100% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +12.9°, 589 нм, c = 0.39 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.31 мин; MS (ESIpos): m/z = 607/609 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.225 (16.00), 2.170 (1.08), 2.684 (0.57), 2.698 (0.77), 2.719 (0.41), 3.815 (4.50), 6.762 (0.50), 6.834 (0.57), 6.855 (0.63), 7.503 (0.85), 7.510 (0.73), 7.522 (2.02), 7.528 (1.96), 7.862 (0.62), 7.867 (0.60), 7.933 (1.11), 7.955 (0.69), 8.861 (0.53).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.86 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.57-7.46 (m, 5H), 7.24 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 4.01-3.87 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83-3.65 (m, 2H), 2.77-2.61 (m, 2H), 2.17 (br. s, 3H), 1.23 (s, 9H).

Пример 212A

(-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)бутаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 210A разделении энантиомеров получили 185 мг (99% чистоты, ее-значение 96%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -14.2°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, хлороформ

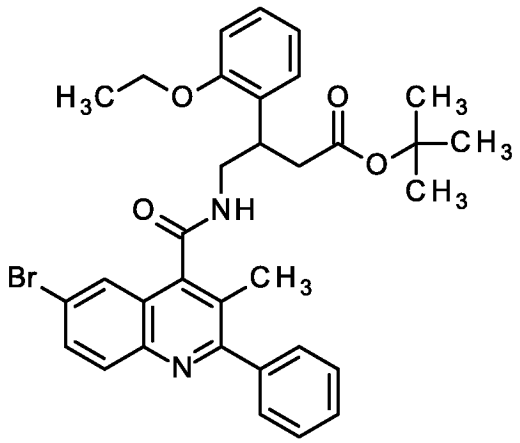
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.31 мин; MS (ESIpos): m/z = 607/609 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.225 (16.00), 1.249 (0.71), 2.170 (1.46), 2.684 (0.70), 2.698 (0.99), 2.720 (0.52), 3.314 (6.09), 3.719 (0.48), 3.796 (0.41), 6.762 (0.63), 6.785 (0.40), 6.834 (0.65), 6.855 (0.72), 7.226 (0.42), 7.503 (1.06), 7.508 (0.96), 7.527 (2.63), 7.843 (0.46), 7.866 (0.74), 7.933 (1.12), 7.955 (0.70), 8.861 (0.66).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.86 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.24 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.85-3.65 (m, 2H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.17 (br. s, 3H), 1.23 (s, 9H).

Пример 213A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-этоксифенил)бутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (274 мг, 802 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (3 мл) добавили HATU (457 мг, 1.20 ммоль) и DIPEA (420 мкл, 2.4 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-этоксифенил)бутаноат-гидрохлорид (400 мг, 95% чистоты, 1.20 ммоль, Пример 113A), растворенный в ДМФ (2 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 20 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 85:15, Isolera One). Получили 265 мг (98% чистоты, 54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.62 мин; MS (ESIpos): m/z = 603/605 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.245 (16.00), 1.356 (1.23), 1.373 (2.56), 1.391 (1.23), 2.151 (1.35), 2.661 (0.70), 2.675 (0.57), 2.682 (0.48), 3.660 (0.41), 4.040 (0.88), 4.058 (0.84), 6.884 (0.57), 6.954 (0.52), 6.974 (0.58), 7.193 (1.00), 7.212 (0.79), 7.502 (0.86), 7.509 (0.79), 7.521 (1.77), 7.527 (1.71), 7.530 (1.45), 7.534 (1.09), 7.538 (0.84), 7.836 (0.41), 7.858 (0.62), 7.864 (0.56), 7.932 (1.09), 7.955 (0.69).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.76 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.88 (td, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.15 (br. s, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.25 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (240 мг) растворили в метаноле (20 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 214A и 215A) [колонка: Daicel Chiralcel OJ-H, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.5 мл; элюент: 83% диоксида углерода / 17% этанол; изократический, продолжительность действия 8.0 мин].

Пример 214A

(-)-*трет-бутил*-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-этоксифенил)бутаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 213A разделении энантиомеров получили 79 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -17.1°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.39 мин; MS (ESIpos): m/z = 603/605 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.245 (16.00), 1.356 (1.21), 1.373 (2.58), 1.391 (1.25), 2.151 (1.59), 2.661 (0.78), 2.676 (0.65), 3.660 (0.47), 4.040 (0.94), 4.057 (0.93), 6.885 (0.65), 6.954 (0.58), 6.974 (0.67), 7.193 (1.06), 7.212 (0.83), 7.502 (0.89), 7.508 (0.75), 7.521 (1.93), 7.527 (1.92), 7.836 (0.43), 7.858 (0.64), 7.863 (0.61), 7.932 (1.18), 7.955 (0.75), 8.764 (0.43).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.77 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.57-7.45 (m, 5H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.74-3.58 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.15 (br. s, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.25 (s, 9H).

Пример 215A

(+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-этоксифенил)бутаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 213A разделении энантиомеров получили 72 мг (98% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +10.9°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

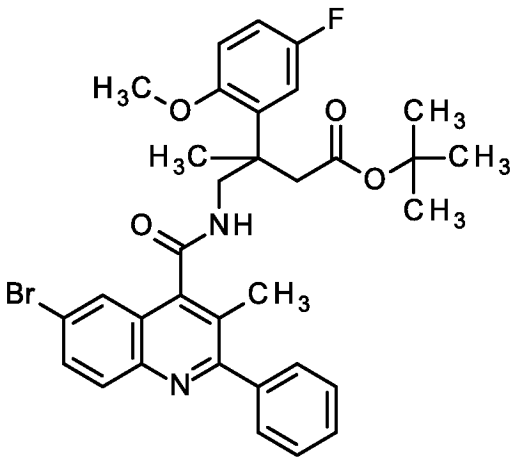
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.39 мин; MS (ESIpos): m/z = 603/605 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.245 (16.00), 1.356 (1.23), 1.374 (2.59), 1.391 (1.26), 2.151 (1.65), 2.661 (0.83), 2.676 (0.69), 3.661 (0.50), 4.040 (0.98), 4.058 (0.96), 6.885 (0.67), 6.954 (0.60), 6.974 (0.70), 7.193 (1.11), 7.212 (0.86), 7.502 (0.92), 7.509 (0.79), 7.521 (2.00), 7.528 (1.96), 7.836 (0.42), 7.858 (0.64), 7.863 (0.60), 7.932 (1.11), 7.955 (0.71), 8.764 (0.46).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.76 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.58-7.46 (m, 5H), 7.27-7.12 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.15 (br. s, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.25 (s, 9H).

Пример 216A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (812 мг, 2.37 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (8 мл) добавили HATU (1.35 г, 3.56 ммоль) и DIPEA (1.2 мл, 7.1 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноат-гидрохлорид (1.25 г, 95% чистоты, 3.56 ммоль, Пример 114A), растворенный в ДМФ (5 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 20 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды

экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/ этилацетат 85:15, Isolera One). Получили 930 мг (98% чистоты, 62% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.57 мин; MS (ESIpos): m/z = 621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.131 (16.00), 1.526 (2.14), 2.441 (0.62), 2.463 (0.66), 3.336 (6.15), 7.503 (0.52), 7.506 (0.69), 7.520 (1.18), 7.530 (1.38), 7.933 (0.73), 7.948 (0.54).

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.59 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.09-6.99 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H), 4.24 (br. s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (br. d, 1H), 3.21 (d, 1H), 2.45 (d, 1H), 2.11 (br. s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.13 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (775 мг) адсорбировали в изопропаноле (30 мл), отфильтровали и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 217A и 218A) [колонка: Daicel Chiralpak AD, 360 мм x 50 мм; поток: 400 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 2.0 мл; элюент: 75% диоксида углерода / 25% этанол; изократический, продолжительность действия 9.0 мин]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали.

Пример 217A

(+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 216A разделении энантиомеров получили 377 мг („98% чистоты“, изопропанол-содержащий, ее-значение 96%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +11.9°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.56 мин; MS (ESIpos): m/z = 621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.030 (5.33), 1.045 (5.34), 1.135 (16.00), 1.526 (2.20), 2.440 (0.63), 2.474 (0.74), 3.187 (0.48), 3.221 (0.45), 3.311 (4.42), 4.323 (0.65), 4.333 (0.62), 6.983 (0.48), 7.500 (0.81), 7.508 (0.72), 7.519 (1.81), 7.525 (1.58), 7.852 (0.52), 7.857 (0.51), 7.928 (1.03), 7.950 (0.65).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.57 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.10-6.99 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (dd, 1H), 3.20 (d, 1H), 2.46 (d, 1H), 2.10 (br. s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.13 (s, 9H).

Пример 218A

(-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 216A разделении энантиомеров получили 295 мг („98% чистоты“, изопропанол-содержащий, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -11.5°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

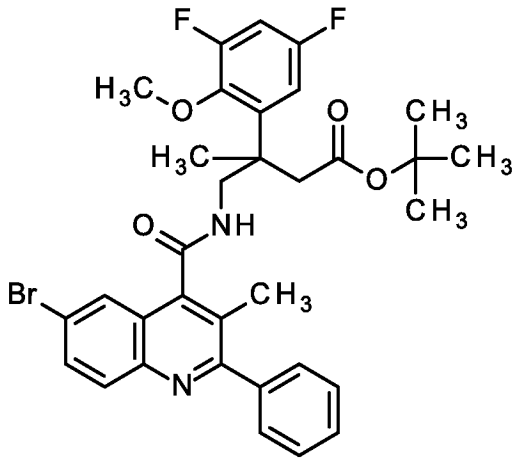
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.56 мин; MS (ESIpos): m/z = 621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.030 (4.50), 1.045 (4.53), 1.134 (16.00), 1.526 (2.35), 2.440 (0.64), 2.474 (0.74), 3.187 (0.51), 3.221 (0.47), 3.853 (4.12), 4.323 (0.65), 4.333 (0.62), 6.955 (0.42), 6.982 (0.50), 7.500 (0.85), 7.508 (0.76), 7.519 (1.92), 7.525 (1.68), 7.852 (0.53), 7.857 (0.52), 7.927 (1.00), 7.950 (0.64).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.57 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.10-6.99 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (dd, 1H), 3.20 (d, 1H), 2.46 (d, 1H), 2.10 (br. s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.13 (s, 9H).

Пример 219A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (819 мг, 2.39 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (8 мл) добавили HATU (1.37 г, 3.59 ммоль) и DIPEA (1.3 мл, 7.2 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноат-гидрохлорид (1.33 г, 95% чистоты, 3.59 ммоль, Пример 115A), растворенный в ДМФ (5 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 20 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 20 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/ этилацетат 85:15, Isolera One). Получили 988 мг (98% чистоты, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.64 мин; MS (ESIpos): m/z = 639/641 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.178 (16.00), 1.520 (2.02), 2.524 (0.70), 3.985 (2.10), 3.989 (2.04), 7.496 (0.44), 7.507 (0.63), 7.511 (0.70), 7.525 (1.11), 7.536 (0.69), 7.538 (0.75), 7.542 (0.96), 7.945 (0.70), 7.960 (0.52), 8.665 (0.40).

1H-NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.67 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.57-7.48 (m, 5H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.99 (d, 3H), 3.64 (dd, 1H), 3.16 (d, 1H), 2.53 (скрытый, 1H), 2.33-1.97 (br., 3H), 1.52 (s, 3H), 1.18 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (835 мг) адсорбировали в смеси из изопропанола (25 мл) и ацетонитрила (5 мл), нагрели до 50 °C, отфильтровали и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 220A и 221A) [колонка: Daicel Chiralpak IC, 250 мм x 20 мм; поток: 100 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 1.0 мл; элюент: 70% диоксида углерода / 30% этанол; изократический, продолжительность действия 4.0 мин]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 220A

(+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 219A разделении энантиомеров получили 300 мг (98% чистоты, ее-значение 93%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +15.7°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.61 мин; MS (ESIpos): m/z = 639/641 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.181 (16.00), 1.522 (2.09), 3.140 (0.40), 3.983 (2.49), 3.988 (2.48), 7.506 (0.89), 7.512 (0.70), 7.524 (1.38), 7.537 (1.67), 7.863 (0.49), 7.868 (0.47), 7.940 (0.97), 7.962 (0.62), 8.647 (0.41).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.65 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.63 (br. s, 1H), 7.57-7.48 (m, 5H), 7.31-7.19 (m, 1H), 6.88 (br. d, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.99 (d, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.16 (d, 1H), 2.53 (скрытый, 1H), 2.16 (br. s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.18 (s, 9H).

Пример 221A

(-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 219A разделении энантиомеров получили 310 мг (98% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -15.6°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

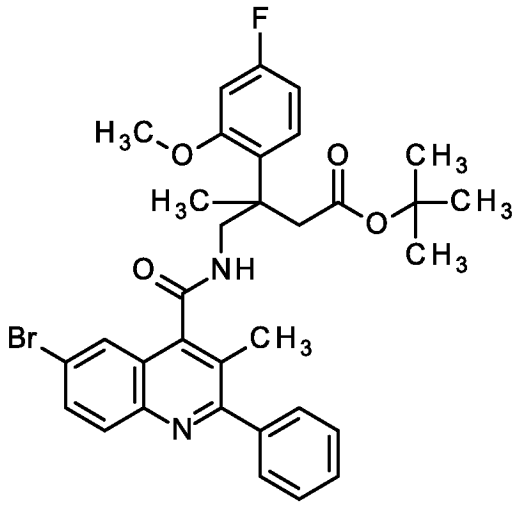
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.61 мин; MS (ESIpos): m/z = 639/641 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.180 (16.00), 1.521 (2.76), 3.140 (0.52), 3.175 (0.48), 3.983 (3.03), 3.988 (2.98), 6.865 (0.41), 6.891 (0.40), 7.492 (0.44), 7.506 (1.24), 7.524 (1.86), 7.537 (2.20), 7.841 (0.42), 7.863 (0.63), 7.939 (1.04), 7.962 (0.67), 8.646 (0.56).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.65 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.58-7.46 (m, 5H), 7.31-7.19 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.99 (d, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.16 (d, 1H), 2.53 (скрытый, 1H), 2.16 (br. s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.18 (s, 9H).

Пример 222A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (1.54 г, 4.50 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (15 мл) добавили HATU (2.56 г, 6.74 ммоль) и DIPEA (2.3 мл, 13 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноат-гидрохлорид (2.37 г, 95% чистоты, 6.74 ммоль, Пример 116A), растворенный в ДМФ (9 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 40 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу

дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 40 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/ этилацетат 85:15, Isolera One). Получили 1.89 г (98% чистоты, 66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.59 мин; MS (ESIpos): m/z = 621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.116 (16.00), 1.531 (1.67), 2.388 (0.59), 2.410 (0.60), 3.169 (0.48), 3.191 (0.48), 3.336 (6.51), 7.500 (0.53), 7.504 (0.72), 7.517 (1.18), 7.528 (1.46), 7.929 (0.79), 7.943 (0.57).

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.57 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.18 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.70 (br. t, 1H), 4.24 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (dd, 1H), 3.18 (d, 1H), 2.40 (d, 1H), 2.10 (br. s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.12 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (1.73 г) адсорбировали в смеси из изопропанола (95 мл) и ацетонитрила (5 мл), нагрели до 50 °C, отфильтровали и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 223A и 224A) [колонка: Daicel Chiralpak IC, 250 мм x 20 мм; поток: 100 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 6.0 мл; элюент: диоксид углерода / этанол / метанол 7:3:0 → 7:0:3; изократический, продолжительность действия 14.0 мин]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 223A

(+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 222A разделении энантиомеров получили 750 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +11.1°, 589 нм, c = 0.40 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.36 мин; MS (ESIpos): m/z = 621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.030 (0.95), 1.045 (0.95), 1.120 (16.00), 1.531 (2.02), 2.388 (0.61), 2.421 (0.65), 3.159 (0.56), 3.192 (0.53), 3.869 (3.82), 7.175 (0.44), 7.178 (0.42), 7.498 (0.82), 7.506 (0.74), 7.517 (1.89), 7.522 (1.69), 7.849 (0.54), 7.854 (0.51), 7.923 (1.03), 7.946 (0.64).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.55 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.55-7.47 (m, 5H), 7.18 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.70 (td, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (dd, 1H), 3.18 (d, 1H), 2.41 (d, 1H), 2.11 (br. s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.12 (s, 9H).

Пример 224A

(-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 222A разделении энантиомеров получили 820 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -11.5°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

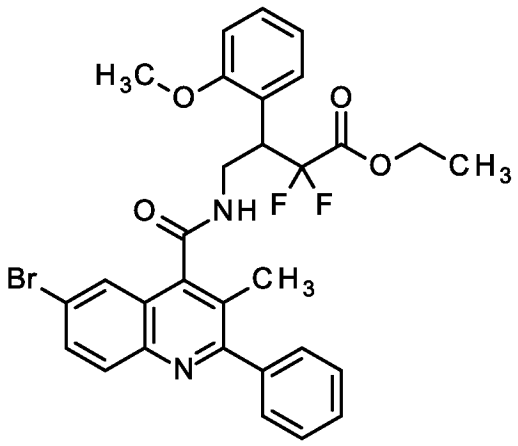
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.36 мин; MS (ESIpos): m/z = 621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.030 (3.00), 1.046 (3.01), 1.120 (16.00), 1.531 (1.99), 2.389 (0.60), 2.422 (0.65), 3.160 (0.56), 3.193 (0.52), 3.869 (3.80), 7.175 (0.43), 7.179 (0.42), 7.498 (0.81), 7.506 (0.71), 7.517 (1.85), 7.523 (1.67), 7.849 (0.53), 7.854 (0.51), 7.923 (1.03), 7.946 (0.65).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.55 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.18 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.70 (td, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (dd, 1H), 3.18 (d, 1H), 2.41 (d, 1H), 2.11 (br. s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.12 (s, 9H).

Пример 225A

(+/-)-этил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2,2-дифтор-3-(2-метоксифенил)бутаноат *(рацемат)*

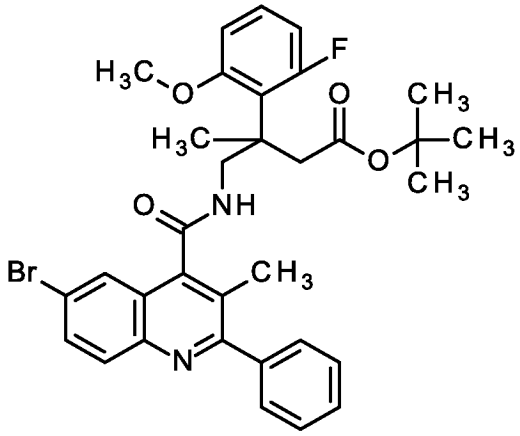


К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (95 мг, 278 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (1.5 мл) добавили HATU (137 мг, 361 мкмоль) и DIPEA (120 мкл, 690 мкмоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-этил-4-амино-2,2-дифтор-3-(2-метоксифенил)бутаноат-гидрохлорид (86 мг, 278 мкмоль, Пример 118A), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 x 30 мм, ацетонитрил/вода-градиент с 0.01% TFA). Две разделенные фракции собрали, сконцентрировали и оба остатка лиофилизировали. Из одного остатка получили 46 мг (60% чистоты, 17% теор. вых., см. раздел Аналитика) указанного в заголовке соединения. Из другого остатка получили после повторной очистки посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 x 30 мм, ацетонитрил/вода-градиент с 0.01% TFA) 8.8 мг (96% чистоты, 5% теор. вых.) соответствующей карбоновой кислоты (+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2,2-дифтор-3-(2-метоксифенил)бутановой кислоты.

LC-MS (Метод 7): R_t = 1.56 мин; MS (ESIpos): m/z = 597/599 $[M+H]^+$

Пример 226A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (342 мг, 1.00 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (4 мл) добавили HATU (456 мг, 1.20 ммоль) и DIPEA (420 мкл, 2.4 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-метилбутаноат (363 мг, 82% чистоты, 1.00 ммоль, Пример 119A), растворенный в ДМФ (3 мл), и смесь перемешивали 3 ч при 60 °C и после этого на протяжении ночи при КТ. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/ этилацетат 97:3 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 288 мг (84% чистоты, 39% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.57 мин; MS (ESIpos): m/z = 621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.68 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.55-7.47 (m, 5H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 4.24 (br. dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (br. dd, 1H), 3.34 (d, 1H), 2.35 (d, 1H), 2.12 (br. s, 3H), 1.69 (d, 3H), 1.17 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (215 мг), очищенное посредством препаративной ВЭЖХ, на хиральной фазе разделили на энантиомеры (смотрите

Примеры 227A и 228A) [колонка: Daicel Chiralpak ID, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 25 °C; ввод проб: 0.15 мл; элюент: 50% гептана / 50% этанол; продолжительность действия 10 мин, изократический].

Пример 227A

(-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 226A разделении энантиомеров получили 76 мг (87% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -8.0°, 436 нм, c = 0.34 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.57 мин; MS (ESIpos): m/z = 621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.67 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.55-7.47 (m, 5H), 7.26-7.17 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 4.24 (br. dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (br. dd, 1H), 3.34 (d, 1H, частично скрыт), 2.35 (d, 1H), 2.11 (br. s, 3H), 1.69 (d, 3H), 1.17 (s, 9H).

Пример 228A

(+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-метилбутаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 226A разделении энантиомеров получили 61 мг (100% чистоты, ее-значение 94%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

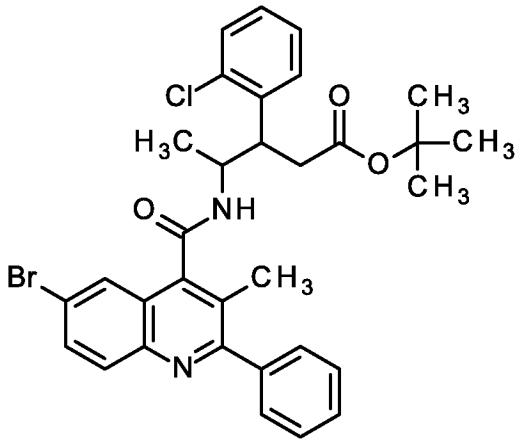
$[\alpha]_D^{20}$ = +3.7°, 436 нм, c = 0.31 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.57 мин; MS (ESIpos): m/z = 621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.68 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.26-7.17 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (dd, 1H), 3.34 (d, 1H, частично скрыт), 2.35 (d, 1H), 2.11 (br. s, 3H), 1.69 (d, 3H), 1.17 (s, 9H).

Пример 229A

трет-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)пентаноат (*Смесь диастереоизомеров)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (414 мг, 1.21 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (5 мл) добавили HATU (552 мг, 1.45 ммоль) и DIPEA (510 мкл, 2.9 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили *трет*-бутил-4-амино-3-(2-хлорфенил)пентаноата (462 мг, 74% чистоты, 1.21 ммоль, Пример 120A), растворенный в ДМФ (3 мл), и смесь перемешивали 22 ч при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ, на хиральной фазе (Метод 14). Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующие остатки высушили в вакууме (смотрите Примеры 230A и 231A).

Пример 230A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)пентаноат (рацемат *1)*

При описанном в Примере 229A разделении диастереомеров получили 123 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого рацемата.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.61 мин; MS (ESIpos): m/z = 607/609 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.200 (16.00), 1.234 (1.15), 1.245 (1.94), 1.262 (1.83), 2.710 (0.58), 2.734 (0.56), 2.760 (0.63), 2.773 (0.67), 3.747 (0.40), 3.759 (0.42), 7.490 (0.69), 7.505 (2.14), 7.511 (1.76), 7.523 (3.09), 7.536 (1.81), 7.831 (0.42), 7.853 (0.59), 7.929 (0.98), 7.951 (0.63).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.72 (br. s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.78-7.15 (m, 10H), 4.72-4.57 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 1H), 2.86-2.63 (m, 2H), 2.39-1.69 (br. m, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.20 (s, 9H).

Пример 231A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)пентаноат *(рацемат 2)*

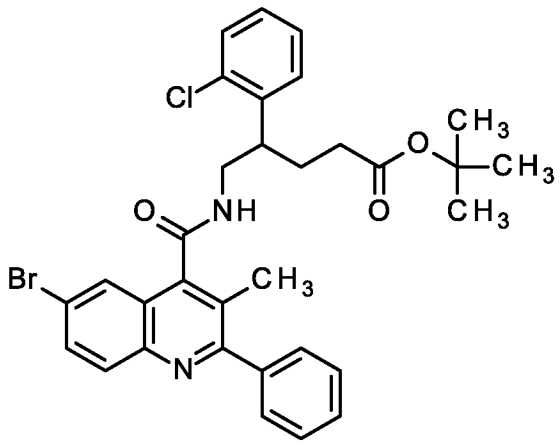
При описанном в Примере 229A разделении диастереомеров получили 148 мг (75% чистоты) первой партии, 56 мг (89% чистоты, смотрите раздел Аналитика) второй партии и 57 мг (40% чистоты) третьей партии указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого рацемата. В качестве вспомогательного компонента каждая партия содержала соединение из Примера 230A *(рацемат 1)* в различных пропорциях.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.66 мин; MS (ESIpos): m/z = 607/609 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.89 (br. s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.74 (br. s, 1H), 7.72-7.24 (m, 10H), 4.52-4.39 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.30 (br. s, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.15 (s, 9H).

Пример 232A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноат (рацемат)



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (1.16 г, 3.38 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (15 мл) добавили HATU (1.93 г, 5.07 ммоль) и DIPEA (1.8 мл, 10 ммоль), и смесь

перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлорфенил)пентаноата (1.58 г, 91% чистоты, 5.07 ммоль, Пример 121A), растворенный в ДМФ (5 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 30 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 30 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/ этилацетат 85:15, Isolera One). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.43 г (98% чистоты, 68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

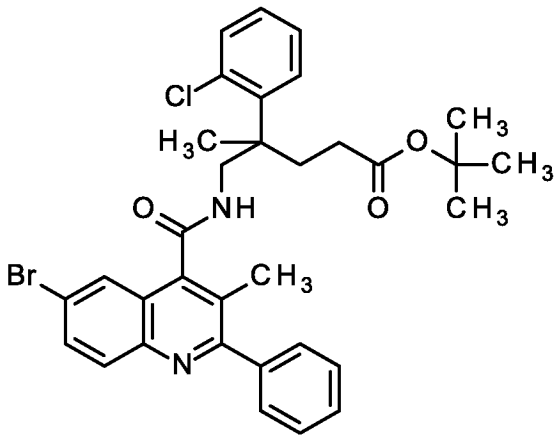
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.63 мин; MS (ESIpos): m/z = 607/609 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.152 (0.02), 1.206 (0.07), 1.290 (0.09), 1.311 (0.17), 1.334 (0.13), 1.367 (16.00), 1.393 (0.24), 1.523 (0.07), 1.772 (0.06), 1.804 (0.16), 1.823 (0.21), 1.846 (0.12), 2.011 (0.07), 2.031 (0.17), 2.043 (0.19), 2.060 (0.23), 2.082 (1.29), 2.094 (0.71), 2.111 (0.40), 2.119 (0.45), 2.139 (0.78), 2.253 (0.04), 2.327 (0.03), 2.366 (0.02), 2.670 (0.03), 2.710 (0.02), 3.611 (0.23), 3.718 (0.32), 7.246 (0.17), 7.264 (0.37), 7.283 (0.26), 7.354 (0.23), 7.373 (0.41), 7.391 (0.21), 7.436 (0.63), 7.456 (0.51), 7.499 (1.28), 7.507 (0.85), 7.518 (3.11), 7.696 (0.09), 7.830 (0.40), 7.835 (0.37), 7.853 (0.61), 7.858 (0.59), 7.928 (1.12), 7.950 (0.71), 8.837 (0.24), 8.851 (0.47), 8.865 (0.23).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.85 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.55-7.48 (m, 6H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (br. t, 1H), 7.27 (br. t, 1H), 3.81-3.53 (m, 3H), 2.20-1.98 (m, 6H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 233A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)-4-метилпентаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (470 мг, 1.37 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (6.0 мл) добавили HATU (783 мг, 2.06 ммоль) и DIPEA (720 мкл, 4.1 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлорфенил)-4-метилпентаноат (840 мг, 73% чистоты, 2.06 ммоль, Пример 122A), растворенный в ДМФ (2 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 30 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/ этилацетат 85:15, Isolera One). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 309 мг (98% чистоты, 35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.70 мин; MS (ESIpos): m/z = 621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.188 (0.07), 1.233 (0.04), 1.280 (0.14), 1.297 (0.08), 1.348 (16.00), 1.375 (0.18), 1.512 (2.18), 1.717 (0.11), 1.729 (0.13), 1.745 (0.17), 1.756 (0.28), 1.767 (0.15), 1.783 (0.21), 1.796 (0.20), 1.872 (0.19), 1.885 (0.21), 1.907 (0.24), 1.919 (0.23), 1.934 (0.12), 1.947 (0.19), 1.986 (0.23), 1.999 (0.19), 2.015 (0.27), 2.026 (0.35), 2.037 (0.22), 2.053 (0.26), 2.065 (0.24), 2.317 (0.06), 2.365 (0.04), 2.634 (0.12), 2.647 (0.13), 2.668 (0.22), 2.696 (0.12), 2.708 (0.12), 3.666 (0.28), 3.679 (0.31), 3.699 (0.33), 3.713 (0.31), 3.922 (0.27), 4.339 (0.22), 4.357 (0.24), 4.373 (0.22), 4.390

(0.20), 7.257 (0.12), 7.275 (0.32), 7.298 (0.40), 7.320 (0.41), 7.337 (0.21), 7.356 (0.06), 7.375 (0.04), 7.408 (0.57), 7.425 (0.69), 7.445 (0.29), 7.473 (0.11), 7.498 (0.83), 7.506 (0.76), 7.517 (2.01), 7.668 (0.07), 7.828 (0.36), 7.833 (0.33), 7.850 (0.55), 7.855 (0.52), 7.924 (1.00), 7.946 (0.64), 8.614 (0.25), 8.629 (0.41), 8.644 (0.25).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (220 мг) растворили в смеси из этанола (7 мл) и ацетонитрила (3 мл) при повышенной температуре и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 234A и 235A) [колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 25 °C; ввод проб: 0.5 мл; элюент: 20% этанола / 80% гептан; продолжительность действия 20 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 234A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)-4-метилпентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 233A разделении энантиомеров получили 91 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -33.9°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.68 мин; MS (ESIpos): m/z = 621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.007 (0.49), 1.280 (0.15), 1.348 (16.00), 1.512 (1.93), 1.728 (0.12), 1.756 (0.24), 1.783 (0.19), 1.795 (0.18), 1.872 (0.16), 1.884 (0.17), 1.919 (0.20), 1.946 (0.16), 1.986 (0.20), 2.026 (0.29), 2.053 (0.22), 2.669 (0.23), 2.708 (0.13), 3.665 (0.23), 3.679 (0.25), 3.699 (0.27), 3.713 (0.25), 4.338 (0.19), 4.356 (0.20), 4.372 (0.19), 4.389 (0.18), 7.276 (0.28), 7.298 (0.36), 7.322 (0.36), 7.337 (0.17), 7.405 (0.48), 7.428 (0.60), 7.446 (0.27), 7.497 (0.74), 7.505 (0.68), 7.516 (1.81), 7.826 (0.34), 7.831 (0.30), 7.848 (0.52), 7.853 (0.49), 7.922 (1.01), 7.945 (0.63), 8.612 (0.22), 8.627 (0.35), 8.643 (0.21).

Пример 235A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)-4-метилпентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 233A разделении энантиомеров получили 96 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

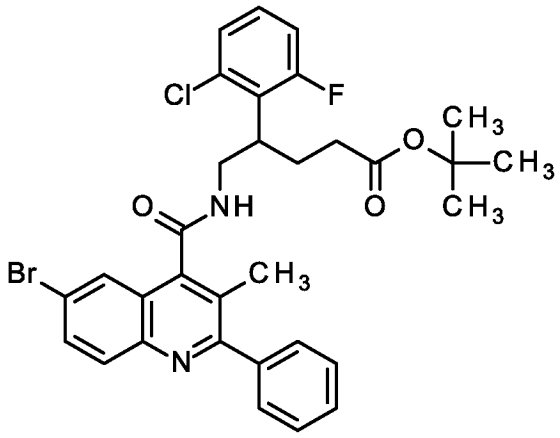
$[\alpha]_D^{20}$ = +35.1°, 589 нм, c = 0.26 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.68 мин; MS (ESIpos): m/z = 621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.007 (0.35), 1.188 (0.07), 1.280 (0.15), 1.297 (0.08), 1.348 (16.00), 1.512 (2.03), 1.717 (0.10), 1.728 (0.12), 1.745 (0.16), 1.756 (0.26), 1.783 (0.20), 1.795 (0.19), 1.872 (0.16), 1.885 (0.19), 1.919 (0.22), 1.947 (0.17), 1.986 (0.21), 1.999 (0.17), 2.015 (0.24), 2.025 (0.30), 2.053 (0.24), 2.065 (0.21), 2.327 (0.07), 2.669 (0.22), 2.709 (0.13), 3.665 (0.24), 3.679 (0.26), 3.699 (0.29), 3.712 (0.27), 4.338 (0.20), 4.356 (0.22), 4.372 (0.20), 4.389 (0.18), 7.275 (0.30), 7.298 (0.38), 7.319 (0.38), 7.337 (0.18), 7.405 (0.51), 7.424 (0.63), 7.445 (0.28), 7.497 (0.77), 7.505 (0.71), 7.516 (1.87), 7.826 (0.34), 7.831 (0.31), 7.848 (0.52), 7.853 (0.49), 7.922 (1.02), 7.944 (0.64), 8.612 (0.23), 8.627 (0.37), 8.642 (0.22).

Пример 236A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-6-фторфенил)пентаноат (рацемат)



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (608 мг, 1.78 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (8.0

мл) добавили HATU (1.01 г, 2.66 ммоль) и DIPEA (930 мкл, 5.3 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлор-6-фторфенил)пентаноата (1.20 г, 67% чистоты, 2.66 ммоль, Пример 123A), растворенный в ДМФ (2 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 20 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 85:15, Isolera One). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 604 мг (98% чистоты, 53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

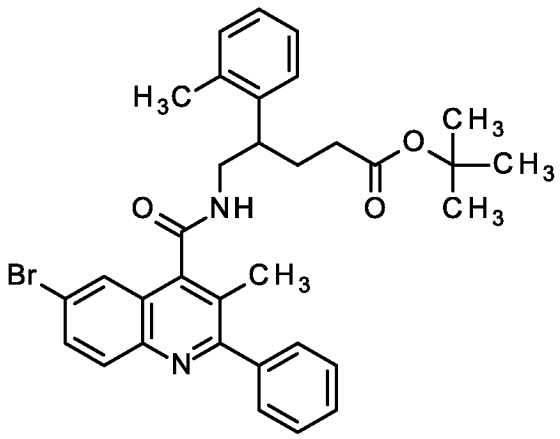
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 625/627 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.361 (16.00), 2.119 (0.88), 2.135 (0.88), 2.158 (1.67), 7.330 (0.95), 7.501 (0.94), 7.509 (0.86), 7.521 (3.11), 7.838 (0.48), 7.843 (0.44), 7.860 (0.72), 7.865 (0.69), 7.933 (1.26), 7.955 (0.78), 8.938 (0.47).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.94 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 1H), 3.89-3.53 (m, 3H), 2.21-1.90 (m, 7H), 1.36 (s, 9H).

Пример 237A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метилфенил)пентаноат (рацемат)



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (400 мг, 1.17 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (4.0 мл) добавили HATU (667 мг, 1.75 ммоль) и DIPEA (610 мкл, 3.5 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-метилфенил)пентаноата (486 мг, 95% чистоты, 1.75 ммоль, Пример 124A), растворенный в ДМФ (2.5 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 20 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 85:15, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 429 мг (98% чистоты, 61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.61 мин; MS (ESIpos): m/z = 587/589 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.21), 0.007 (0.23), 1.202 (0.07), 1.304 (0.08), 1.336 (0.13), 1.362 (16.00), 1.397 (0.14), 1.518 (0.06), 1.747 (0.05), 1.779 (0.15), 1.804 (0.19), 1.821 (0.13), 2.029 (0.20), 2.041 (0.22), 2.060 (1.22), 2.072 (0.80), 2.093 (0.46), 2.109 (0.40), 2.328 (3.10), 2.365 (0.05), 2.669 (0.05), 2.709 (0.04), 3.483 (0.10), 3.496 (0.14), 3.515 (0.18), 3.530 (0.18), 3.545 (0.11), 3.698 (0.14), 3.716 (0.22), 3.734 (0.20), 3.749 (0.17), 3.768 (0.10), 7.094 (0.13), 7.112 (0.34), 7.130 (0.30), 7.165 (0.56), 7.183 (0.32), 7.211 (0.34), 7.229 (0.18), 7.301 (0.55), 7.321 (0.38), 7.490 (0.23), 7.500 (0.69), 7.508 (0.67), 7.519 (2.17), 7.530 (0.94), 7.694 (0.12), 7.835 (0.37), 7.840 (0.34),

7.857 (0.56), 7.863 (0.55), 7.933 (1.02), 7.955 (0.65), 8.820 (0.21), 8.835 (0.34), 8.848 (0.21).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (390 мг) растворили в изопропанол (4 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 238A и 239A) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 20 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 23 °C; ввод проб: 0.25 мл; элюент: 20% изопропанола / 80% гептан; продолжительность действия 10 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 238A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метилфенил)пентаноат (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 237A разделении энантиомеров получили 128 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -11.1°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.63 мин; MS (ESIpos): m/z = 587/589 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.201 (0.07), 1.304 (0.09), 1.336 (0.15), 1.362 (16.00), 1.518 (0.06), 1.748 (0.06), 1.779 (0.16), 1.804 (0.20), 1.822 (0.14), 1.853 (0.04), 2.014 (0.16), 2.029 (0.22), 2.041 (0.25), 2.060 (1.31), 2.072 (0.85), 2.093 (0.49), 2.108 (0.42), 2.328 (3.28), 2.365 (0.04), 2.669 (0.03), 2.709 (0.03), 3.304 (0.19), 3.321 (0.20), 3.483 (0.12), 3.496 (0.16), 3.515 (0.20), 3.530 (0.20), 3.545 (0.13), 3.698 (0.18), 3.716 (0.28), 3.734 (0.25), 3.750 (0.23), 3.768 (0.17), 3.876 (0.18), 7.093 (0.14), 7.111 (0.36), 7.130 (0.32), 7.164 (0.60), 7.182 (0.34), 7.211 (0.36), 7.229 (0.19), 7.301 (0.59), 7.320 (0.41), 7.490 (0.25), 7.501 (0.75), 7.508 (0.71), 7.520 (2.27), 7.531 (0.97), 7.695 (0.13), 7.836 (0.38), 7.841 (0.34), 7.859 (0.59), 7.864 (0.56), 7.934 (1.07), 7.956 (0.68), 8.821 (0.23), 8.836 (0.36), 8.850 (0.22).

Пример 239A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метилфенил)пентаноат (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 237A разделении энантиомеров получили 128 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

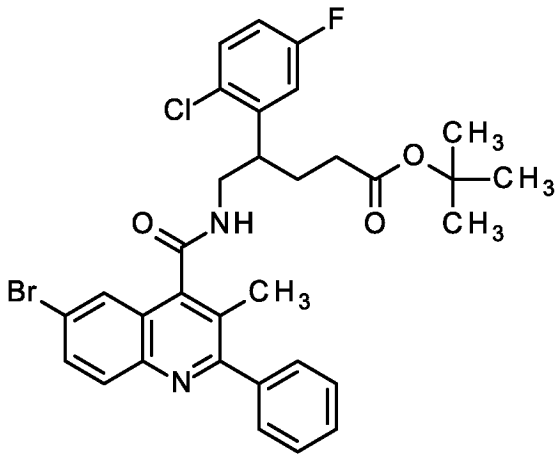
$[\alpha]_D^{20}$ = +16.8°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.40 мин; MS (ESIpos): m/z = 587/589 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.32), 0.008 (0.27), 1.078 (0.08), 1.093 (0.08), 1.202 (0.06), 1.261 (0.17), 1.304 (0.08), 1.336 (0.13), 1.362 (16.00), 1.518 (0.06), 1.779 (0.14), 1.804 (0.18), 2.029 (0.18), 2.060 (1.12), 2.072 (0.73), 2.094 (0.42), 2.328 (2.92), 3.496 (0.13), 3.515 (0.16), 3.530 (0.17), 3.697 (0.14), 3.716 (0.21), 3.733 (0.18), 3.749 (0.16), 3.768 (0.09), 7.093 (0.12), 7.112 (0.31), 7.130 (0.28), 7.165 (0.53), 7.182 (0.29), 7.211 (0.31), 7.229 (0.17), 7.302 (0.51), 7.320 (0.35), 7.490 (0.22), 7.500 (0.67), 7.508 (0.64), 7.519 (2.04), 7.531 (0.90), 7.695 (0.12), 7.835 (0.38), 7.840 (0.34), 7.857 (0.57), 7.863 (0.55), 7.933 (1.05), 7.955 (0.66), 8.820 (0.19), 8.835 (0.31), 8.849 (0.19).

Пример 240A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (рацемат)



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (3.17 г, 9.28 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (30 мл) добавили HATU (5.29 г, 13.9 ммоль) и DIPEA (4.8 мл, 28 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлор-

5-фторфенил)пентаноата (7.00 г, 60% чистоты, 13.9 ммоль, Пример 125A), растворенный в ДМФ (20 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 150 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (150 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат 85:15, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 4.03 г (91% чистоты, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.61 мин; MS (ESIpos): m/z = 625/627 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.22), 0.008 (0.21), 0.018 (0.08), 0.838 (0.09), 0.863 (0.04), 1.211 (0.07), 1.283 (0.08), 1.313 (0.11), 1.344 (4.94), 1.359 (0.72), 1.371 (16.00), 1.397 (0.20), 1.499 (0.04), 1.528 (0.07), 1.663 (0.06), 1.785 (0.14), 1.801 (0.16), 1.820 (0.18), 1.842 (0.14), 1.928 (0.06), 1.947 (0.07), 1.971 (0.19), 1.988 (0.26), 2.009 (0.25), 2.022 (0.23), 2.041 (0.26), 2.059 (0.24), 2.074 (0.21), 2.093 (0.72), 2.110 (0.92), 2.139 (1.05), 2.328 (0.05), 2.366 (0.05), 2.690 (0.17), 2.710 (0.12), 3.223 (0.06), 3.607 (0.19), 3.735 (0.37), 7.035 (0.07), 7.056 (0.12), 7.077 (0.09), 7.116 (0.18), 7.140 (0.30), 7.155 (0.21), 7.181 (0.08), 7.188 (0.07), 7.394 (0.10), 7.411 (0.36), 7.418 (0.38), 7.436 (0.38), 7.444 (0.32), 7.478 (0.47), 7.491 (0.59), 7.500 (1.12), 7.508 (0.83), 7.518 (2.77), 7.530 (1.02), 7.664 (0.06), 7.832 (0.42), 7.837 (0.37), 7.854 (0.64), 7.859 (0.60), 7.929 (1.10), 7.951 (0.71), 8.842 (0.20), 8.856 (0.39), 8.870 (0.19).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (4.00 г) растворили в этаноле (40 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 241A и 242A) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 40 мл/мин; ввод проб: 0.13 мл; элюент: 20% этанола / 80% гептан; продолжительность действия 9 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 241A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 240A разделении энантиомеров получили 1.57 г (86% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -15.8°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 625/627 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.312 (0.15), 1.344 (1.32), 1.370 (16.00), 1.819 (0.18), 2.021 (0.25), 2.043 (0.26), 2.059 (0.27), 2.073 (0.28), 2.092 (0.75), 2.109 (0.94), 2.139 (1.11), 3.607 (0.20), 3.734 (0.39), 7.136 (0.32), 7.410 (0.34), 7.417 (0.34), 7.435 (0.33), 7.477 (0.49), 7.490 (0.63), 7.499 (1.20), 7.507 (0.89), 7.517 (3.06), 7.831 (0.45), 7.836 (0.40), 7.853 (0.69), 7.858 (0.64), 7.928 (1.16), 7.951 (0.73), 8.856 (0.39).

Пример 242A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 240A разделении энантиомеров получили 1.28 г (98% чистоты, ее-значение 95%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

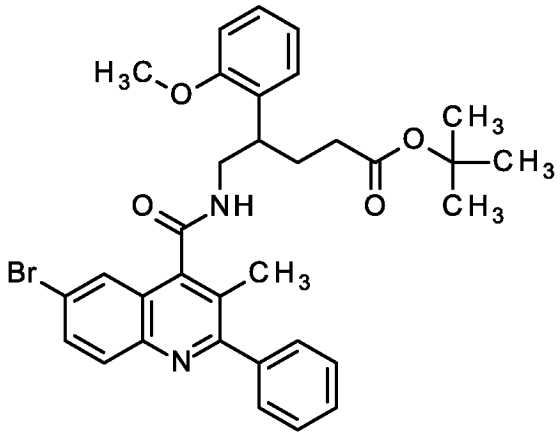
$[\alpha]_D^{20}$ = +15.1°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 625/627 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.20), 0.007 (0.19), 0.857 (0.07), 1.027 (0.03), 1.044 (0.04), 1.086 (0.04), 1.101 (0.04), 1.210 (0.07), 1.282 (0.09), 1.331 (0.14), 1.344 (1.33), 1.370 (16.00), 1.526 (0.07), 1.784 (0.13), 1.800 (0.15), 1.818 (0.17), 1.841 (0.13), 2.008 (0.20), 2.021 (0.22), 2.039 (0.22), 2.059 (0.19), 2.073 (0.16), 2.092 (0.70), 2.109 (0.92), 2.138 (1.04), 2.327 (0.05), 2.365 (0.04), 2.669 (0.05), 2.709 (0.05), 3.607 (0.18), 3.733 (0.37), 7.136 (0.24), 7.409 (0.33), 7.417 (0.34), 7.435 (0.34), 7.442 (0.32), 7.477 (0.47), 7.490 (0.59), 7.499 (1.11), 7.507 (0.79), 7.517 (2.61), 7.529 (0.96), 7.532 (0.87), 7.664 (0.06), 7.831 (0.42), 7.836 (0.38), 7.853 (0.64), 7.858 (0.61), 7.928 (1.12), 7.950 (0.71), 8.841 (0.20), 8.855 (0.39), 8.869 (0.19).

Пример 243A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)пентаноат (рацемат)



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (185 мг, 541 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (3 мл) добавили HATU (308 мг, 811 мкмоль) и DIPEA (280 мкл, 1.6 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-метоксифенил)пентаноата (267 мг, 85% чистоты, 811 мкмоль, Пример 126A), растворенный в ДМФ (1.5 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 20 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 85:15, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 213 мг (98% чистоты, 64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.57 мин; MS (ESIpos): m/z = 603/605 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.16), 0.007 (0.13), 1.200 (0.07), 1.300 (0.10), 1.325 (0.17), 1.360 (16.00), 1.516 (0.06), 1.788 (0.12), 1.806 (0.16), 1.841 (0.08), 1.948 (0.06), 1.969 (0.15), 1.981 (0.17), 1.988 (0.17), 1.999 (0.19), 2.004 (0.19), 2.028 (0.97), 2.044 (0.74), 2.062 (0.26), 2.143 (0.93), 2.263 (0.03), 2.327 (0.03), 2.365 (0.02), 2.669 (0.03), 2.709 (0.02), 3.233 (0.02), 3.393 (0.17), 3.591 (0.02), 3.618 (0.08), 3.633

(0.14), 3.651 (0.25), 3.666 (0.31), 3.688 (0.23), 3.704 (0.25), 3.724 (0.23), 3.737 (0.12), 3.749 (0.18), 3.773 (4.01), 6.922 (0.24), 6.941 (0.52), 6.959 (0.32), 6.976 (0.54), 6.997 (0.63), 7.197 (0.27), 7.217 (0.50), 7.223 (0.64), 7.241 (0.53), 7.488 (0.24), 7.498 (0.72), 7.507 (0.67), 7.518 (2.34), 7.529 (0.96), 7.714 (0.21), 7.829 (0.39), 7.834 (0.34), 7.852 (0.59), 7.857 (0.55), 7.926 (1.07), 7.948 (0.68), 8.752 (0.22), 8.767 (0.44), 8.781 (0.22).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (160 мг) растворили в изопропаноле (3 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 244A и 245A) [колонка: Daicel Chiralcel AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 25 мл/мин; ввод проб: 0.10 мл; элюент: 40% изопропанола / 60% гептан; продолжительность действия 14 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 244A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)пентаноат (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 243A разделении энантиомеров получили 63 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -9.6°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.57 мин; MS (ESIpos): m/z = 603/605 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.154 (0.03), 0.141 (0.03), 1.100 (0.05), 1.116 (0.05), 1.195 (0.06), 1.296 (0.11), 1.321 (0.16), 1.356 (16.00), 1.512 (0.06), 1.801 (0.16), 1.964 (0.14), 1.976 (0.16), 1.994 (0.18), 2.023 (0.95), 2.039 (0.73), 2.057 (0.25), 2.138 (0.92), 2.258 (0.03), 2.322 (0.04), 2.361 (0.05), 2.664 (0.05), 2.705 (0.05), 3.614 (0.08), 3.629 (0.14), 3.646 (0.24), 3.662 (0.31), 3.683 (0.22), 3.699 (0.25), 3.719 (0.23), 3.732 (0.12), 3.769 (4.00), 6.918 (0.24), 6.936 (0.52), 6.955 (0.30), 6.972 (0.54), 6.992 (0.62), 7.193 (0.27), 7.213 (0.50), 7.218 (0.64), 7.236 (0.53), 7.484 (0.22), 7.494 (0.69), 7.502 (0.66), 7.514 (2.37), 7.525 (0.97), 7.710 (0.21), 7.826 (0.38), 7.831 (0.34), 7.848 (0.59), 7.853 (0.56), 7.922 (1.07), 7.944 (0.68), 8.748 (0.22), 8.762 (0.43), 8.777 (0.21).

Пример 245A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)пентаноат (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 243A разделении энантиомеров получили 59 мг (98% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

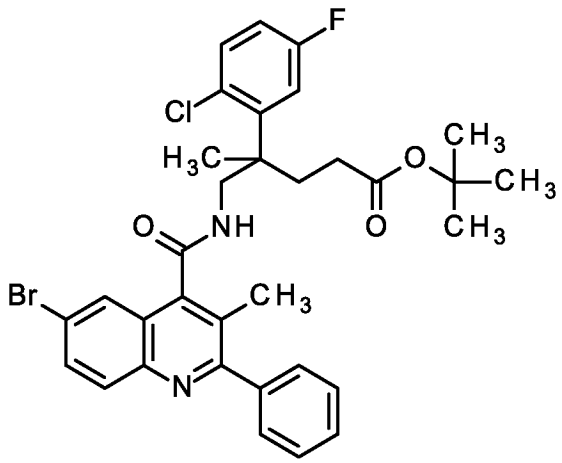
$[\alpha]_D^{20}$ = +11.3°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.57 мин; MS (ESIpos): m/z = 603/605 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.029 (0.07), 1.045 (0.07), 1.105 (0.15), 1.120 (0.15), 1.200 (0.07), 1.300 (0.10), 1.325 (0.15), 1.360 (16.00), 1.516 (0.07), 1.805 (0.17), 1.968 (0.15), 1.980 (0.18), 1.999 (0.19), 2.028 (1.00), 2.044 (0.78), 2.062 (0.27), 2.143 (1.00), 2.327 (0.06), 2.668 (0.05), 3.394 (0.20), 3.618 (0.13), 3.633 (0.18), 3.651 (0.28), 3.667 (0.35), 3.688 (0.25), 3.704 (0.27), 3.724 (0.25), 3.738 (0.14), 3.773 (4.12), 6.923 (0.25), 6.941 (0.56), 6.959 (0.33), 6.977 (0.58), 6.997 (0.67), 7.197 (0.29), 7.222 (0.67), 7.241 (0.56), 7.489 (0.24), 7.500 (0.73), 7.508 (0.69), 7.520 (2.58), 7.716 (0.24), 7.831 (0.39), 7.837 (0.36), 7.854 (0.60), 7.859 (0.59), 7.927 (1.11), 7.949 (0.70), 8.753 (0.23), 8.768 (0.46), 8.782 (0.23).

Пример 246A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)-4-метилпентаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (734 мг, 2.15 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (8 мл)

добавили HATU (1.22 г, 3.22 ммоль) и DIPEA (1.1 мл, 6.4 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлор-5-фторфенил)-4-метилпентаноат (1.54 г, 66% чистоты, 3.22 ммоль, Пример 127A), растворенный в ДМФ (4 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 20 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/ этилацетат 85:15, Isolera One). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 377 мг (98% чистоты, 27% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.69 мин; MS (ESIpos): m/z = 639 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.151 (0.01), 1.192 (0.07), 1.280 (0.14), 1.306 (0.08), 1.352 (16.00), 1.500 (2.15), 1.740 (0.11), 1.753 (0.13), 1.768 (0.17), 1.780 (0.27), 1.791 (0.14), 1.807 (0.22), 1.819 (0.21), 1.874 (0.19), 1.885 (0.20), 1.908 (0.23), 1.914 (0.22), 1.919 (0.23), 1.936 (0.13), 1.948 (0.17), 2.029 (0.24), 2.042 (0.24), 2.058 (0.29), 2.069 (0.37), 2.080 (0.23), 2.096 (0.26), 2.108 (0.23), 2.324 (0.06), 2.365 (0.03), 2.618 (0.11), 2.630 (0.12), 2.659 (0.18), 2.680 (0.11), 2.692 (0.09), 3.634 (0.20), 3.647 (0.21), 3.668 (0.23), 3.680 (0.21), 4.384 (0.18), 4.401 (0.20), 4.417 (0.19), 4.434 (0.16), 4.863 (0.04), 7.148 (0.15), 7.176 (0.57), 7.183 (0.42), 7.204 (0.43), 7.211 (0.30), 7.248 (0.02), 7.489 (0.48), 7.503 (0.99), 7.509 (0.84), 7.521 (1.70), 7.530 (1.54), 7.833 (0.32), 7.838 (0.30), 7.856 (0.49), 7.860 (0.47), 7.931 (0.97), 7.953 (0.62), 8.629 (0.23), 8.644 (0.37), 8.658 (0.23).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.65 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.63 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 6H), 7.23-7.13 (m, 2H), 4.41 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 2.73-2.59 (m, 1H), 2.15 (br. s, 3H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (330 мг) растворили в метаноле (25 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 247A и 248A) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.5 мл; элюент: 88% диоксида углерода / 12% метанола; продолжительность действия 18 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток соответственно высушили в вакууме.

Пример 247A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)-4-метилпентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 246A разделении энантиомеров получили 146 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -29.3°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.69 мин; MS (ESIpos): m/z = 639/671 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.352 (16.00), 1.499 (2.16), 1.778 (0.27), 1.805 (0.23), 1.884 (0.21), 1.906 (0.23), 2.068 (0.37), 2.655 (0.19), 3.644 (0.21), 3.665 (0.23), 4.399 (0.19), 7.175 (0.59), 7.203 (0.43), 7.501 (1.00), 7.508 (0.90), 7.520 (1.86), 7.831 (0.33), 7.853 (0.51), 7.929 (0.99), 7.951 (0.63), 8.641 (0.36).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.64 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.57-7.45 (m, 6H), 7.24-7.13 (m, 2H), 4.41 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.15 (br. s, 3H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

Пример 248A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)-4-метилпентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 246A разделении энантиомеров получили 139 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +26.7°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

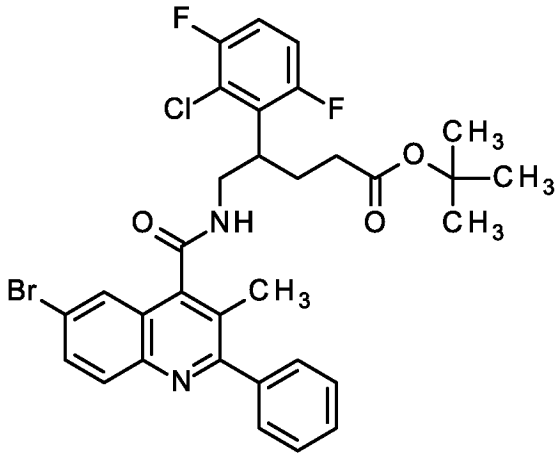
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.69 мин; MS (ESIpos): m/z = 639/641 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.192 (0.07), 1.233 (0.06), 1.280 (0.16), 1.307 (0.07), 1.352 (16.00), 1.499 (1.97), 1.738 (0.10), 1.750 (0.12), 1.766 (0.16), 1.778 (0.25), 1.789 (0.13), 1.805 (0.21), 1.817 (0.20), 1.871 (0.17), 1.883 (0.19), 1.905 (0.21), 1.918 (0.21), 1.933 (0.12), 1.946 (0.16), 2.028 (0.23), 2.040 (0.22), 2.057 (0.26), 2.068 (0.33), 2.095 (0.24), 2.107 (0.21), 2.322 (0.09), 2.365 (0.05), 2.627 (0.12), 2.659 (0.17), 2.709 (0.05), 3.632 (0.18), 3.644 (0.19), 3.665 (0.21), 3.678 (0.19), 4.382 (0.16), 4.399 (0.17), 4.415 (0.16), 4.432 (0.14), 7.175 (0.53), 7.203 (0.40), 7.210 (0.27), 7.487 (0.43), 7.501 (0.88), 7.508 (0.79), 7.519 (1.62), 7.527 (1.39), 7.831 (0.30), 7.836 (0.27), 7.853 (0.45), 7.858 (0.43), 7.929 (0.89), 7.951 (0.57), 8.625 (0.20), 8.640 (0.33), 8.655 (0.20).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.64 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.57-7.44 (m, 6H), 7.23-7.13 (m, 2H), 4.41 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 2.72-2.59 (m, 1H), 2.15 (br. s, 3H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

Пример 249A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (рацемат)



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (963 мг, 2.81 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (10 мл) добавили HATU (1.28 г, 3.38 ммоль) и DIPEA (1.2 мл, 6.8 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-

хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (900 мг, 2.81 ммоль, Пример 128A), растворенный в ДМФ (8 мл), и смесь перемешивали 2 ч при 60 °C и затем на протяжении ночи при перемешивании довели до КТ. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 150 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.06 г (95% чистоты, 56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 643/645 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.03), -0.009 (0.28), 0.007 (0.25), 0.145 (0.03), 0.888 (0.03), 1.156 (0.13), 1.174 (0.26), 1.192 (0.14), 1.198 (0.07), 1.255 (0.06), 1.311 (0.14), 1.358 (16.00), 1.396 (2.64), 1.514 (0.07), 1.988 (0.58), 2.059 (0.18), 2.073 (0.22), 2.089 (0.23), 2.109 (0.21), 2.156 (1.59), 2.320 (0.10), 2.365 (0.04), 2.669 (0.04), 2.709 (0.04), 2.727 (0.17), 3.721 (0.22), 3.805 (0.22), 4.002 (0.05), 4.020 (0.12), 4.038 (0.12), 4.056 (0.05), 7.268 (0.11), 7.279 (0.13), 7.292 (0.23), 7.303 (0.24), 7.317 (0.19), 7.328 (0.16), 7.402 (0.22), 7.492 (0.28), 7.502 (0.83), 7.510 (0.79), 7.521 (2.70), 7.532 (1.11), 7.568 (0.08), 7.586 (0.06), 7.733 (0.08), 7.751 (0.08), 7.841 (0.43), 7.846 (0.38), 7.863 (0.66), 7.869 (0.62), 7.936 (1.19), 7.958 (0.76), 8.215 (0.03), 8.935 (0.21), 8.949 (0.39), 8.962 (0.21).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.95 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.70 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 3.88-3.66 (m, 3H), 2.21-1.91 (m, 7H), 1.36 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (925 мг) растворили в изопропаноле (20 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 250A и 251A) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 20 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 23 °C; ввод проб: 0.2 мл; элюент: 70% гептана / 30% изопропанола; изократический].

Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде.

Пример 250A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 249A разделении энантиомеров получили 289 мг (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

R_t = 1.40 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak AD-3, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол 80:20; поток 1 мл/мин; детектирование 220 нм)

$[\alpha]_D^{20}$ = -20.2°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.63 мин; MS (ESIpos): m/z = 643/645 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.310 (0.15), 1.358 (16.00), 1.979 (0.12), 2.072 (0.24), 2.088 (0.24), 2.155 (1.70), 3.719 (0.24), 3.805 (0.25), 7.302 (0.26), 7.317 (0.20), 7.400 (0.24), 7.502 (0.87), 7.510 (0.83), 7.521 (3.00), 7.841 (0.45), 7.846 (0.39), 7.863 (0.68), 7.868 (0.64), 7.935 (1.27), 7.958 (0.78), 8.948 (0.41).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.95 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.71 (br. s, 1H), 7.56-7.48 (m, 5H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 3.90-3.66 (m, 3H), 2.23-1.89 (m, 7H), 1.36 (s, 9H).

Пример 251A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 249A разделении энантиомеров получили 298 мг (97% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

R_t = 1.51 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak AD-3, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол 80:20; поток 1 мл/мин; детектирование 220 нм)

$[\alpha]_D^{20}$ = +19.1°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, хлороформ

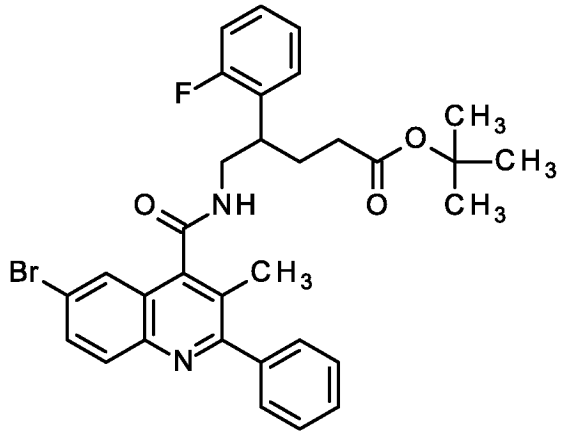
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.63 мин; MS (ESIpos): m/z = 643/645 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.846 (0.07), 0.859 (0.09), 1.087 (0.05), 1.103 (0.06), 1.199 (0.08), 1.256 (0.09), 1.312 (0.15), 1.359 (16.00), 1.515 (0.08), 1.984 (0.14), 2.074 (0.28), 2.090 (0.28), 2.110 (0.26), 2.157 (2.02), 2.323 (0.07), 2.671 (0.04), 3.723 (0.27), 3.806 (0.29), 7.293 (0.28), 7.304 (0.30), 7.318 (0.22), 7.329 (0.20), 7.403 (0.27), 7.493 (0.32), 7.503 (0.92), 7.511 (0.88), 7.523 (3.28), 7.722 (0.07), 7.843 (0.44), 7.865 (0.68), 7.869 (0.67), 7.937 (1.19), 7.959 (0.74), 8.951 (0.47).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.95 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.57-7.47 (m, 5H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 1H), 3.90-3.65 (m, 3H), 2.22-1.89 (m, 7H), 1.36 (s, 9H).

Пример 252A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-фторфенил)пентаноат (рацемат)



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (2.30 г, 6.73 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (25 мл) добавили HATU (3.07 г, 8.08 ммоль) и DIPEA (2.8 мл, 16 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-фторфенил)пентаноата (3.00 г, 60% чистоты, 6.73 ммоль, Пример 129A), растворенный в ДМФ (15 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 150 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным

водным раствором хлорида натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток в ацетонитриле (40 мл) растворили и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Chromatorex Spring Column C18, 5 мкм, 370 мм x 100 мм; поток: 250 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 22 °C; ввод проб: 18 мл; ацетонитрил-вода-градиент 1:1 → 9:1; продолжительность действия 45 мин]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.49 г (98% чистоты, 61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.33 мин; MS (ESIpos): m/z = 591/593 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.022 (0.16), 0.007 (0.06), 0.851 (0.03), 1.205 (0.07), 1.230 (0.37), 1.291 (0.07), 1.321 (0.08), 1.366 (16.00), 1.522 (0.07), 1.654 (0.02), 1.679 (0.02), 1.685 (0.03), 1.691 (0.04), 1.704 (0.03), 1.711 (0.04), 1.741 (0.09), 1.749 (0.11), 1.757 (0.24), 1.766 (0.12), 1.774 (0.15), 1.793 (0.16), 1.810 (0.21), 1.818 (0.19), 1.835 (0.15), 1.869 (0.04), 1.910 (0.03), 1.925 (0.03), 1.949 (0.03), 1.957 (0.04), 1.964 (0.03), 1.999 (0.08), 2.021 (0.17),

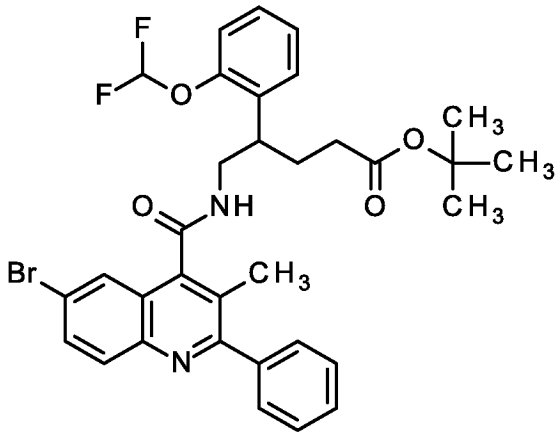
2.037 (0.25), 2.049 (0.25), 2.074 (1.23), 2.088 (0.95), 2.110 (0.59), 2.297 (0.02), 2.327 (0.02), 2.365 (0.02), 2.669 (0.01), 2.709 (0.01), 3.314 (3.22), 3.339 (0.19), 3.352 (0.19), 3.361 (0.18), 3.387 (0.07), 3.584 (0.08), 3.600 (0.17), 3.616 (0.08), 3.633 (0.08), 3.647 (0.15), 3.665 (0.20), 3.680 (0.25), 3.693 (0.14), 3.724 (0.12), 3.742 (0.18), 3.761 (0.18), 3.779 (0.15), 3.797 (0.11), 3.805 (0.06), 3.817 (0.04), 5.210 (0.02), 5.308 (0.01), 5.364 (0.03), 5.369 (0.03), 5.379 (0.03), 5.384 (0.03), 5.840 (0.02), 5.851 (0.02), 7.142 (0.23), 7.163 (0.37), 7.188 (0.45), 7.203 (0.42), 7.222 (0.30), 7.283 (0.24), 7.298 (0.24), 7.320 (0.10), 7.340 (0.05), 7.396 (0.25), 7.399 (0.25), 7.415 (0.45), 7.433 (0.22), 7.486 (0.24), 7.498 (0.71), 7.505 (0.76), 7.516 (2.97), 7.527 (0.95), 7.679 (0.06), 7.829 (0.36), 7.834 (0.32), 7.851 (0.56), 7.856 (0.52), 7.926 (1.08), 7.948 (0.69), 8.850 (0.24), 8.864 (0.42), 8.878 (0.23), 11.682 (0.15).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.86 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.55-7.47 (m, 5H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.36-7.25 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H),

3.84-3.71 (m, 1H), 3.70-3.57 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 2.21-1.96 (m, 6H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 253A

(+/-)-*трет-бутил*-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(дифторметокси)фенил]пентаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (2.52 г, 7.36 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (25 мл) добавили HATU (3.36 г, 8.83 ммоль) и DIPEA (3.1 мл, 18 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-(дифторметокси)фенил]пентаноат (2.90 г, 80% чистоты, 7.36 ммоль, Пример 130A), растворенный в ДМФ (15 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 150 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток растворили в ацетонитриле (100 мл) при повышенной температуре и очистили посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Chromatorex Spring Column C18, 5 мкм, 370 мм x 100 мм; поток: 250 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 22 °C; ввод проб: 18 мл; ацетонитрил-вода-градиент 6:4 → 95:5; продолжительность действия 37 мин]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 4.03 г (98% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

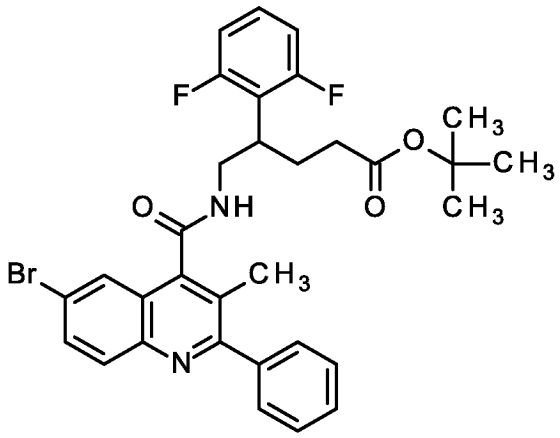
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.56 мин; MS (ESIpos): m/z = 639/641 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.333 (1.41), 1.356 (16.00), 1.759 (0.42), 2.060 (1.16), 2.070 (0.62), 2.076 (0.47), 2.124 (0.42), 6.998 (0.43), 7.156 (0.47), 7.176 (0.61), 7.183 (0.92), 7.257 (0.45), 7.368 (0.42), 7.423 (0.47), 7.427 (0.46), 7.501 (0.72), 7.508 (0.71), 7.520 (2.29), 7.531 (0.99), 7.534 (0.88), 7.857 (0.56), 7.862 (0.54), 7.931 (1.04), 7.953 (0.66), 8.840 (0.43).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.84 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.43 (dd, 1H), 7.36-7.22 (m, 2H), 7.20-6.97 (m, 2H), 3.81-3.62 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 6H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

Пример 254A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (рацемат)



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (3.84 г, 11.2 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (40 мл) добавили HATU (5.12 г, 13.5 ммоль) и DIPEA (4.7 мл, 27 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,6-дифторфенил)пентаноата (4.00 г, 80% чистоты, 11.2 ммоль, Пример 131A), растворенный в ДМФ (20 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 150 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток растворили в ацетонитриле (100 мл)

и очистили посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Chromatorex Spring Column C18, 5 мкм, 370 мм x 100 мм; поток: 250 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 22 °C; ввод проб: 18 мл; ацетонитрил-вода-градиент 6:4 → 95:5; продолжительность действия 37 мин]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 5.91 г (98% чистоты, 85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

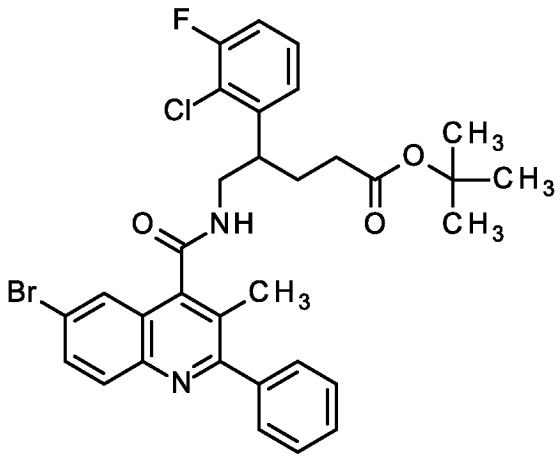
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.55 мин; MS (ESIpos): m/z = 609/611 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.201 (0.08), 1.231 (0.03), 1.272 (0.06), 1.297 (0.04), 1.312 (0.10), 1.361 (16.00), 1.518 (0.07), 1.711 (0.04), 1.742 (0.16), 1.758 (0.40), 1.765 (0.20), 1.774 (0.16), 1.897 (0.21), 1.912 (0.26), 1.936 (0.23), 1.957 (0.11), 2.026 (0.09), 2.044 (0.23), 2.058 (0.29), 2.079 (0.50), 2.105 (0.62), 2.121 (1.21), 2.141 (1.42), 2.326 (0.04), 2.365 (0.02), 2.670 (0.02), 3.509 (0.23), 3.584 (0.16), 3.600 (0.36), 3.615 (0.15), 3.647 (0.03), 3.663 (0.03), 3.701 (0.08), 3.715 (0.15), 3.733 (0.32), 3.749 (0.50), 3.761 (0.38), 3.795 (0.23), 5.314 (0.02), 5.363 (0.02), 5.378 (0.02), 7.053 (0.56), 7.075 (1.05), 7.099 (0.65), 7.329 (0.22), 7.347 (0.28), 7.365 (0.19), 7.488 (0.30), 7.499 (0.85), 7.508 (0.85), 7.518 (3.58), 7.718 (0.08), 7.836 (0.43), 7.859 (0.68), 7.930 (1.14), 7.952 (0.72), 8.934 (0.31), 8.949 (0.60), 8.963 (0.30), 11.681 (0.05).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.95 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.55-7.46 (m, 5H), 7.39-7.29 (m, 1H), 7.08 (t, 2H), 3.85-3.67 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 1H), 2.22-2.01 (m, 6H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

Пример 255A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3-фторфенил)пентаноат (рацемат)



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (1.03 г, 3.00 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (12 мл) добавили HATU (1.37 г, 3.60 ммоль) и DIPEA (1.3 мл, 7.2 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлор-3-фторфенил)пентаноат (905 мг, 3.00 ммоль, с неисправленной чистотой, Пример 132A), растворенный в ДМФ (9 мл), и смесь перемешивали 3 ч при 60 °C. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 98:2 → 8:2, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 855 мг (97% чистоты, 44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.59 мин; MS (ESIpos): m/z = 625/627 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.151 (0.02), 0.007 (0.14), 0.144 (0.02), 0.887 (0.03), 1.156 (0.19), 1.174 (0.37), 1.192 (0.19), 1.206 (0.07), 1.232 (0.04), 1.284 (0.08), 1.308 (0.04), 1.328 (0.12), 1.366 (16.00), 1.395 (0.14), 1.522 (0.07), 1.786 (0.05), 1.805 (0.11), 1.820 (0.15), 1.837 (0.19), 1.987 (0.69), 2.018 (0.08), 2.039 (0.17), 2.052 (0.21), 2.068 (0.21), 2.095 (1.18), 2.110 (0.92), 2.131 (0.68), 2.143 (0.72), 2.265 (0.04), 2.320 (0.06), 2.365 (0.02), 2.669 (0.02), 2.709 (0.02), 3.630 (0.22), 3.661 (0.10), 3.743 (0.27), 4.002 (0.05), 4.020 (0.16), 4.038 (0.16), 4.055 (0.05), 7.142 (0.03), 7.279 (0.16), 7.299 (0.32), 7.320 (0.21), 7.362 (0.26), 7.380 (0.55), 7.396 (0.23), 7.415 (0.26), 7.430 (0.23), 7.449 (0.08), 7.476 (0.10), 7.490 (0.27), 7.499 (0.80), 7.508 (0.75), 7.519 (2.46), 7.530 (1.09), 7.646 (0.06), 7.830 (0.39), 7.836 (0.35), 7.853 (0.59), 7.858 (0.56), 7.929 (1.11), 7.951 (0.72), 8.849 (0.24), 8.863 (0.47), 8.878 (0.23).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.87 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 3.74 (br. s, 2H), 3.67-3.58 (m, 1H), 2.21-2.00 (m, 6H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (715 мг) растворили в метаноле (30 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 256A и 257A) [колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.5 мл; элюент: 85% диоксида углерода / 15% метанола; продолжительность действия 12 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 256A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3-фторфенил)пентаноат (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 255A разделении энантиомеров получили 298 мг (100% чистоты, ее-значение 96%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -5.1°, 436 нм, c = 0.46 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 625/627 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.208 (0.07), 1.286 (0.07), 1.329 (0.13), 1.368 (16.00), 1.524 (0.07), 1.821 (0.18), 1.839 (0.23), 2.040 (0.19), 2.054 (0.23), 2.074 (0.29), 2.097 (1.32), 2.111 (1.07), 2.133 (0.84), 2.145 (0.88), 2.266 (0.04), 2.329 (0.03), 2.670 (0.03), 3.632 (0.26), 3.746 (0.33), 7.281 (0.19), 7.301 (0.38), 7.323 (0.26), 7.364 (0.31), 7.382 (0.64), 7.398 (0.28), 7.416 (0.32), 7.431 (0.27), 7.491 (0.32), 7.502 (0.89), 7.509 (0.88), 7.521 (2.85), 7.650 (0.07), 7.833 (0.40), 7.838 (0.39), 7.855 (0.62), 7.860 (0.61), 7.931 (1.12), 7.953 (0.72), 8.852 (0.28), 8.866 (0.53), 8.880 (0.27).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.87 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 3.75 (br. s, 2H), 3.67-3.58 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 6H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 257A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3-фторфенил)пентаноат

При описанном в Примере 255A разделении энантиомеров получили 310 мг (100% чистоты, ее-значение 96%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +8.4°, 436 нм, c = 0.47 г/100 мл, хлороформ

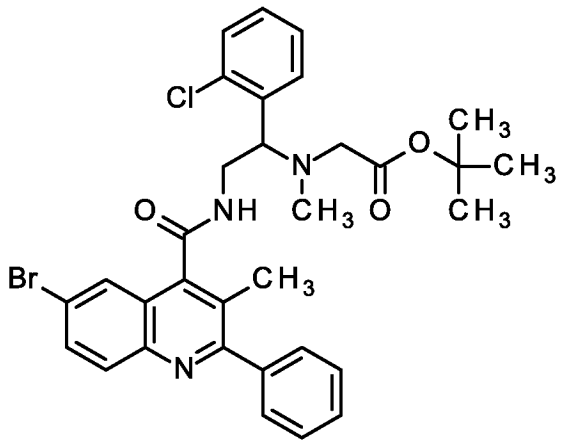
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 625/627 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.208 (0.07), 1.285 (0.08), 1.329 (0.15), 1.367 (16.00), 1.524 (0.07), 1.837 (0.24), 2.053 (0.25), 2.074 (0.30), 2.096 (1.35), 2.110 (1.11), 2.132 (0.89), 2.143 (0.92), 2.328 (0.04), 2.367 (0.04), 2.671 (0.04), 3.630 (0.28), 3.743 (0.35), 7.281 (0.20), 7.301 (0.39), 7.322 (0.27), 7.363 (0.33), 7.381 (0.66), 7.398 (0.29), 7.416 (0.33), 7.431 (0.28), 7.502 (0.93), 7.509 (0.95), 7.521 (3.01), 7.651 (0.08), 7.833 (0.42), 7.837 (0.39), 7.855 (0.64), 7.860 (0.61), 7.930 (1.10), 7.953 (0.70), 8.851 (0.29), 8.865 (0.54), 8.879 (0.27).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.86 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 3.74 (br. s, 2H), 3.68-3.55 (m, 1H), 2.19-2.00 (m, 6H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 258A

(+/-)-*трет*-бутил-*N*-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]-*N*-метилглицинат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (428 мг, 1.25 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (5 мл) добавили HATU (713 мг, 1.87 ммоль) и DIPEA (650 мкл, 3.7 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-*N*-[2-амино-1-(2-

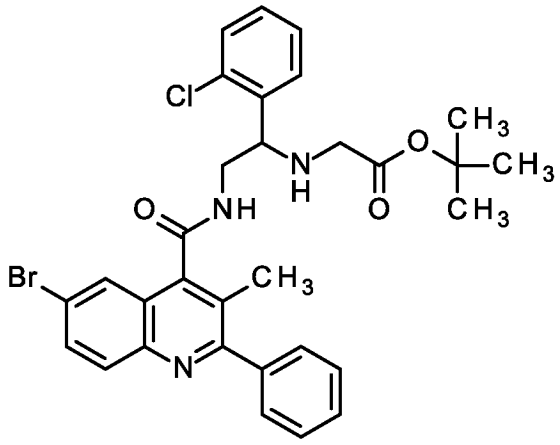
хлорфенил)этил]-*N*-метилглицинат (800 мг, 41% чистоты, 1.01 ммоль, Пример 133A), растворенный в ДМФ (3 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 20 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage, циклогексан/этилацетат 85:15, Isolera One). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 150 мг (98% чистоты, 19% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.68 мин; MS (ESIpos): m/z = 622/624 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.85 (br. s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 (br. d, 2H), 7.58-7.37 (m, 9H), 4.99 (br. s, 1H), 4.14 (br. s, 1H), 4.00 (br. s, 1H), 3.72 (br. s, 1H), 3.53 (br. s, 1H), 2.59 (br. s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

Пример 259A

(+/-)-*трет*-бутил-*N*-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]глицинат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (428 мг, 1.25 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (8 мл) добавили HATU (1.10 г, 2.89 ммоль) и DIPEA (1.0 мл, 5.8 ммоль), и смесь

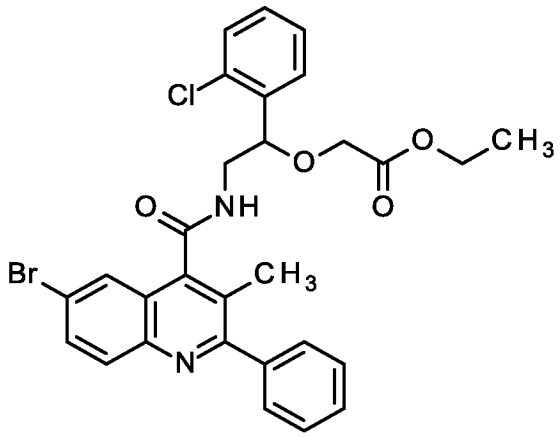
перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-*N*-[2-амино-1-(2-хлорфенил)этил]глицинат (1.64 г, 50% чистоты, 2.89 ммоль, Пример 134A), растворенный в ДМФ (4 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 20 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage, циклогексан/этилацетат 85:15, Isolera One). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 300 мг (98% чистоты, 25% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.45 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.99 (t, 1H), 8.03-7.80 (m, 3H), 7.77-7.42 (m, 9H), 4.99 (br. s, 1H), 4.18-3.99 (br. m, 2H), 3.78-3.64 (br. s, 2H), 2.09 (br. s, 3H), 1.44 (s, 9H).

Пример 260A

(+/-)-этил-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этокси]ацетат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (1.58 г, 4.63 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (15 мл) добавили HATU (2.11 г, 5.55 ммоль) и DIPEA (2.7 мл, 16 ммоль), и смесь

перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-этил-[2-амино-1-(2-хлорфенил)этокси]ацетат-гидрохлорид (1.89 г, 72% чистоты, 4.63 ммоль, Пример 137A), растворенный в ДМФ (10 мл), и смесь 1 ч при 60 °C перемешивали и после этого оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и смешали с этилацетатом и водой (соответственно 80 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.11 г (92% чистоты, 38% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.41 мин; MS (ESIpos): m/z = 581/583 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.97 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.62-7.47 (m, 7H), 7.47-7.36 (m, 2H), 5.20 (t, 1H), 4.21-3.99 (m, 4H), 3.78 (br. s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (1.10 г) растворили в смеси этанола-ацетонитрила (60 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 261A и 262A) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 125 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 38 °C; ввод проб: 1.6 мл; элюент: 67% диоксида углерода / 33% этанола → 50% диоксида углерода / 50% этанол; продолжительность действия 12 мин]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 261A

(+)-этил-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этокси]ацетат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 260A разделении энантиомеров получили 440 мг (94% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +24.9°, 489 нм, c = 1.00 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.25 мин; MS (ESIpos): m/z = 581/583 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.117 (6.52), 1.135 (13.59), 1.152 (6.76), 2.239 (0.40), 2.261 (16.00), 2.321 (0.41), 3.782 (1.32), 4.001 (2.96), 4.042 (5.07), 4.050 (2.37), 4.068 (6.37), 4.085 (6.28), 4.103 (2.07), 4.137 (4.91), 4.178 (2.81), 5.188 (1.29), 5.203 (2.36), 5.217 (1.26), 7.372 (0.70), 7.376 (0.76), 7.390 (2.05), 7.394 (2.03), 7.409 (2.14), 7.414 (2.18), 7.419 (1.71), 7.422 (1.81), 7.438 (2.33), 7.440 (2.37), 7.456 (1.05), 7.491 (3.36), 7.495 (3.57), 7.513 (7.07), 7.533 (5.81), 7.556 (6.72), 7.575 (2.46), 7.583 (3.18), 7.588 (2.62), 7.603 (2.30), 7.607 (2.01), 7.854 (2.78), 7.873 (4.22), 7.948 (4.77), 7.971 (2.98), 8.951 (1.24), 8.965 (2.55), 8.979 (1.23).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.97 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.64-7.47 (m, 7H), 7.47-7.35 (m, 2H), 5.20 (t, 1H), 4.19-3.98 (m, 4H), 3.78 (br. s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

Пример 262A

(-)-этил-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этокси]ацетат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 260A разделении энантиомеров получили 415 мг (100% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -28.3°, 489 нм, c = 1.00 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.25 мин; MS (ESIpos): m/z = 581/583 $[M-H]^+$

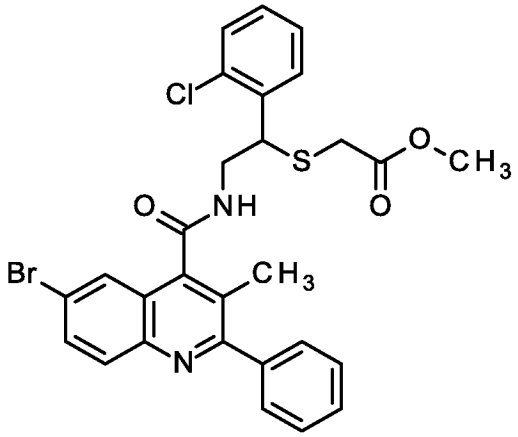
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.63), 1.056 (0.45), 1.117 (7.22), 1.135 (15.06), 1.153 (7.43), 1.235 (0.42), 2.261 (16.00), 2.524 (0.66), 3.781 (1.35), 4.001 (2.99), 4.041 (5.13), 4.050 (2.50), 4.068 (6.74), 4.086 (6.66), 4.103 (2.18), 4.137 (5.01), 4.177 (2.86), 5.188 (1.31), 5.202 (2.36), 5.216 (1.26), 7.372 (0.74), 7.376 (0.87), 7.391 (2.15), 7.395 (2.25), 7.409 (2.27), 7.414 (2.40), 7.419 (1.79), 7.423 (1.97), 7.438 (2.31), 7.441 (2.57), 7.457 (1.07), 7.491 (3.48), 7.495 (3.85), 7.514 (7.54), 7.534 (5.99), 7.555 (6.98),

7.559 (5.88), 7.575 (2.51), 7.583 (3.31), 7.588 (2.71), 7.602 (2.27), 7.606 (2.08), 7.855 (3.17), 7.873 (4.31), 7.948 (5.06), 7.971 (3.14), 8.951 (1.27), 8.965 (2.55), 8.980 (1.20).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.97 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.62-7.47 (m, 7H), 7.47-7.36 (m, 2H), 5.20 (t, 1H), 4.19-3.98 (m, 4H), 3.78 (br. s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

Пример 263A

(+/-)-метил-{[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]сульфанил}ацетат *(рацемат)*



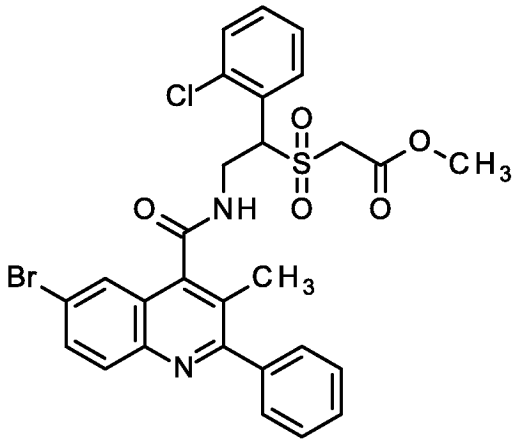
К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (1.44 г, 4.20 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (8 мл) добавили HATU (2.39 г, 6.29 ммоль) и DIPEA (2.2 мл, 13 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-метил-{[2-амино-1-(2-хлорфенил)этил]сульфанил}ацетат (3.27 г, 50% чистоты, 6.29 ммоль), Пример 138A), растворенный в ДМФ (4 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 20 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток растворили в ацетонитриле и предварительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Затем дополнительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (340 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 6:4, Isolera One).

Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 388 мг (87% чистоты, 14% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.20 мин; MS (ESIpos): m/z = 583/585 $[M+H]^+$

Пример 264A

(+/-)-метил-{[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]сульфонил}ацетат *(рацемат)*



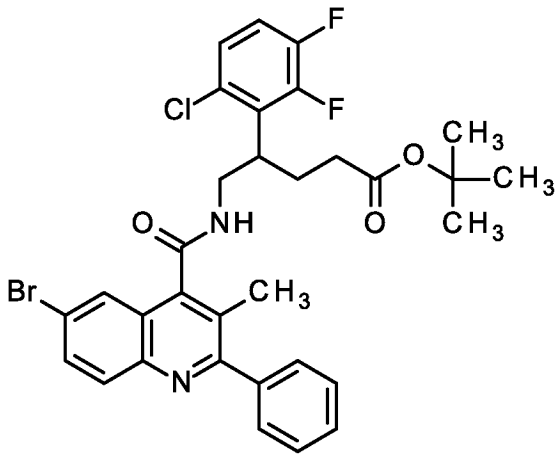
К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (63 мг, 183 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (1.5 мл) добавили HATU (83 мг, 219 мкмоль) и DIPEA (76 мкл, 440 мкмоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-метил-{[2-амино-1-(2-хлорфенил)этил]сульфонил}ацетат-гидрохлорид (60 мг, 183 мкмоль, Пример 141A), растворенный в ДМФ (0.5 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 150 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 66 мг (93% чистоты, 55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 615/617 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.14 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.75-7.56 (m, 3H), 7.55-7.41 (m, 7H), 5.75 (dd, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.41 (td, 1H), 4.26-4.10 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.02 (br. s, 3H).

Пример 265A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)пентаноат (рацемат)



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (621 мг, 1.82 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (8 мл) добавили HATU (829 мг, 2.18 ммоль) и DIPEA (760 мкл, 4.4 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)пентаноата (600 мг, 97% чистоты, 1.82 ммоль, Пример 142A), растворенный в ДМФ (4 мл), и смесь перемешивали 3 ч при 60 °C, и затем 2 ч при КТ. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 154 мг (100% чистоты, 13% теор. вых.) первой партии указанного в заголовке соединения. Затем получили предварительно очищенную фракцию, которую адсорбировали в ацетонитриле и дополнительно очистили

посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Из нее получили 497 мг (100% чистоты, 42% теор. вых., смотрите раздел Аналитика) второй партии указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.37 мин; MS (ESIpos): m/z = 643/645 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.95 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.59-7.47 (m, 5H), 7.46-7.32 (m, 2H), 3.81 (br. s, 2H), 3.72 (br. s, 1H), 2.22-1.93 (m, 7H), 1.36 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (480 мг) растворили в метаноле (25 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 266A и 267A) [колонка: Daicel Chiralpak AD SFC, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.2 мл; элюент: 75% диоксида углерода / 25% метанола; продолжительность действия 4 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 266A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)пентаноат (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 265A разделении энантиомеров получили 154 мг (100% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -32.8°, 589 нм, c = 0.29 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.61 мин; MS (ESIpos): m/z = 643/645 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.95 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.57-7.46 (m, 5H), 7.46-7.32 (m, 2H), 3.91-3.63 (m, 3H), 2.25-1.86 (m, 7H), 1.36 (s, 9H).

Пример 267A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)пентаноат (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 265A разделении энантиомеров получили 162 мг (97% чистоты, ее-значение 93%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

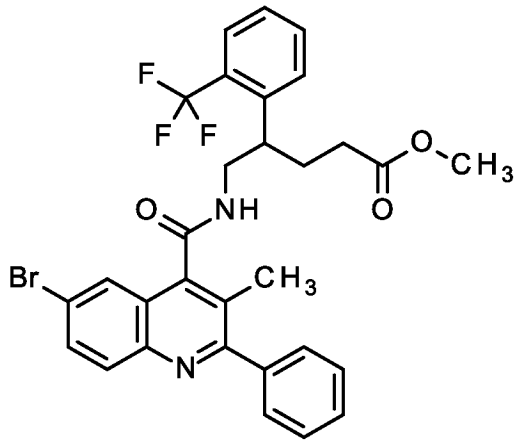
$[\alpha]_D^{20}$ = +28.7°, 589 нм, c = 0.39 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 643/645 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.95 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.55-7.46 (m, 5H), 7.46-7.33 (m, 2H), 3.89-3.65 (m, 3H), 2.25-1.86 (m, 7H), 1.36 (s, 9H).

Пример 268A

(+/-)-метил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (5.26 г, 15.4 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (60 мл) добавили HATU (7.02 г, 18.5 ммоль) и DIPEA (6.4 мл, 37 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-метил-5-амино-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (5.50 г, 77% чистоты, 15.4 ммоль, Пример 143A), растворенный в ДМФ (30 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 150 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в

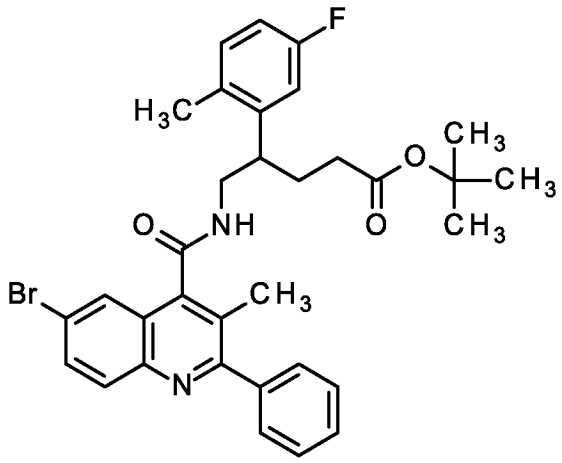
дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (340 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 4.31 г (96% чистоты, 45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.33 мин; MS (ESIpos): m/z = 599/601 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.92 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.80-7.60 (m, 4H), 7.58-7.45 (m, 6H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.26-2.04 (m, 6H), 2.02-1.89 (m, 1H).

Пример 269A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(5-фтор-2-метилфенил)пентаноат (рацемат)



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (675 мг, 1.97 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (9 мл) добавили HATU (899 мг, 2.37 ммоль) и DIPEA (820 мкл, 4.7 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(5-фтор-2-метилфенил)пентаноата (600 мг, 92% чистоты, 1.97 ммоль, Пример 144A), растворенный в ДМФ (4.8 мл), и смесь перемешивали 3 ч при 60 °C, и затем два дня при КТ. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и

очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 625 мг (100% чистоты, 52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.61 мин; MS (ESIpos): m/z = 605/607 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.889 (0.03), 1.156 (0.17), 1.174 (0.34), 1.192 (0.17), 1.207 (0.07), 1.233 (0.06), 1.303 (0.07), 1.336 (0.11), 1.367 (16.00), 1.396 (0.60), 1.524 (0.07), 1.744 (0.05), 1.761 (0.12), 1.778 (0.15), 1.786 (0.15), 1.795 (0.19), 1.819 (0.16), 1.834 (0.08), 1.988 (0.79), 2.001 (0.21), 2.018 (0.22), 2.038 (0.21), 2.051 (0.22), 2.069 (0.82), 2.086 (1.18), 2.104 (0.81), 2.292 (2.47), 2.669 (0.03), 2.730 (0.08), 2.889 (0.07), 3.510 (0.11), 3.523 (0.17), 3.543 (0.19), 3.557 (0.22), 3.570 (0.13), 3.708 (0.15), 3.725 (0.22), 3.745 (0.19), 3.759 (0.16), 3.779 (0.10), 4.002 (0.05), 4.020 (0.15), 4.038 (0.15), 4.056 (0.05), 6.918 (0.14), 6.938 (0.27), 6.954 (0.15), 7.155 (0.34), 7.162 (0.35), 7.189 (0.63), 7.204 (0.37), 7.225 (0.27), 7.489 (0.25), 7.499 (0.76), 7.507 (0.72), 7.518 (2.36), 7.529 (1.05), 7.647 (0.10), 7.834 (0.40), 7.839 (0.37), 7.856 (0.60), 7.861 (0.59), 7.932 (1.08), 7.955 (0.69), 8.829 (0.23), 8.843 (0.35), 8.858 (0.22).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.84 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.25-7.13 (m, 2H), 6.94 (td, 1H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H, частично скрыт), 2.29 (s, 3H), 2.18-1.94 (m, 6H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (400 мг) в метаноле (18 мл) растворили и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 270A и 271A) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.3 мл; элюент: 80% диоксида углерода / 20% этанол; продолжительность действия 6 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 270A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(5-фтор-2-метилфенил)пентаноат (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 269A разделении энантиомеров получили 152 мг (100% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -13.7°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.73 мин; MS (ESIpos): m/z = 605/607 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.368 (16.00), 2.070 (0.80), 2.087 (1.16), 2.105 (0.78), 2.293 (2.42), 7.190 (0.62), 7.500 (0.72), 7.508 (0.68), 7.519 (2.28), 7.530 (1.02), 7.534 (0.89), 7.857 (0.58), 7.862 (0.57), 7.933 (1.05), 7.955 (0.68).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.84 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.25-7.14 (m, 2H), 6.94 (td, 1H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.37-3.30 (1H, скрытый), 2.29 (s, 3H), 2.18-1.95 (m, 6H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 271A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(5-фтор-2-метилфенил)пентаноат (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 269A разделении энантиомеров получили 150 мг (100% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

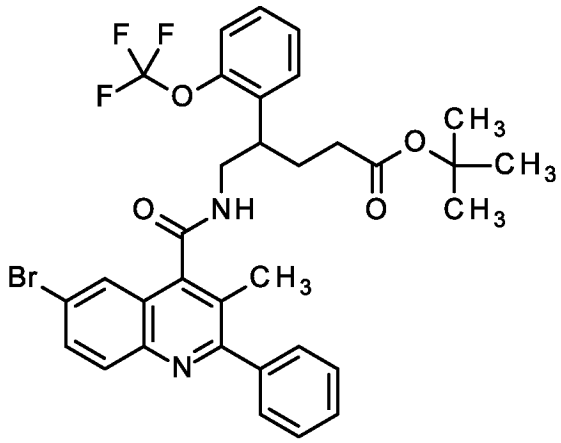
$[\alpha]_D^{20}$ = +16.9°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.73 мин; MS (ESIpos): m/z = 605/507 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.84 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.25-7.13 (m, 2H), 6.94 (td, 1H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.37-3.30 (1H, скрытый), 2.29 (s, 3H), 2.17-1.95 (m, 6H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 272A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (2.56 г, 7.47 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (30 мл) добавили HATU (3.41 г, 8.96 ммоль) и DIPEA (3.1 мл, 18 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат (3.00 г, 83% чистоты, 7.47 ммоль, Пример 145A), растворенный в ДМФ (10 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 150 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 3.79 г (98% чистоты, 76 % теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.40 мин; MS (ESIpos): m/z = 657/659 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.357 (16.00), 1.371 (0.55), 1.397 (3.24), 2.060 (0.44), 2.075 (1.67), 2.148 (0.51), 7.359 (0.52), 7.398 (0.71), 7.408 (0.54), 7.417 (0.67),

7.504 (0.92), 7.511 (0.82), 7.523 (2.03), 7.530 (1.95), 7.562 (0.55), 7.838 (0.42), 7.861 (0.65), 7.865 (0.54), 7.937 (1.07), 7.959 (0.70), 8.875 (0.47).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.87 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.60-7.47 (m, 6H), 7.46-7.31 (m, 3H), 3.81-3.58 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.21-2.02 (m, 6H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (3.50 г) растворили в изопропаноле (55 мл) при повышенной температуре, отфильтровали и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 273A и 274A) [колонка: Daicel Chiralpak OD, 20 мкм, 360 мм x 50 мм; поток: 300 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 1.0 мл; элюент: 80% диоксида углерода / 20% изопропанола; продолжительность действия 7.8 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 273A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 272A разделении энантиомеров получили 1.10 г (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +17.0°, 589 нм, c = 0.50 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.67 мин; MS (ESIpos): m/z = 657/659 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.88 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.60-7.47 (m, 6H), 7.45-7.33 (m, 3H), 3.83-3.59 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.24-2.00 (m, 6H), 1.91-1.76 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

Пример 274A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 272A разделении энантиомеров получили 1.10 г (95% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

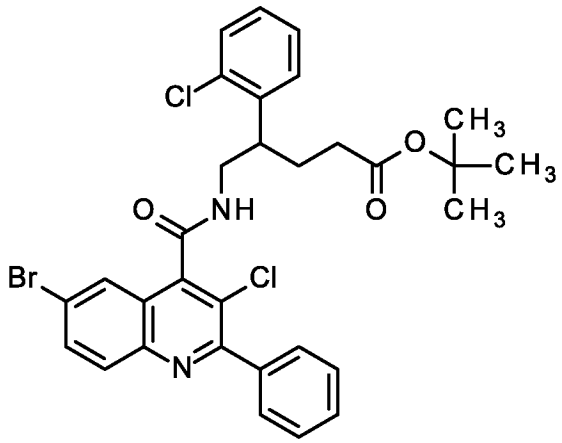
$[\alpha]_D^{20}$ = -19.7°, 589 нм, c = 0.31 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.67 мин; MS (ESIpos): m/z = 657/659 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.88 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.60-7.47 (m, 6H), 7.45-7.32 (m, 3H), 3.83-3.60 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 1H), 2.26-1.99 (m, 6H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

Пример 275A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноат (рацемат)



К смеси из 6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (1.99 г, 5.50 ммоль, с неисправленной чистотой, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 70, Пример 37A) в ДМФ (30 мл) добавили HATU (3.14 г, 8.25 ммоль) и DIPEA (2.9 мл, 16 ммоль), и смесь перемешивали 20 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлорфенил)пентаноата (2.34 г, 8.25 ммоль, Пример 121A), растворенный в ДМФ (10 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 75 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-

хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 85:15, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.17 г (98% чистоты, 62 % теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.68 мин; MS (ESIpos): m/z = 627/629/631 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.00 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.71-7.64 (m, 3H), 7.58-7.43 (m, 5H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 1H), 2.17-1.99 (m, 3H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (2.0 г) растворили в этаноле (15 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 276A и 277A) [колонка: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 60 мл/мин; детектирование: 240 нм; температура: 30 °C; ввод проб: 0.1 мл; элюент: 80% гептана / 20% изопропанола; продолжительность действия 7.5 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 276A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноат (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 275A разделении энантиомеров получили 734 мг (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

R_t = 1.45 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak IA-3, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол 80:20; поток 1 мл/мин; детектирование 220 нм)

$[\alpha]_D^{20}$ = -6.5°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.66 мин; MS (ESIpos): m/z = 627/629/631 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.00 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.71-7.63 (m, 3H), 7.58-7.42 (m, 5H), 7.38 (t, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 3.65-3.54 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 3H), 1.92-1.75 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

Пример 277A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноат (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 275A разделении энантиомеров получили 751 мг (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

R_t = 1.92 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak IA-3, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол 80:20; поток 1 мл/мин; детектирование 220 нм)

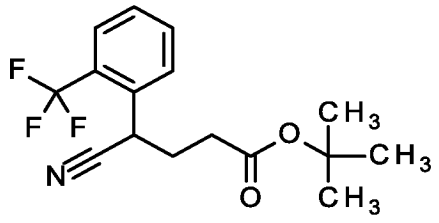
$[\alpha]_D^{20}$ = +7.4°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.67 мин; MS (ESIpos): m/z = 627/629/631 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.00 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.71-7.63 (m, 3H), 7.58-7.43 (m, 5H), 7.38 (t, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.65-3.56 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 3H), 1.91-1.75 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

Пример 278A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-[2-(трифторметил)фенил]бутаноат *(рацемат)*



К раствору из [2-(трифторметил)фенил]ацетонитрила (14.8 г, 79.8 ммоль, CAS-RN 3038-47-9, коммерчески доступный) в ТГФ (100 мл) в аргоне медленно при перемешивании добавили 2 М раствора из LDA в ТГФ (48 мл, 96 ммоль), причем внутреннюю температуру поддерживали между -70 °C и -60 °C. Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -70 °C. Затем медленно при перемешивании при -70 °C каплями добавили раствор из *трет*-бутил-3-бромпропаноата (15 мл, 96 ммоль) в ТГФ (70 мл). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/ацетон) медленно довели до КТ. Затем смесь при приблиз. 0 °C медленно смешали с водой

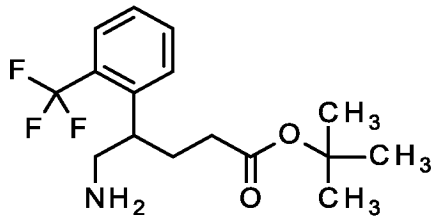
(200 мл) и этилацетатом (250 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (150 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (250 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (400 г силикагеля, циклогексан/этилацетат 9:1). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 18.7 г (100% чистоты, 75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.26 мин; MS (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.91-7.75 (m, 3H), 7.62 (t, 1H), 4.35 (dd, 1H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

Пример 279A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(рацемат)*

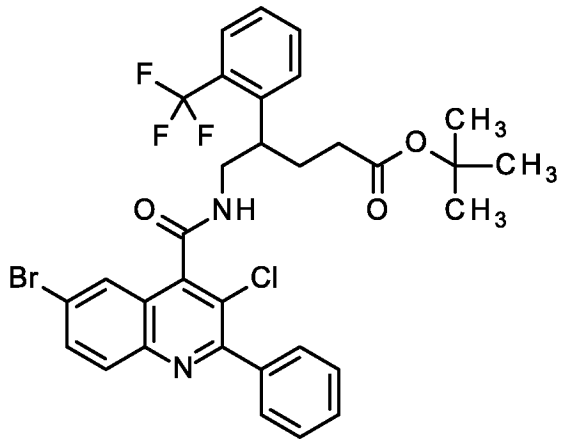


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-[2-(трифторметил)фенил]бутаноата (18.6 г, 59.5 ммоль, Пример 278A) в *трет*-бутаноле (200 мл) смешали с никелем Ренея (3.49 г, 59.5 ммоль) и гидрировали 24 ч при нормальном давлении. После этого катализатор отфильтровали через силикагель и дважды дополнительно промыли *трет*-бутанолом (соответственно 50 мл). Фильтрат сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 17.8 г (82% чистоты, 77 % теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.23 мин; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

Пример 280A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (500 мг, 1.38 ммоль, с неисправленной чистотой, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 70, Пример 37A) в ДМФ (6.0 мл) добавили HATU (629 мг, 1.65 ммоль) и DIPEA (580 мкл, 3.3 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет-бутил*-5-амино-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (535 мг, 82% чистоты, 1.38 ммоль, Пример 279A), растворенный в ДМФ (3 мл), и смесь перемешивали 18 ч при 60 °C. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 324 мг (100% чистоты, 36% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.69 мин; MS (ESIpos): m/z = 661/663 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.06 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.81-7.60 (m, 6H), 7.59-7.44 (m, 4H), 3.82-3.59 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.26-1.84 (m, 4H), 1.34 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (228 мг) растворили в изопропаноле (6.7 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной

фазе (смотрите Примеры 281A и 282A) [колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 20 мл/мин; детектирование: 220 нм; ввод проб: 0.17 мл; элюент: 80% гептана / 20% изопропанола; продолжительность действия 20 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 281A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 280A разделении энантиомеров получили 108 мг (100 % чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

R_t = 1.52 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak OZ-3, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол 80:20; поток 1 мл/мин; детектирование 220 нм)

$[\alpha]_D^{20}$ = -8.9°, 589 нм, c = 0.45 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.68 мин; MS (ESIpos): m/z = 661/663 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.06 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.80-7.60 (m, 6H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.49 (t, 1H), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.4-3.3 (1H, скрытый), 2.26-1.81 (m, 4H), 1.37-1.30 (m, 9H).

Пример 282A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 280A разделении энантиомеров получили 102 мг (100 % чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

R_t = 2.57 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak OZ-3, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол 80:20; поток 1 мл/мин; детектирование 220 нм)

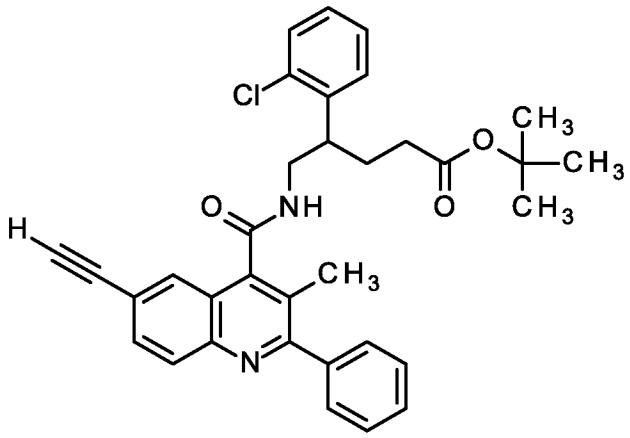
$[\alpha]_D^{20}$ = +10.0°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.68 мин; MS (ESIpos): m/z = 661/663 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.06 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.80-7.60 (m, 6H), 7.59-7.51 (m, 3H), 7.49 (t, 1H), 3.80-3.61 (m, 2H), 3.4-3.3 (m, 1H, частично скрыт), 2.25-1.82 (m, 4H), 1.37-1.30 (m, 9H).

Пример 283A

(+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлорфенил)-5-{[(6-этинил-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}пентаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-этинил-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (540 мг, 95% чистоты, 1.77 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 109, Пример 97A) в ДМФ (8 мл) добавили HATU (810 мг, 2.13 ммоль) и DIPEA (740 мкл, 4.3 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлорфенил)пентаноат (603 мг, 83% чистоты, 1.77 ммоль, Пример 121A), растворенный в ДМФ (4 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 150 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 626 мг (100% чистоты, 64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.50 мин; MS (ESIpos): m/z = 553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.83 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.7-7.4 (br. m, 1H), 7.56-7.48 (m, 6H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.86-3.50 (m, 3H), 2.26-1.97 (m, 6H), 1.91-1.72 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (481 мг) растворили в смеси из этанола (3.5 мл) и гептана (3.5 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 284A и 285A) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; детектирование: 220 нм; ввод проб: 0.13 мл; элюент: 80% гептана / 20% этанол; продолжительность действия 10 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 284A

(-)-*трет*-бутил-4-(2-хлорфенил)-5-{[(6-этинил-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 283A разделении энантиомеров получили 205 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -17.9°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.48 мин; MS (ESIpos): m/z = 553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.83 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.7-7.4 (br. m, 1H), 7.56-7.47 (m, 6H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.84-3.51 (m, 3H), 2.23-1.94 (m, 6H), 1.89-1.71 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 285A

(+)-*трет*-бутил-4-(2-хлорфенил)-5-{[(6-этинил-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 283A разделении энантиомеров получили 217 мг (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

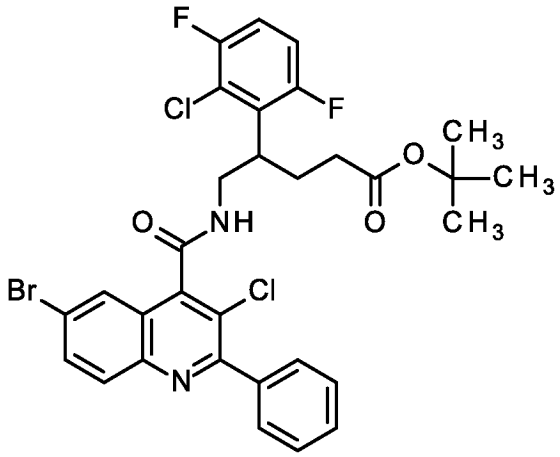
$[\alpha]_D^{20}$ = +15.9°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.48 мин; MS (ESIpos): m/z = 553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.83 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.7-7.4 (br. m, 1H), 7.56-7.48 (m, 6H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.84-3.52 (m, 3H), 2.24-1.98 (m, 6H), 1.90-1.74 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 286A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (рацемат)



К смеси из 6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (500 мг, 1.38 ммоль, с неисправленной чистотой, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 70, Пример 37A) в ДМФ (6.0 мл) добавили HATU (629 мг, 1.65 ммоль) и DIPEA (580 мкл, 3.3 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (548 мг, 81% чистоты, 1.38 ммоль, Пример 128A), растворенный в ДМФ (3 мл), и смесь перемешивали 3 ч при 60 °C при КТ. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 296 мг (100% чистоты, 32% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.67 мин; MS (ESIpos): m/z = 663/665/667 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.10 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75-7.63 (m, 3H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.41 (td, 1H), 7.30 (td, 1H), 3.91-3.63 (m, 3H), 2.23-1.86 (m, 4H), 1.36 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (215 мг) растворили в этаноле (6 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 287A и 288A) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 40 мл/мин; детектирование: 240 нм; температура: 30 °C; ввод проб: 0.35 мл; элюент: 80% гептана / 20% изопропанола; изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде.

Пример 287A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 286A разделении энантиомеров получили 66 мг (96% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

R_t = 1.28 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak AD 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол 80:20; поток 1 мл/мин; детектирование 220 нм)

$[\alpha]_D^{20}$ = -27.1°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.64 мин; MS (ESIpos): m/z = 663/665/667 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.10 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.77-7.61 (m, 3H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.41 (td, 1H), 7.30 (td, 1H), 3.91-3.65 (m, 3H), 2.22-2.04 (m, 3H), 1.98 (br. s, 1H), 1.36 (s, 9H).

Пример 288A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 286A разделении энантиомеров получили 64 мг (92% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

R_t = 1.42 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak AD 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол 80:20; поток 1 мл/мин; детектирование 220 нм)

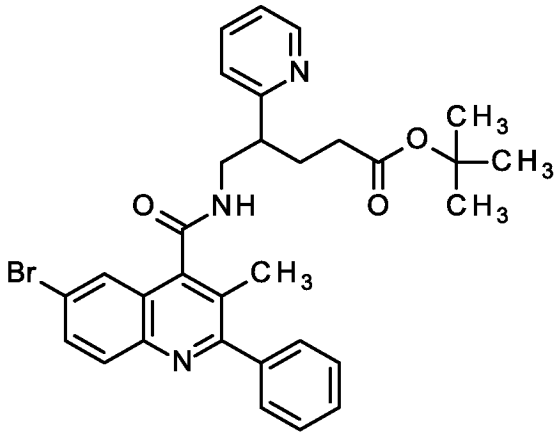
$[\alpha]_D^{20}$ = +24.9°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.65 мин; MS (ESIpos): m/z = 663/665/667 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.10 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75-7.62 (m, 3H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.41 (td, 1H), 7.30 (td, 1H), 4.17-3.64 (m, 3H, частично скрыт), 2.24-2.03 (m, 3H), 1.98 (br. s, 1H), 1.36 (s, 9H).

Пример 289A

(+/-)-*трет-бутил*-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(пиридин-2-ил)пентаноат (рацемат)



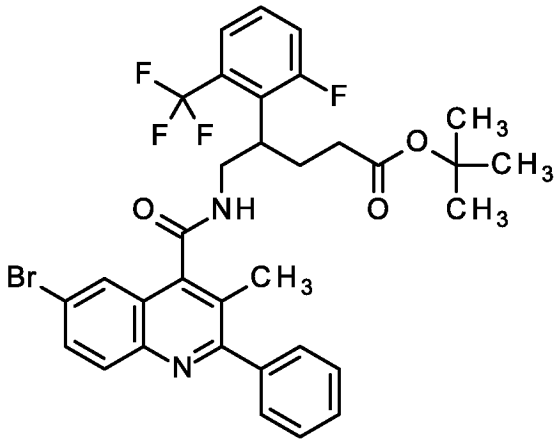
6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (213 мг, 622 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 70, Пример 37A) адсорбировали в ДМФ (7 мл) и смешали с HATU (284 мг, 747 мкмоль). Через 5 мин перемешивания при КТ в атмосфере азота прибавили DIPEA (330 мкл, 1.9 ммоль), и смесь дополнительно перемешивали в течение 30 мин при КТ. Затем (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(пиридин-2-ил)пентаноат (187 мг, 747 мкмоль, Пример 146A, с неисправленной чистотой) растворили в 20 мЛ DMF и добавили к реакционной смеси. Смесь дополнительно перемешивали 2 ч при КТ. Реакционную смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством

хроматографии (Biotage Isolera Four, LiChroprep RP-18 (40-63 мкм); градиент 30% → 90% ацетонитрила в 0.1 % водного раствора аммиака). Получили 100 мг (80% чистоты, 1% теор. вых. за 3 этапа) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 6): R_t = 1.43 мин; MS (ESIpos): m/z = 574/576 $[M+H]^+$

Пример 290A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат *(рацемат)*



К раствору 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (939 мг, 2.74 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (32 мл) прибавили HATU (1.25 г, 3.29 ммоль) и DIPEA (1.1 мл, 6.6 ммоль). Смесь перемешивали 15 мин при КТ. Добавили раствор (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (1.00 г, 92% чистоты, 2.74 ммоль, Пример 147A) в небольшом количестве DMF и реакционную смесь перемешивали 1 ч при 60 °C, затем еще 30 мин при КТ. Смесь смешали с по 200 мл воды и этиловым эфиром уксусной кислоты. Фазы разделили. Органическую фазу промыли 200 мл воды, затем 200 мЛ насыщенного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали в вакууме. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Соответствующие фракции вместе сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 1.29 г (93% чистоты, 66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.64 мин; MS (ESIpos): m/z = 659/661 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.95 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.80-7.45 (m, 9H), 3.93 (br. s, 1H), 3.74 (br. s, 1H), 3.33 (1H, скрытый, опытным путем), 2.28-2.00 (m, 7H), 1.34 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Полученный таким образом рацемат (1.2 г) растворили в 140 мЛ ацетонитрила и небольшом количестве метанола и порциями разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 291A и 292A) [Метод: колонка Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 250 мм x 20 мм; элюент диоксид углерода / изопропанол 80:20 изократический; поток 80 мл/мин; температура 40 °C; детектирование 210 нМ]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде.

Пример 291A

трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 290A разделении энантиомеров получили 444 мг (97% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

R_t = 1.41 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak AD 3 мкм, 100 мм x 4 мм, элюент диоксид углерода / изопропанол 80:20; поток 3 мл/мин; температура 40 °C; детектирование 210 нм)

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.62 мин; MS (ESIpos): m/z = 659/661 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.41), 1.030 (1.89), 1.046 (1.90), 1.336 (16.00), 2.086 (0.51), 2.107 (0.49), 2.125 (0.65), 2.152 (0.53), 2.167 (0.49), 7.507 (0.85), 7.513 (0.68), 7.525 (1.40), 7.538 (1.61), 7.555 (0.43), 7.562 (0.47), 7.573 (0.50), 7.595 (0.46), 7.861 (0.58), 7.867 (0.57), 7.939 (1.06), 7.961 (0.69).

Пример 292A

трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 290A разделении энантиомеров получили 416 мг (97% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

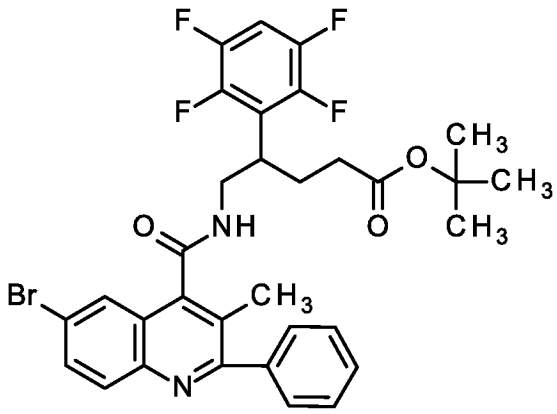
R_t = 2.01 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak AD 3 мкм, 100 мм x 4 мм, элюент диоксид углерода / изопропанол 80:20; поток 3 мл/мин; температура 40 °C; детектирование 210 нм)

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.62 мин; MS (ESIpos): m/z = 659 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.56), 0.008 (0.56), 1.030 (1.54), 1.045 (1.55), 1.336 (16.00), 2.085 (0.51), 2.107 (0.48), 2.124 (0.65), 2.152 (0.53), 2.167 (0.49), 7.506 (0.83), 7.513 (0.67), 7.524 (1.38), 7.537 (1.60), 7.555 (0.43), 7.562 (0.46), 7.573 (0.51), 7.594 (0.46), 7.861 (0.58), 7.867 (0.58), 7.938 (1.06), 7.961 (0.68).

Пример 293A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5,6-тетрафторфенил)пентаноат (рацемат)



К раствору из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (593 мг, 1.73 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (20 мл) прибавили HATU (791 мг, 2.08 ммоль) и DIPEA (720 мкл, 4.2 ммоль). Смесь перемешивали 15 мин при КТ. Добавили раствор (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,3,5,6-тетрафторфенил)пентаноата (586 мг, 95% чистоты, 1.73 ммоль, Пример 148A) в небольшом количестве DMF, и реакционную смесь перемешивали 1 ч при 60 °C, затем далее на протяжении ночи при КТ. Смесь смешали с по 100 мл воды и этилацетата. Фазы разделили. Водную фазу экстрагировали 100 мЛ этилацетата. Объединенные органические фазы промыли 200 мЛ насыщенного раствора хлорида

натрия, высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали в вакууме. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 700 мг (100% чистоты, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.56 мин; MS (ESIpos): m/z = 645/647 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.52), 0.008 (0.56), 1.366 (16.00), 2.073 (0.62), 2.156 (1.15), 2.178 (0.49), 2.196 (0.50), 2.212 (0.40), 2.228 (0.44), 3.789 (0.44), 3.805 (0.64), 7.506 (0.79), 7.513 (0.77), 7.524 (2.69), 7.535 (1.15), 7.539 (1.01), 7.849 (0.47), 7.854 (0.43), 7.871 (0.67), 7.877 (0.67), 7.941 (1.24), 7.964 (0.76), 8.981 (0.50).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (658 мг) растворили в метаноле (30 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 294A и 295A) [колонка: Säule Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 250 мм x 20 мм; элюент диоксид углерода / изопропанол 80:20 изократический; поток 80 мл/мин; температура 40 °C; детектирование 210 нм; изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде.

Пример 294A

трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5,6-тетрафторфенил)пентаноат (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 293A разделении энантиомеров получили 266 мг (100% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

R_t = 1.37 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak AD 3 мкм, 100 мм x 4 мм, элюент диоксид углерода / изопропанол 80:20; поток 3 мл/мин; температура 40 °C; детектирование 210 нм)

Пример 295A

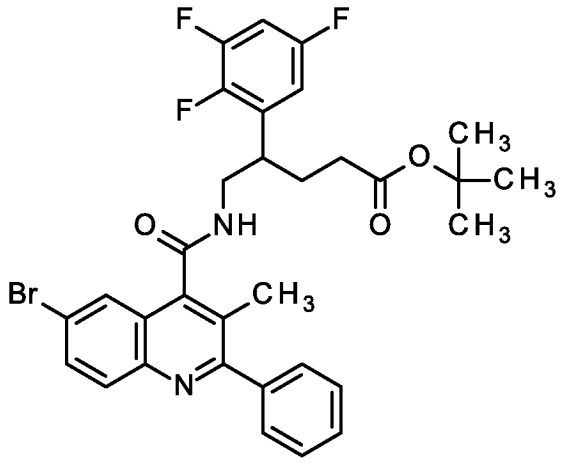
трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5,6-тетрафторфенил)пентаноат (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 293A разделении энантиомеров получили 275 мг (99% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

R_t = 1.67 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak AD 3 мкм, 100 мм x 4 мм, элюент диоксид углерода / изопропанол 80:20; поток 3 мл/мин; температура 40 °C; детектирование 210 нм)

Пример 296A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5-трифторфенил)пентаноат (рацемат)



К раствору 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (217 мг, 633 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (8.6 мл) прибавили HATU (289 мг, 760 мкмоль) и DIPEA (260 мкл, 1.5 ммоль). Смесь перемешивали 15 мин при КТ. Добавили раствор (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,3,5-трифторфенил)пентаноата (200 мг, 96% чистоты, 633 мкмоль, Пример 149A) в небольшом количестве DMF, и реакционную смесь перемешивали 3 ч при 60 °C. Смесь смешали с водой и этилацетатом (соответственно 100 мл). Фазы разделили. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), высушили над

сульфатом натрия и сконцентрировали в вакууме. Остаток растворили в небольшом количестве дихлорметана и очистили посредством флэш-хроматографии (Biotage, 50 г силикагеля, циклогексан / этилацетат-градиент 100:0 → 80:20). Чистые фракции согласно DC сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 115 мг (100% чистоты, 29% теор. вых., смотрите раздел Аналитика) первой партии указанного в заголовке соединения. Полученную нечистую фракцию сконцентрировали, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 32). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 25 мг (100% чистоты, 6% теор. вых.) второй партии указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.56 мин; MS (ESIpos): m/z = 627/629 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.371 (16.00), 1.398 (9.99), 1.826 (0.18), 2.038 (0.21), 2.127 (0.89), 3.413 (0.18), 3.714 (0.27), 7.233 (0.22), 7.413 (0.17), 7.504 (0.77), 7.512 (0.75), 7.523 (2.51), 7.839 (0.38), 7.844 (0.35), 7.861 (0.58), 7.866 (0.56), 7.935 (1.13), 7.957 (0.72), 8.889 (0.46).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.89 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.55-7.48 (m, 5H), 7.46-7.34 (m, 1H), 7.30-7.17 (m, 1H), 3.86-3.63 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 2.23-1.93 (m, 6H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (108 мг) растворили в метаноле (12 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 297A и 298A) [колонка: Säule Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 250 мм x 20 мм; элюент диоксид углерода / изопропанол 80:20 изократический; поток 80 мл/мин; температура 40 °C; детектирование 210 нм; изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде.

Пример 297A

трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5-трифторфенил)пентаноат (энантиомер *1)*

При описанном в Примере 296A разделении энантиомеров получили 39 мг (97% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

R_t = 0.82 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak AD 3 мкм, 100 мм x 4 мм, элюент диоксид углерода / изопропанол 75:25; поток 3 мл/мин; температура 40 °C; детектирование 210 нм)

Пример 298A

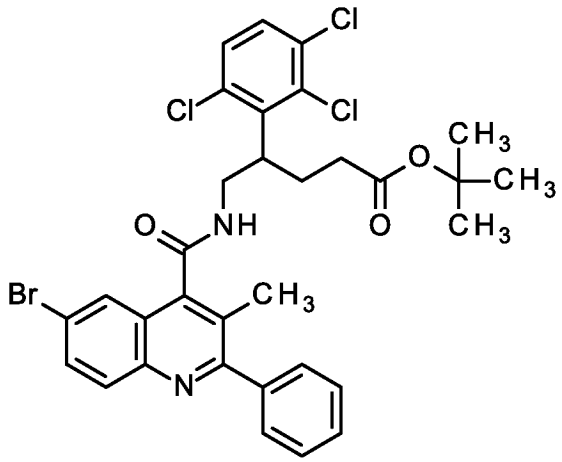
трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5-трифторфенил)пентаноат (энантиомер *2)*

При описанном в Примере 296A разделении энантиомеров получили 41 мг (99% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

R_t = 1.03 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak AD 3 мкм, 100 мм x 4 мм, элюент диоксид углерода / изопропанол 75:25; поток 3 мл/мин; температура 40 °C; детектирование 210 нм)

Пример 299A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат (рацемат)



К раствору 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (604 мг, 1.77 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (20 мл) прибавили HATU (806 мг, 2.12 ммоль) и DIPEA (740 мкл, 4.2 ммоль). Смесь

перемешивали 15 мин при КТ. Добавили раствор (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (700 мг, 89% чистоты, 1.77 ммоль, Пример 150A) в небольшом количестве DMF, и реакционную смесь перемешивали 1 ч при 60 °C, и затем 30 мин при КТ. Смесь смешали с водой и этилацетатом (соответственно 100 мл). Фазы разделили. Органическую фазу промыли водой (200 мл) и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали в вакууме. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Объединенные целевые фракции сконцентрировали в вакууме, и остаток высушили в вакууме. Получили 745 мг (100% чистоты, 62% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.78 мин; MS (ESIpos): m/z = 675/677/679 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.61), 0.008 (1.78), 1.331 (0.43), 1.349 (15.88), 1.353 (16.00), 2.073 (1.05), 2.092 (0.49), 2.106 (0.54), 2.120 (0.68), 2.133 (1.11), 2.146 (1.43), 2.163 (1.36), 2.179 (3.06), 2.523 (0.43), 4.067 (0.43), 4.090 (0.45), 7.472 (0.45), 7.494 (0.94), 7.504 (1.43), 7.509 (1.14), 7.512 (1.16), 7.528 (4.20), 7.550 (1.61), 7.582 (0.54), 7.591 (0.58), 7.604 (0.41), 7.841 (0.50), 7.847 (0.60), 7.864 (0.75), 7.869 (0.95), 7.876 (0.57), 7.935 (1.21), 7.942 (1.11), 7.958 (0.77), 7.964 (0.67), 8.920 (0.47), 8.935 (0.54).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (604 мг) растворили в изопропаноле (12 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 300A и 301A) [колонка: Daicel Chiralpak IE, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; элюент гептан / изопропанол 80:20 изократический; поток 15 мл/мин; температура 40 °C; детектирование 220 нм, продолжительность действия 18 мин]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток соответственно лиофилизировали в ацетонитриле/воде.

Пример 300A

трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат (энантиомер *1)*

При описанном в Примере 299A разделении энантиомеров получили 321 мг (93% чистоты, ее-значение 96%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

R_t = 7.19 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak IE 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм, элюент гептан / 0.2% диэтиламина в изопропаноле 50:50, изократический; поток 1 мл/мин; температура 40 °C; детектирование 210 нм)

Пример 301

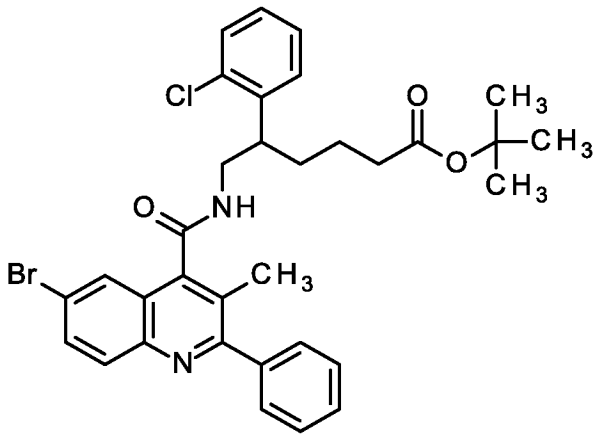
трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат (энантиомер *1)*

При описанном в Примере 299A разделении энантиомеров получили 291 мг (99% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

R_t = 8.98 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak IE 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм, элюент гептан / 0.2% диэтиламина в изопропаноле 50:50, изократический; поток 1 мл/мин; температура 40 °C; детектирование 210 нм)

Пример 302A

(+/-)-*трет*-бутил-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-(2-хлорфенил)гексаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (1.03 г, 3.00 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (12 мл) добавили HATU (1.37 г, 3.60 ммоль) и DIPEA (1.3 мл, 7.2 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-6-амино-5-(2-

хлорфенил)гексаноат (893 мг, 3.00 ммоль, Пример 151A), растворенный в ДМФ (9 мл), и смесь перемешивали 3 ч при 60 °C. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge ultra, циклогексан / этилацетат 98:2 → 8:2, Isolera One). Получили 1.19 г (93% чистоты, 59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.66 мин; MS (ESIpos): m/z = 621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.84 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.56-7.41 (m, 7H), 7.41-7.17 (m, 2H), 3.70 (br. s, 2H), 3.62-3.52 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 5H), 1.86-1.70 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.54-1.30 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (1.06 г) растворили в метаноле (50 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 303A и 304A) [колонка: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 100 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 38 °C; ввод проб: 1.0 мл; элюент: 82% диоксида углерода / 18% метанола → 67% диоксида углерода / 33% метанола; продолжительность действия 11 мин]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующий остаток высушили в вакууме.

Пример 303A

трет-бутил-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-(2-хлорфенил)гексаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 302A разделении энантиомеров получили 480 мг (100% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

R_t = 0.90 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak OJ-3, 3 мкм, 100 мм x 4.6 мм, элюент диоксид углерода / метанол 8:2, изократический; поток 3 мл/мин; давление 130 бар, температура 40 °C; детектирование 210 нм)

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.67 мин; MS (ESIpos): m/z = 621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.03), 0.146 (0.03), 1.194 (0.07), 1.320 (0.16), 1.354 (16.00), 1.398 (0.17), 1.421 (0.14), 1.438 (0.18), 1.448 (0.18), 1.463 (0.20), 1.480 (0.15), 1.496 (0.09), 1.511 (0.11), 1.576 (0.08), 1.609 (0.19), 1.622 (0.17), 1.634 (0.20), 1.732 (0.19), 1.745 (0.20), 1.759 (0.20), 1.792 (0.11), 2.145 (0.99), 2.165 (0.66), 2.171 (0.59), 2.183 (0.80), 2.189 (0.76), 2.201 (0.39), 2.207 (0.38), 2.229 (0.08), 2.328 (0.04), 2.366 (0.04), 2.670 (0.04), 2.710 (0.03), 3.581 (0.25), 3.597 (0.22), 3.701 (0.39), 7.236 (0.19), 7.254 (0.40), 7.273 (0.28), 7.298 (0.08), 7.317 (0.06), 7.350 (0.24), 7.369 (0.43), 7.387 (0.23), 7.433 (0.65), 7.453 (0.54), 7.478 (0.65), 7.499 (1.20), 7.507 (0.82), 7.519 (2.58), 7.719 (0.09), 7.833 (0.38), 7.838 (0.36), 7.856 (0.58), 7.860 (0.57), 7.930 (1.03), 7.953 (0.66), 8.832 (0.24), 8.846 (0.48), 8.859 (0.24).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.85 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.56-7.42 (m, 7H), 7.40-7.20 (m, 2H), 3.70 (br. s, 2H), 3.63-3.50 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 5H), 1.88-1.71 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 1H), 1.53-1.30 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

Пример 304A

трет-бутил-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-(2-хлорфенил)гексаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 302A разделении энантиомеров получили 438 мг (100% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

R_t = 3.05 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Daicel Chiralpak OJ-3, 3 мкм, 100 мм x 4.6 мм, элюент диоксид углерода / метанол 8:2, изократический; поток 3 мл/мин; давление 130 бар, температура 40 °C; детектирование 210 нм)

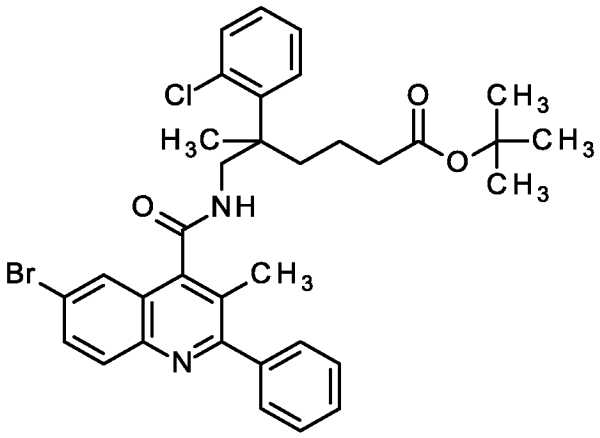
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.68 мин; MS (ESIpos): m/z = 621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.194 (0.07), 1.354 (16.00), 1.420 (0.16), 1.462 (0.21), 1.480 (0.16), 1.510 (0.11), 1.609 (0.19), 1.633 (0.21), 1.731 (0.19), 1.757 (0.21), 2.144 (1.03), 2.164 (0.69), 2.182 (0.84), 2.188 (0.79), 2.200 (0.42), 2.327 (0.06), 2.669 (0.05), 3.580 (0.25), 3.701 (0.42), 7.235 (0.19), 7.254 (0.41), 7.272 (0.29), 7.350 (0.25), 7.368 (0.45), 7.386 (0.25), 7.433 (0.65), 7.452 (0.55), 7.479 (0.68), 7.498 (1.24), 7.507 (0.91), 7.518 (2.62), 7.714 (0.10), 7.833 (0.40), 7.838 (0.38), 7.855 (0.62), 7.860 (0.60), 7.930 (1.04), 7.952 (0.67), 8.829 (0.26), 8.844 (0.49), 8.857 (0.25).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.84 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.71 (br. s, 1H), 7.57-7.42 (m, 7H), 7.37 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 3.70 (br. s, 2H), 3.63-3.51 (m, 1H), 2.26-2.06 (m, 5H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.53-1.30 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

Пример 305A

(+/-)-*трет*-бутил-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-(2-хлорфенил)-5-метилгексаноат *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (895 мг, 2.62 ммоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (10 мл) добавили HATU (1.19 г, 3.14 ммоль) и DIPEA (1.1 мл, 6.3 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-6-амино-5-(2-хлорфенил)-5-метилгексаноат (816 мг, „2.62 ммоль“, Пример 152A, с неисправленной чистотой, в смеси с (+/-)-*трет*-бутил-6-амино-5-метил-5-фенилгексаноат), растворенный в ДМФ (8 мл), и смесь перемешивали 3 ч при 60 °C, и затем 18 ч при КТ. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 150 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан / этилацетат 97:3 → 7:3, Isolera One). После концентрации и сушки остатков в вакууме получили две смешанные фракции, в которых содержалось соответственно целевое соединение в смеси с дехлорированным продуктом (*трет*-бутил-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-

ил)карбонил]амино}-5-метил-5-фенилгексаноат). Первую смешанную фракцию (866 мг) использовали для соответствующей последующей реакции (смотрите Пример 240). Вторую смешанную фракцию (386 мг) растворили в смеси из DMSO, ацетонитрила и ТГФ и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остатки лиофилизировали. Получили 161 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения. Кроме того, получили 148 мг (97% чистоты) дехлорированного продукта (*трет*-бутил-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-метил-5-фенилгексаноат, смотрите Пример 306A).

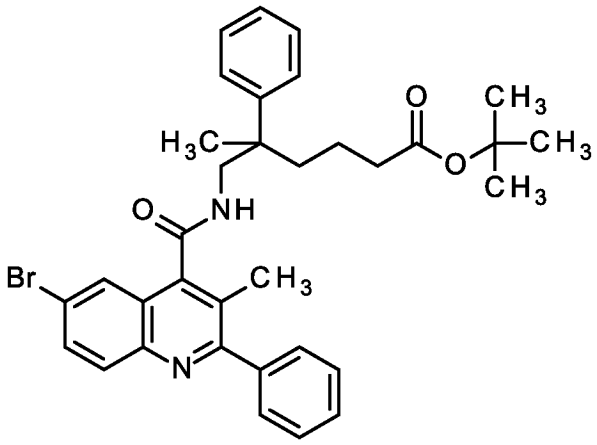
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.76 мин; MS (ESIpos): m/z = 635/637 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.074 (0.18), 1.359 (16.00), 1.526 (2.00), 1.618 (0.24), 2.118 (0.75), 2.136 (1.16), 2.154 (0.58), 2.394 (0.20), 3.672 (0.21), 3.693 (0.22), 4.298 (0.36), 4.316 (0.38), 4.332 (0.35), 4.349 (0.32), 7.260 (0.35), 7.279 (0.32), 7.309 (0.41), 7.327 (0.20), 7.411 (0.44), 7.430 (0.78), 7.446 (0.42), 7.498 (0.93), 7.506 (0.92), 7.517 (2.01), 7.828 (0.37), 7.850 (0.53), 7.855 (0.48), 7.924 (0.98), 7.946 (0.60), 8.599 (0.40).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.60 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 2H), 4.32 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.22-2.02 (m, 5H), 1.62 (td, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.4-1.3 (m, 1H, частично скрыт), 1.39 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.14-0.99 (m, 1H).

Пример 306A

(+/-)-*трет*-бутил-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-метил-5-фенилгексаноат *(рацемат)*



Как описано в Примере 305A, получили 148 мг (97% чистоты) указанного в заголовке соединения.

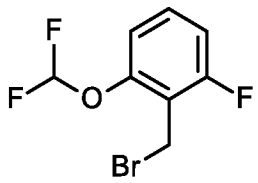
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.70 мин; MS (ESIpos): m/z = 601/603 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.162 (0.17), 1.351 (16.00), 1.388 (3.98), 1.599 (0.22), 1.631 (0.15), 1.762 (0.14), 1.784 (0.20), 2.099 (0.70), 2.118 (1.20), 2.136 (0.63), 2.365 (0.12), 3.540 (0.21), 3.562 (0.26), 3.727 (0.45), 3.843 (0.28), 3.860 (0.28), 3.876 (0.23), 3.893 (0.21), 7.215 (0.39), 7.233 (0.26), 7.326 (0.43), 7.345 (0.86), 7.364 (0.54), 7.405 (1.12), 7.424 (0.66), 7.499 (0.78), 7.506 (0.68), 7.517 (1.61), 7.525 (1.49), 7.827 (0.35), 7.850 (0.51), 7.855 (0.50), 7.927 (0.97), 7.950 (0.62), 8.608 (0.38).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.61 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.22 (t, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.55 (dd, 1H), 2.22-2.02 (m, 5H), 1.79 (td, 1H), 1.60 (td, 1H), 1.4-1.3 (m, 1H, частично скрыт), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.23-1.07 (m, 1H).

Пример 307A

2-(бромметил)-1-(дифторметокси)-3-фторбензол



К раствору из [2-(дифторметокси)-6-фторфенил]метанола (9.90 г, 51.5 ммоль, Пример 3A) в дихлорметане (60 мл) при -15 °C при перемешивании каплями добавили раствор из трибромида фосфора (1.6 мл, 16 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Затем холодную ванну удалили, и смесь перемешивали дополнительные 2 ч. После этого смесь медленно смешали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, водой и дихлорметаном (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз органическую фазу промыли насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток быстро высушили в вакууме. Получили 9.60 г (95% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

GC-MS (Метод 12): R_t = 3.38 мин, MS (EIpos): m/z = 254/256 $[M]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.238 (0.57), 1.255 (1.12), 1.273 (0.58), 4.610 (15.58), 4.614 (16.00), 7.105 (3.32), 7.126 (3.80), 7.161 (2.02), 7.184 (8.39), 7.205 (2.57), 7.366 (8.46), 7.470 (2.03), 7.487 (2.27), 7.491 (3.74), 7.508 (3.68), 7.512 (2.00), 7.529 (1.66), 7.549 (4.14).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.60-7.03 (m, 4H), 4.61 (d, 2H).

Пример 308A

[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]ацетонитрил

К раствору из 2-(бромметил)-1-(дифторметокси)-3-фторбензола (9.60 г, 37.6 ммоль, Пример 307A) в дихлорметане (60 мл) при перемешивании добавили воду (60 мл) и тетрабутиламмонийбромид (1.21 г, 3.76 ммоль). Затем прибавили раствор из цианида калия (7.35 г, 113 ммоль) в воде (120 мл), и смесь перемешивали 2.5 ч при КТ. Затем фазы разделили, и органическую фазу дважды промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (соответственно 100 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток быстро высушили в вакууме. Получили 7.26 г (98% чистоты, 94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

GC-MS (Метод 12): R_t = 3.70 мин, MS (EIpos): m/z = 201 $[M]^+$

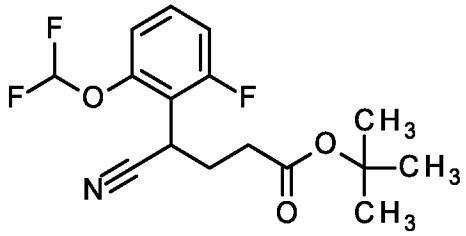
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.56 min

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.937 (0.68), 3.164 (0.78), 3.177 (0.77), 3.952 (16.00), 7.152 (3.20), 7.171 (6.16), 7.215 (2.00), 7.237 (3.89), 7.259 (2.35), 7.353 (6.55), 7.489 (1.60), 7.509 (2.98), 7.526 (3.04), 7.531 (1.93), 7.535 (3.48), 7.547 (1.32).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.58-7.43 (m, 1H), 7.39-7.05 (m, 3H), 3.95 (s, 2H).

Пример 309A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]бутаноат (рацемат)

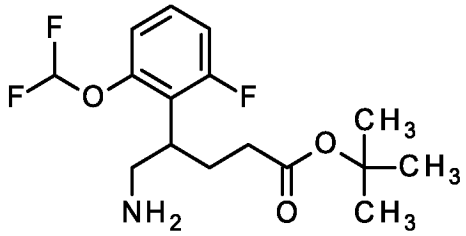


К раствору из [2-(дифторметокси)-6-фторфенил]ацетонитрила (7.24 г, 36.0 ммоль, Пример 308A) в ТГФ (30 мл) в аргоне при приблиз. -70 - -60 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (22 мл, 43 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -70 °C. Затем медленно при перемешивании при приблиз. -70 - -60 °C каплями добавили раствор из *трет*-бутил-3-бромпропаноата (6.8 мл, 43 ммоль) в ТГФ (15 мл). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи, причем охлаждающую ванну (сухой лед/изопропанол) медленно довели до КТ. Затем смесь при приблиз. 0 °C медленно смешали с водой и этилацетатом (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным раствором хлорида натрия (150 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (400 г силикагеля, циклогексан/этилацетат-градиент 10:1). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 7.11 г (74% чистоты, 45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

Пример 310A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]пентаноат (рацемат)



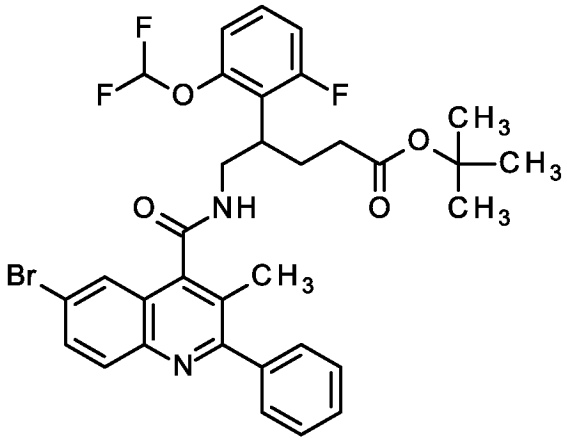
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]бутаноата (7.07 г, 74% чистоты, 16.0 ммоль, Пример 309A) в *трет*-бутаноле (97 мл) смешали

с никелем Ренея (937 мг, 16.0 ммоль) и гидрировали три дня при нормальном давлении. Затем катализатор отфильтровали через силикагель и дважды дополнительно промыли *трет*-бутанолом (соответственно 30 мл). Фильтрат сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 6.21 г (65% чистоты, 76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 334 $[M+H]^+$

Пример 311A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]пентаноат (рацемат)



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (500 мг, 1.46 ммоль, получаемой согласно WO 2016/146602, Пример 3A) в ДМФ (6 мл) добавили HATU (639 мг, 1.68 ммоль) и DIPEA (570 мкл, 3.3 ммоль), и смесь перемешивали 15 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]пентаноат (751 мг, 65% чистоты, 1.46 ммоль, Пример 310A), растворенный в ДМФ (3 мл), и смесь перемешивали 16 ч при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 97:3 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в

вакууме. Получили 749 мг (88% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.54 мин; MS (ESIpos): m/z = 657/659 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.92 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.70 (br. s, 1H), 7.58-7.45 (m, 5H), 7.45-7.22 (m, 2H), 7.16-6.99 (m, 2H), 3.92-3.67 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 1H), 2.22-1.87 (m, 7H), 1.35 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (640 мг, 88% чистоты) растворили в теплой смеси из ацетонитрила (7 мл) и изопропанола (3 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 312A и 313A) [колонка: Daicel Chiralpak IE, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 25 °C; ввод проб: 0.50 мл; элюент: 70% гептан; 30% изопропанола; продолжительность действия 19 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде.

Пример 312A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]пентаноат (эн*антиомер 1*)

При описанном в Примере 311A разделении энантиомеров получили три партии указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера: 78 мг (партия 1, 76% чистоты, ее-значение 99%, см. величину угла вращения и ЖХ-МС), 21 мг (партия 2, 75% чистоты, ее-значение 92%) и 186 мг (партия 3, 88% чистоты, ее-значение 94%).

$[\alpha]_D^{20}$ = +24.6°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.56 мин; MS (ESIpos): m/z = 657/659 $[M+H]^+$

Пример 313A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]пентаноат (эн*антиомер 2*)

При описанном в Примере 311A разделении энантиомеров получили две партии указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера: 76 мг

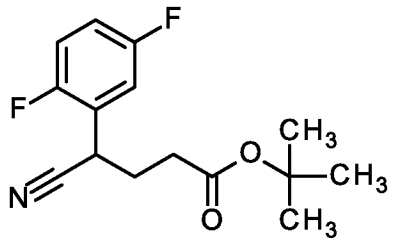
(партия 1, 97% чистоты, ее-значение 95%) и 118 мг (партия 2, 97% чистоты, ее-значение 99%, см. величину угла вращения и ЖХ-МС)

$[\alpha]_D^{20}$ = -29.1°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.56 мин; MS (ESIpos): m/z = 657/659 $[M+H]^+$

Пример 314A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2,5-дифторфенил)бутаноат (рацемат)



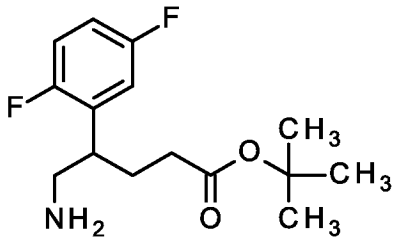
В атмосфере аргона для получения раствора LDA предоставили диизопропиламин (10 мл, 74 ммоль) в ТГФ (44 мл) при -78 °C и медленно смешали с раствором н-бутиллития (1.6 M в гексане, 44 мл, 70 ммоль). После осуществленного добавления раствор дополнительно перемешивали 10 мин при 0 °C. Этот раствор LDA медленно каплями добавили к охлажденному до -78 °C раствору (2,5-дифторфенил)ацетонитрила (8.1 мл, 98% чистоты, 64 ммоль) в ТГФ (120 мл). После полного добавления холодную ванну удалили, реакционную смесь довели до 0 °C и через 15 мин дополнительно охладили до -78 °C. Затем медленно каплями прибавили раствор *трет*-бутил-3-бромпропаноата (13 мл, 97% чистоты, 77 ммоль) в 44 мЛ ТГФ, и смесь дополнительно перемешивали 1 ч при -78 °C, затем нагрели до КТ и дополнительно перемешивали на протяжении ночи при КТ. Для переработки добавили раствор хлорида аммония (300 мл, 10% в воде). Смесь энергично перемешали 5 минут и затем дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы последовательно промыли дважды по 1 M соляной кислоты, насыщенного раствора бикарбоната натрия и насыщенного раствора хлорида натрия. Органическую фазу затем высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили 4 порциями посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 30). Содержащие продукт фракции объединили и сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Получили 8.05 г (100% чистоты, 45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 282 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.381 (16.00), 2.313 (0.86), 2.332 (1.28), 2.350 (0.44), 4.414 (0.63), 7.353 (0.40), 7.366 (0.62), 7.374 (0.51), 7.377 (0.49).

Пример 315A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (рацемат)



Предоставили (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2,5-дифторфенил)бутаноат (рацемат, 8.05 г, 100% чистоты, 28.6 ммоль, Пример 314A) в *трет*-бутаноле (210 мл, 2.2 моль) и метаноле (9.3 мл) и смешали с никелем Ренея (1.68 г, 28.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 9 дней при нормальном давлении водорода. Несмотря на неполное осуществление, реакцию прервали. Катализатор отфильтровали через силикагель и трижды промыли метанолом (соответственно 30 мл). Фильтрат выпарили, и остаток адсорбировали в этилацетате (200 мл). Органическую фазу дважды экстрагировали 1 M соляной кислоты (соответственно 200 мл). Объединенные водные фазы путем медленного добавления бикарбоната натрия довели до pH 8 и дважды экстрагировали дихлорметаном (соответственно 200 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Получили 3.84 г (100% чистоты, 47% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

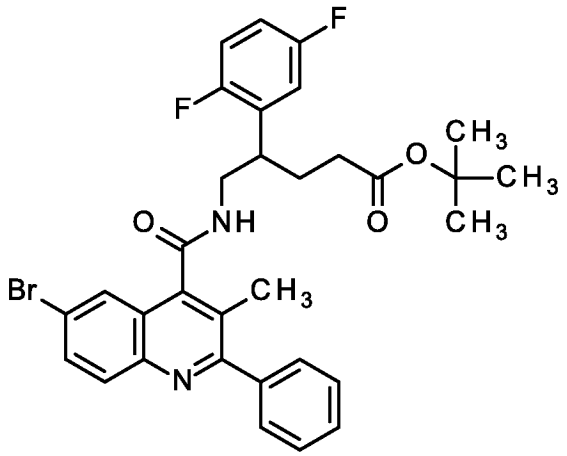
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7.29-7.04 (m, 3H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 3H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.111 (0.42), 1.354 (16.00), 2.012 (1.26), 2.025 (0.85), 2.728 (0.47), 2.736 (0.51), 2.747 (0.69), 2.751 (0.69).

Пример 316A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (рацемат)



К раствору 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (1.01 г, 2.94 ммоль, получаемой согласно WO 2016/146602, Пример 3A) в ДМФ (34 мл) прибавили HATU (1.34 г, 3.53 ммоль) и DIPEA (1.2 мл, 7.1 ммоль). Смесь перемешивали 15 мин при КТ. Добавили раствор (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,5-дифторфенил)пентаноата (840 мг, 2.94 ммоль, Пример 315A) в небольшом количестве DMF, и реакционную смесь перемешивали 2 ч при 60 °C, затем дали охладиться до КТ. Смесь этилацетатом разбавили и последовательно дважды промыли 1 М-соляной кислоты и дважды насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили, отфильтрали и сконцентрировали. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 30). Соответствующие фракции вместе сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 1.16 г (100% чистоты, 65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.52 мин; MS (ESIpos): m/z = 609/611 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.88 (t,1H), 7.94 (d, 1H); 7.85 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.55-7.46 (m, 5H), 7.32 (ddd, 1H), 7.23 (dt, 1H), 7.17-7.07 (m, 1H), 3.81-3.63 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.20-1.96 (m. 6H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.37 (m, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (1.09 г) растворили в смеси (12 мл) из ацетонитрила, метанола и дихлорметана и разделили на энантиомеры посредством

препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 317A и 318A) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 100 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.30 мл; элюент: 81% диоксида углерода; 19% метанола; продолжительность действия 9.5 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды.

Пример 317A

трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (энантиомер *1*)

При описанном в Примере 316A разделении энантиомеров получили 432 мг (>99% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.51 мин; MS (ESIpos): m/z = 609/611 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.20), 0.008 (0.20), 1.030 (0.22), 1.045 (0.22), 1.369 (16.00), 1.806 (0.17), 2.012 (0.19), 2.029 (0.20), 2.049 (0.19), 2.061 (0.17), 2.087 (0.74), 2.104 (1.03), 2.123 (0.70), 3.368 (0.17), 3.673 (0.18), 3.687 (0.27), 7.117 (0.18), 7.200 (0.20), 7.211 (0.21), 7.223 (0.32), 7.234 (0.32), 7.293 (0.17), 7.300 (0.20), 7.306 (0.21), 7.315 (0.30), 7.324 (0.21), 7.330 (0.20), 7.338 (0.17), 7.489 (0.21), 7.501 (0.68), 7.508 (0.70), 7.519 (2.70), 7.529 (0.88), 7.533 (0.82), 7.833 (0.36), 7.838 (0.33), 7.856 (0.56), 7.861 (0.54), 7.929 (1.06), 7.952 (0.68), 8.860 (0.22), 8.874 (0.39), 8.888 (0.21).

Пример 318A

трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (энантиомер *2*)

При описанном в Примере 316A разделении энантиомеров получили 366 мг (97% чистоты, ее-значение 94%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.51 мин; MS (ESIpos): m/z = 609/611 $[M+H]^+$

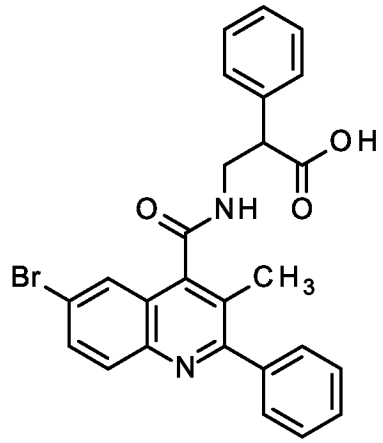
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.030 (0.69), 1.046 (0.70), 1.369 (16.00), 1.806 (0.20), 1.814 (0.17), 1.831 (0.17), 1.999 (0.17), 2.012 (0.22), 2.029 (0.23), 2.049 (0.21),

2.061 (0.19), 2.088 (0.84), 2.104 (1.17), 2.124 (0.83), 3.369 (0.20), 3.674 (0.22), 3.688 (0.31), 3.701 (0.18), 3.737 (0.19), 3.752 (0.18), 7.117 (0.22), 7.200 (0.21), 7.211 (0.23), 7.223 (0.35), 7.235 (0.34), 7.246 (0.17), 7.293 (0.19), 7.301 (0.23), 7.307 (0.24), 7.315 (0.34), 7.324 (0.24), 7.330 (0.23), 7.338 (0.18), 7.490 (0.25), 7.501 (0.74), 7.508 (0.77), 7.519 (3.02), 7.833 (0.37), 7.838 (0.35), 7.856 (0.57), 7.861 (0.57), 7.929 (1.08), 7.952 (0.68), 8.860 (0.25), 8.875 (0.45), 8.888 (0.24).

Примеры осуществления:

Пример 1

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-фенилпропионовая кислота (*рацемат)*



К раствору из (+/-)-метил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}гидратропаата (153 мг, 304 мкмоль, Пример 153A) в ТГФ (3.8 мл) и метанола (750 мкл) при КТ добавили 1 М раствора едкого натра (1.8 мл, 1.8 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при КТ. Затем pH смеси с помощью TFA (160 мкл, 2.1 ммоль) установили до 3 и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и лиофилизировали. Получили 147 мг (100% чистоты, 99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.84 мин; MS (ESIpos): m/z = 489/491 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.54), 0.008 (1.39), 2.146 (3.32), 3.839 (1.33), 3.859 (2.67), 3.875 (2.66), 3.890 (1.71), 3.987 (2.43), 4.006 (3.60), 4.025 (1.43), 7.300 (0.95), 7.310 (1.56), 7.322 (1.64), 7.332 (1.06), 7.359 (0.74), 7.383 (13.34), 7.393

(16.00), 7.493 (1.15), 7.497 (1.29), 7.502 (1.24), 7.506 (4.09), 7.514 (3.84), 7.526 (11.82), 7.530 (11.18), 7.534 (7.60), 7.538 (6.08), 7.542 (5.18), 7.550 (1.32), 7.844 (2.39), 7.849 (2.09), 7.866 (3.62), 7.871 (3.43), 7.938 (6.67), 7.961 (4.21), 8.953 (1.27), 8.967 (2.44), 8.981 (1.28).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (120 мг) растворили в метаноле (20 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 2 и 3) [колонка: Daicel Chiralcel OJ, 10 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 1.5 мл; элюент: 70% диоксида углерода / 30% метанола; продолжительность действия 7 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 2

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-фенилпропионовая кислота (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 1 разделении энантиомеров получили 48 мг (99% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -52.4°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.87 мин; MS (ESIpos): m/z = 489/491 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.61), 0.008 (1.51), 2.145 (3.84), 3.390 (2.69), 3.838 (1.45), 3.858 (2.86), 3.873 (2.92), 3.888 (1.79), 3.986 (2.43), 4.005 (3.66), 4.025 (1.42), 5.754 (0.57), 7.300 (1.16), 7.310 (1.79), 7.321 (1.90), 7.331 (1.21), 7.359 (0.97), 7.382 (14.91), 7.392 (16.00), 7.490 (1.45), 7.494 (1.60), 7.503 (4.56), 7.511 (4.16), 7.523 (12.91), 7.527 (12.16), 7.532 (8.26), 7.536 (6.68), 7.539 (5.57), 7.547 (1.36), 7.746 (0.83), 7.838 (2.39), 7.844 (2.10), 7.861 (3.53), 7.866 (3.29), 7.935 (6.47), 7.957 (4.09), 8.950 (1.42), 8.963 (2.65), 8.977 (1.37), 12.636 (0.94).

Пример 3

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-фенилпропионовая кислота (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 1 разделении энантиомеров получили 45 мг (98% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

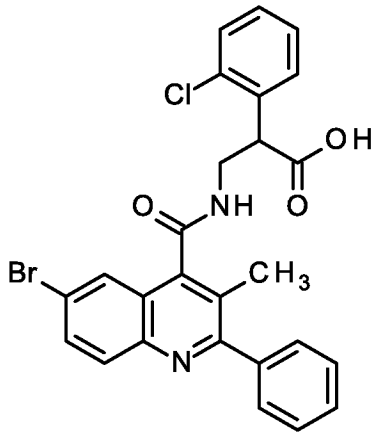
$[\alpha]_D^{20}$ = +53.3°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 489/491 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.72), 0.008 (2.08), 2.145 (4.80), 3.837 (1.65), 3.857 (3.14), 3.873 (3.24), 3.887 (1.86), 3.983 (2.11), 4.002 (3.05), 4.021 (1.23), 5.754 (1.78), 7.308 (2.12), 7.319 (2.33), 7.329 (1.55), 7.358 (1.70), 7.380 (15.29), 7.391 (16.00), 7.479 (1.30), 7.490 (2.31), 7.493 (2.50), 7.503 (5.97), 7.511 (5.63), 7.523 (15.28), 7.527 (14.25), 7.531 (9.97), 7.535 (8.05), 7.539 (6.55), 7.547 (1.78), 7.743 (1.09), 7.838 (2.93), 7.843 (2.58), 7.860 (4.19), 7.865 (3.87), 7.934 (7.38), 7.957 (4.61), 8.948 (1.54), 8.961 (2.62), 8.975 (1.38).

Пример 4

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлорфенил)пропионовая кислота (*рацемат)*



К раствору из (+/-)-этил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлорфенил)пропаноата (2.20 г, 3.99 ммоль, Пример 154A) в ТГФ (32 мл) и метанола (6.0 мл) при КТ добавили 1 М раствора едкого натра (24 мл, 24 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при КТ. Затем смесь смешали с водой и раствором хлорида аммония (соответственно 100 мл) и встряхнули. Водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.89 г (99% чистоты, 90% теор. вых.) указанного в

заголовке соединения (сырой продукт). Около 100 мг сырого продукта дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 23). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 91 мг (100% чистоты) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения (смотрите раздел Аналитика).

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 523/525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.46), 0.008 (1.40), 1.194 (0.46), 1.211 (0.50), 2.164 (12.91), 3.881 (1.03), 3.897 (1.02), 3.984 (0.85), 3.998 (1.39), 4.013 (1.29), 4.032 (0.91), 4.483 (1.81), 4.501 (3.08), 4.520 (1.58), 5.754 (3.50), 7.319 (0.99), 7.338 (2.47), 7.353 (2.26), 7.370 (2.06), 7.388 (2.94), 7.405 (1.31), 7.479 (0.74), 7.492 (5.81), 7.495 (5.88), 7.504 (8.98), 7.511 (8.29), 7.514 (6.53), 7.523 (16.00), 7.528 (13.36), 7.536 (7.86), 7.547 (1.66), 7.748 (0.97), 7.838 (2.95), 7.844 (2.54), 7.860 (4.43), 7.866 (4.14), 7.934 (7.94), 7.956 (4.98), 8.959 (1.61), 8.973 (3.20), 8.987 (1.57), 12.794 (0.56).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (1.79 г, сырой продукт) растворили в метаноле (80 мл), отфильтровали и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 5 и 6) [колонка: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 175 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 38 °C; ввод проб: 3 мл; элюент: 67% диоксида углерода / 33% метанола; продолжительность действия 4.5 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 5

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлорфенил)пропионовая кислота (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 4 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 24). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и лиофилизировали. Получили 819 мг (100% чистоты, ее-значение 95%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -37.1°, 589 нм, c = 0.39 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.91 мин; MS (ESIpos): m/z = 523/525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.48), 2.164 (12.99), 3.897 (1.37), 3.998 (2.04), 4.015 (1.92), 4.033 (1.57), 4.483 (2.11), 4.502 (3.31), 4.521 (1.70), 7.318 (1.23), 7.334 (2.69), 7.353 (2.42), 7.370 (2.04), 7.385 (2.99), 7.404 (1.34), 7.491 (6.69), 7.495 (6.78), 7.504 (9.81), 7.511 (8.77), 7.523 (16.00), 7.529 (12.90), 7.537 (7.20), 7.540 (5.52), 7.548 (1.34), 7.750 (1.01), 7.840 (2.91), 7.845 (2.34), 7.862 (4.23), 7.868 (3.62), 7.935 (7.28), 7.957 (4.47), 8.960 (1.77), 8.974 (3.16), 8.989 (1.52).

Пример 6

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлорфенил)пропионовая кислота (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 4 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 24). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и лиофилизировали. Получили 638 мг (100% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения.

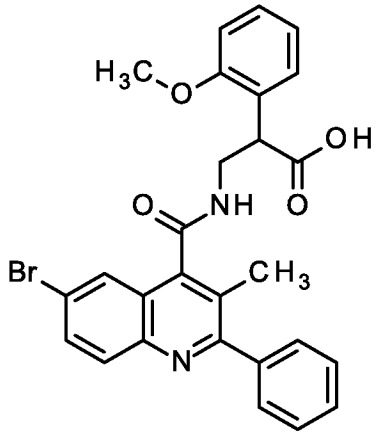
$[\alpha]_D^{20}$ = +45.6°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.94 мин; MS (ESIpos): m/z = 523/525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.12), 0.008 (1.86), 2.164 (13.01), 3.882 (1.00), 3.899 (1.02), 3.983 (0.83), 3.997 (1.35), 4.014 (1.32), 4.033 (0.88), 4.483 (1.84), 4.501 (3.12), 4.520 (1.60), 7.315 (0.92), 7.319 (1.02), 7.334 (2.42), 7.338 (2.53), 7.353 (2.23), 7.357 (2.23), 7.366 (1.90), 7.370 (2.08), 7.385 (2.85), 7.389 (2.95), 7.404 (1.34), 7.478 (0.74), 7.492 (5.61), 7.495 (5.61), 7.504 (8.86), 7.511 (8.04), 7.514 (6.19), 7.523 (16.00), 7.527 (13.18), 7.531 (9.63), 7.536 (7.61), 7.539 (6.12), 7.547 (1.54), 7.748 (0.85), 7.838 (2.88), 7.843 (2.47), 7.860 (4.34), 7.865 (4.05), 7.934 (7.79), 7.956 (4.95), 8.958 (1.67), 8.973 (3.28), 8.987 (1.62), 12.797 (2.25).

Пример 7

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-метоксифенил)пропионовая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-метил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-метоксифенил)пропаноата (1.11 г, 2.08 ммоль, Пример 155A) в ТГФ (18 мл) и метанола (3.6 мл) при КТ добавили 1 М раствора едкого натра (12 мл, 12 ммоль), и смесь перемешивали 3 ч при КТ. Затем смесь смешали с водой (100 мл) и 1 М соляной кислоты (15 мл) и встряхнули. Водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.08 г (100% чистоты, 100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.85 мин; MS (ESIpos): m/z = 519/521 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.61), 1.181 (0.40), 1.908 (0.42), 2.176 (6.04), 3.162 (0.99), 3.175 (1.01), 3.735 (0.58), 3.750 (0.98), 3.769 (0.95), 3.784 (1.09), 3.797 (16.00), 3.911 (0.54), 3.925 (0.72), 3.929 (0.71), 3.944 (0.99), 3.958 (0.52), 3.962 (0.55), 3.976 (0.48), 4.267 (1.11), 4.286 (2.15), 4.305 (0.88), 6.937 (0.89), 6.955 (1.87), 6.974 (1.09), 7.019 (1.64), 7.039 (1.89), 7.260 (1.06), 7.279 (4.03), 7.298 (2.96), 7.478 (0.47), 7.490 (0.95), 7.504 (2.64), 7.511 (2.38), 7.524 (5.63), 7.530 (5.48), 7.537 (3.68), 7.550 (0.79), 7.774 (0.66), 7.837 (1.35), 7.843 (1.11), 7.860 (2.00), 7.865 (1.77), 7.932 (3.50), 7.955 (2.22), 8.845 (0.81), 8.860 (1.54), 8.873 (0.73), 12.396 (0.79).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (1.0 г) растворили в 45 мЛ смеси из метанола и ацетонитрила и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 8 и 9) [колонка: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.4 мл; элюент: 70% диоксида углерода / 30% метанола;

продолжительность действия 4 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 8

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-метоксифенил)пропионовая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 7 разделении энантиомеров получили 450 мг (100 % чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -57.5°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.84 мин; MS (ESIpos): m/z = 519/521 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.89), 2.073 (0.62), 2.176 (6.14), 3.750 (1.00), 3.768 (1.06), 3.784 (1.16), 3.797 (16.00), 3.943 (0.98), 4.267 (1.10), 4.286 (2.10), 4.305 (0.86), 6.935 (0.87), 6.938 (0.93), 6.954 (1.81), 6.957 (1.81), 6.973 (1.03), 6.975 (1.06), 7.020 (1.67), 7.039 (1.87), 7.256 (0.87), 7.260 (1.12), 7.279 (4.03), 7.298 (2.95), 7.490 (1.05), 7.493 (1.02), 7.496 (1.01), 7.505 (2.81), 7.512 (2.56), 7.516 (1.71), 7.525 (5.79), 7.530 (5.58), 7.534 (4.52), 7.538 (3.81), 7.542 (2.84), 7.550 (0.83), 7.838 (1.39), 7.843 (1.16), 7.860 (2.02), 7.865 (1.80), 7.933 (3.43), 7.955 (2.18), 8.846 (0.84), 8.860 (1.54).

Пример 9

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-метоксифенил)пропионовая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 7 разделении энантиомеров получили 318 мг (99 % чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +60.3°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

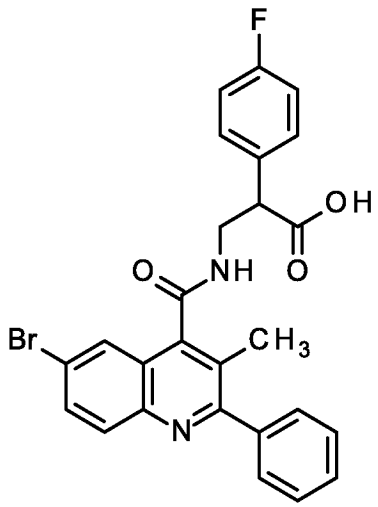
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.84 мин; MS (ESIpos): m/z = 519/521 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.62), 0.008 (0.54), 2.073 (1.05), 2.176 (6.09), 2.523 (0.51), 3.735 (0.50), 3.750 (0.84), 3.767 (0.73), 3.784 (0.75), 3.797 (16.00), 3.911 (0.48), 3.925 (0.66), 3.929 (0.67), 3.943 (0.92), 3.962 (0.53), 3.976 (0.46), 4.266

(1.00), 4.285 (2.02), 4.304 (0.83), 6.937 (0.86), 6.956 (1.82), 6.975 (1.04), 7.019 (1.64), 7.039 (1.88), 7.260 (0.98), 7.279 (3.91), 7.298 (2.92), 7.490 (0.78), 7.505 (2.48), 7.511 (2.19), 7.525 (5.43), 7.531 (5.42), 7.537 (3.79), 7.550 (0.84), 7.773 (0.66), 7.838 (1.35), 7.843 (1.13), 7.860 (2.02), 7.865 (1.87), 7.933 (3.53), 7.955 (2.27), 8.847 (0.74), 8.861 (1.48), 8.875 (0.72), 12.407 (0.66).

Пример 10

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(4-фторфенил)пропионовая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-метил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(4-фторфенил)пропаноата (192 мг, 368 мкмоль, Пример 156A) в ТГФ (3.1 мл) и метанола (630 мкл) при КТ добавили 1 М раствора едкого натра (2.2 мл, 2.2 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем pH смеси с помощью TFA (198 мкл, 2.6 ммоль) установили до 3 и сконцентрировали. Остаток адсорбировали в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 143 мг (100% чистоты, 76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.88 мин; MS (ESIpos): m/z = 507/509 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.086 (1.66), 2.158 (5.56), 3.802 (1.49), 3.854 (3.59), 3.871 (5.34), 3.885 (3.88), 4.000 (2.74), 4.019 (4.23), 4.039 (1.71), 5.754 (1.63), 7.190 (4.07), 7.212 (8.57), 7.234 (4.78), 7.417 (5.22), 7.430 (6.34), 7.437 (5.67), 7.451 (4.32), 7.482 (0.91), 7.493 (2.23), 7.507 (6.82), 7.514 (5.93), 7.526 (16.00), 7.533 (15.50),

7.682 (0.75), 7.838 (2.91), 7.843 (2.58), 7.861 (4.53), 7.865 (4.06), 7.936 (7.11), 7.958 (4.55), 8.939 (2.18), 8.953 (4.25), 8.966 (2.12).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (120 мг) растворили в 12 мЛ смеси из ацетонитрила и метанола и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 11 и 12) [колонка: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; поток: 20 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 23 °C; ввод проб: 0.08 мл; элюент: 55% гептана / (45% этанола + 0.2% TFA + 1% воды); изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали и лиофилизировали.

Пример 11

3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(4-фторфенил)пропионовая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 10 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера (ее-значение 100%), затем адсорбировали в ацетонитриле и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и лиофилизировали. Получили 17 мг (100% чистоты) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 507/509 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.75), 0.008 (0.71), 2.157 (5.20), 2.327 (0.46), 2.366 (0.45), 2.523 (2.18), 2.670 (0.40), 3.800 (0.54), 3.853 (3.11), 3.870 (4.71), 3.884 (3.33), 3.998 (2.78), 4.017 (4.32), 4.037 (1.65), 7.189 (4.64), 7.211 (9.47), 7.233 (5.23), 7.407 (1.61), 7.415 (6.21), 7.421 (3.75), 7.429 (7.03), 7.437 (6.30), 7.445 (3.06), 7.451 (5.25), 7.480 (1.60), 7.491 (2.83), 7.496 (2.99), 7.506 (7.45), 7.513 (6.73), 7.525 (16.00), 7.530 (15.37), 7.534 (12.62), 7.538 (9.71), 7.542 (7.43), 7.550 (2.18), 7.682 (0.72), 7.836 (3.05), 7.842 (2.87), 7.859 (4.50), 7.864 (4.25), 7.934 (8.30), 7.956 (5.24), 8.937 (2.32), 8.951 (4.34), 8.965 (2.05), 12.695 (0.72).

Пример 12

3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(4-фторфенил)пропионовая кислота *(энантиомер 2)*

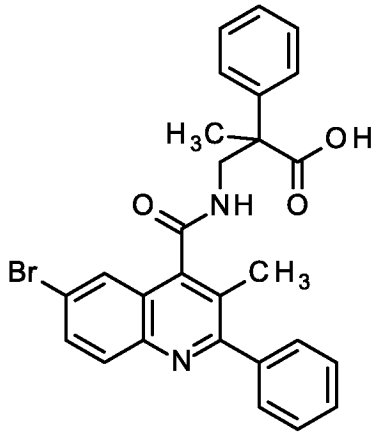
При описанном в Примере 10 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера (ее-значение 97%), затем адсорбировали в ацетонитриле и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и лиофилизировали. Получили 18 мг (100% чистоты) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 507/509 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.59), 2.157 (4.91), 2.523 (1.21), 3.852 (2.68), 3.870 (4.44), 3.885 (3.20), 3.999 (2.66), 4.018 (4.37), 4.037 (1.66), 7.189 (4.59), 7.194 (2.01), 7.211 (9.94), 7.216 (2.80), 7.228 (2.29), 7.233 (5.54), 7.241 (0.79), 7.408 (0.93), 7.415 (5.86), 7.421 (3.02), 7.429 (6.70), 7.437 (5.97), 7.446 (2.54), 7.451 (5.00), 7.459 (0.67), 7.480 (0.87), 7.491 (2.04), 7.506 (6.75), 7.513 (5.85), 7.525 (16.00), 7.531 (15.10), 7.534 (12.59), 7.538 (9.63), 7.542 (7.55), 7.550 (2.09), 7.683 (0.64), 7.836 (3.11), 7.842 (2.87), 7.859 (4.78), 7.864 (4.59), 7.934 (9.03), 7.957 (5.79), 8.937 (2.16), 8.951 (4.37), 8.965 (2.06), 12.698 (1.19).

Пример 13

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-метил-2-фенилпропионовая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-этил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-метилгидратропаата (204 мг, 383 мкмоль, Пример 157A) в ТГФ (3.2 мл) и метанола (1.6 мл) при КТ добавили 1 М раствора едкого натра (2.3 мл, 2.3 ммоль), и смесь перемешивали 20 ч при КТ. Затем pH смеси с помощью TFA (210 мкл, 2.7 ммоль) установили до 3 и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и лиофилизировали. Получили 195 мг (100% чистоты, „100% теор. вых.“, содержащий растворитель) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 503/505 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.49), 0.008 (0.58), 1.647 (16.00), 2.072 (0.68), 2.116 (2.00), 3.806 (1.36), 3.818 (1.54), 3.840 (1.77), 3.852 (1.63), 4.176 (1.56), 4.194 (1.70), 4.210 (1.46), 4.228 (1.38), 5.754 (1.35), 7.274 (0.78), 7.292 (2.20), 7.310 (1.67), 7.364 (2.52), 7.384 (5.10), 7.402 (3.22), 7.434 (6.71), 7.452 (3.72), 7.477 (0.50), 7.489 (1.51), 7.504 (4.49), 7.510 (3.58), 7.522 (7.48), 7.535 (8.74), 7.552 (1.68), 7.682 (0.67), 7.832 (2.05), 7.837 (1.89), 7.854 (3.10), 7.860 (3.04), 7.931 (5.79), 7.953 (3.72), 8.650 (1.26), 8.663 (1.77), 8.667 (1.79), 8.680 (1.25).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (175 мг) растворили в метаноле (15 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 14 и 15) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 2.0 мл; элюент: 70% диоксида углерода / 30% метанола; продолжительность действия 10 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 14

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-метил-2-фенилпропионовая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 13 разделении энантиомеров получили 71 мг (95% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -42.9°, 589 нм, c = 0.40 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 503/505 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.44), 0.008 (0.44), 1.645 (16.00), 2.116 (2.04), 2.523 (0.51), 3.805 (1.39), 3.817 (1.53), 3.838 (1.78), 3.851 (1.61), 4.174 (1.57), 4.192 (1.69), 4.208 (1.45), 4.226 (1.35), 7.274 (0.81), 7.292 (2.21), 7.310 (1.68), 7.324 (0.46), 7.363 (2.56), 7.383 (5.10), 7.402 (3.25), 7.433 (6.81), 7.451 (3.69), 7.475 (0.57), 7.487 (1.54), 7.502 (4.49), 7.508 (3.60), 7.520 (7.86), 7.533 (8.79), 7.550 (1.62), 7.678 (0.63), 7.828 (1.94), 7.833 (1.79), 7.850 (2.98), 7.856 (2.90), 7.929 (5.51), 7.951 (3.67), 8.648 (1.26), 8.665 (1.77), 8.678 (1.22), 12.658 (1.38).

Пример 15

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-метил-2-фенилпропионовая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 13 разделении энантиомеров получили 69 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

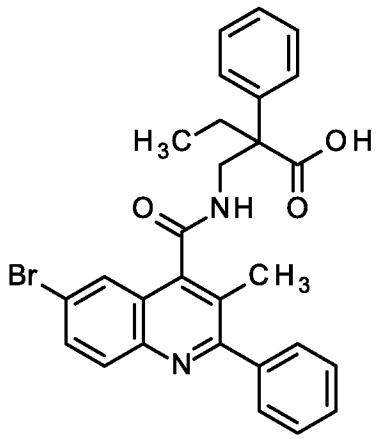
$[\alpha]_D^{20}$ = +42.4°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 503/505 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.640 (16.00), 2.114 (2.43), 3.804 (1.41), 3.816 (1.55), 3.838 (1.81), 3.850 (1.64), 4.167 (1.52), 4.184 (1.64), 4.200 (1.40), 4.218 (1.31), 7.272 (0.86), 7.290 (2.36), 7.307 (1.81), 7.324 (0.42), 7.361 (2.70), 7.381 (5.38), 7.399 (3.40), 7.431 (7.11), 7.450 (3.85), 7.474 (0.63), 7.487 (1.65), 7.502 (4.79), 7.507 (3.87), 7.520 (8.30), 7.532 (9.51), 7.549 (1.86), 7.678 (0.78), 7.828 (2.05), 7.833 (1.89), 7.850 (3.15), 7.855 (3.08), 7.928 (5.67), 7.950 (3.76), 8.654 (1.26), 8.670 (1.87), 8.684 (1.24).

Пример 16

(+/-)-2-({[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}метил)-2-фенилбутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-метил-2-({[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}метил)-2-фенилбутаноата (540 мг, 1.02 ммоль, Пример 158A) в ТГФ (8.7 мл) и метанола (1.7 мл) при КТ 1 М раствора едкого натра (6.1 мл, 6.1 ммоль), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем снова раствора едкого натра (6.1 мл, 6.1 ммоль) прибавили, и смесь перемешивали дополнительные 4 ч при КТ. Затем Метанол (5 мл) прибавили, и смесь перемешивали на протяжении ночи при 40 °C. Затем pH смеси с помощью TFA установили до 3 и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и лиофилизировали. Получили 495 мг (98% чистоты, 92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 517/519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.883 (5.29), 0.901 (12.03), 0.919 (5.67), 2.085 (2.56), 2.101 (3.71), 2.118 (4.29), 2.138 (4.09), 2.158 (2.91), 2.175 (1.49), 2.193 (0.81), 2.689 (1.35), 2.731 (1.66), 2.890 (1.78), 3.947 (1.70), 3.960 (1.84), 3.981 (2.25), 3.994 (2.15), 4.206 (2.25), 4.223 (2.29), 4.240 (1.89), 4.257 (1.73), 7.274 (2.20), 7.291 (1.79), 7.349 (2.00), 7.370 (6.65), 7.387 (16.00), 7.404 (2.33), 7.475 (0.67), 7.487 (1.79), 7.501 (5.73), 7.507 (4.68), 7.519 (11.55), 7.529 (11.24), 7.546 (1.98), 7.642 (0.69), 7.827 (2.51), 7.832 (2.35), 7.849 (3.86), 7.854 (3.80), 7.923 (7.49), 7.946 (4.75), 8.501 (1.66), 8.516 (2.84), 8.530 (1.64).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (450 мг) растворили в метаноле (25 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 17 и 18) [колонка: Daicel Chiralpak AD, 10 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 1.0 мл;

элюент: 78% диоксида углерода / 22% изопропанола; продолжительность действия 10 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 17

(-)-2-({[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}метил)-2-фенилбутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 16 разделении энантиомеров получили 156 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

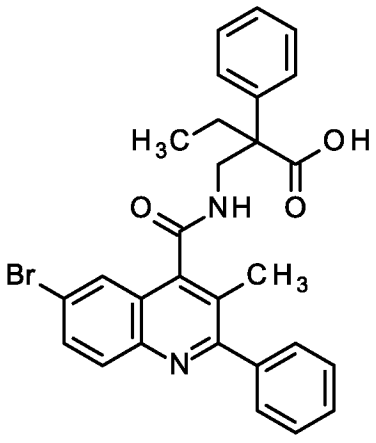
$[\alpha]_D^{20}$ = -10.0°, 436 нм, c = 0.32 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 517/519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.882 (5.37), 0.901 (12.17), 0.919 (5.68), 2.084 (2.60), 2.100 (3.68), 2.118 (4.29), 2.137 (4.05), 2.157 (2.89), 2.174 (1.48), 2.193 (0.80), 2.327 (0.48), 2.669 (0.45), 2.890 (0.40), 3.781 (1.39), 3.946 (1.76), 3.958 (1.82), 3.980 (2.11), 3.993 (1.96), 4.205 (1.71), 4.222 (1.83), 4.238 (1.49), 4.256 (1.36), 7.273 (2.16), 7.290 (1.78), 7.349 (1.96), 7.369 (6.67), 7.386 (16.00), 7.403 (2.35), 7.473 (0.68), 7.486 (1.79), 7.500 (5.74), 7.507 (4.75), 7.518 (11.53), 7.528 (11.13), 7.636 (0.69), 7.826 (2.62), 7.831 (2.41), 7.848 (4.00), 7.853 (3.91), 7.923 (7.83), 7.945 (4.94), 8.499 (1.66), 8.515 (2.83), 8.530 (1.61).

Пример 18

(+)-2-({[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}метил)-2-фенилбутановая кислота *(энантиомер 2)*



При описанном в Примере 16 разделении энантиомеров получили 162 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

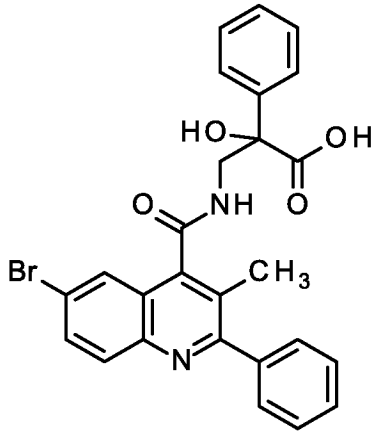
$[\alpha]_D^{20}$ = +11.4°, 436 нм, c = 0.35 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 517/519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.29), 0.008 (3.13), 0.882 (5.46), 0.900 (12.52), 0.918 (5.74), 2.083 (2.56), 2.100 (3.63), 2.117 (4.23), 2.137 (4.00), 2.157 (2.86), 2.174 (1.47), 2.192 (0.78), 2.327 (0.67), 2.366 (0.54), 2.518 (2.78), 2.523 (2.15), 2.669 (0.64), 2.674 (0.48), 2.710 (0.52), 3.555 (5.62), 3.945 (1.41), 3.958 (1.52), 3.980 (1.88), 3.992 (1.71), 4.204 (1.66), 4.221 (1.78), 4.238 (1.44), 4.255 (1.31), 7.258 (0.94), 7.274 (2.11), 7.290 (1.78), 7.348 (2.01), 7.369 (6.76), 7.386 (16.00), 7.403 (2.20), 7.473 (0.73), 7.485 (1.95), 7.499 (5.70), 7.506 (5.02), 7.519 (11.25), 7.526 (10.60), 7.529 (10.35), 7.545 (1.82), 7.638 (0.61), 7.825 (2.75), 7.830 (2.53), 7.847 (4.20), 7.853 (4.05), 7.922 (7.81), 7.944 (4.98), 8.498 (1.69), 8.514 (2.76), 8.528 (1.61), 12.630 (0.48).

Пример 19

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-гидрокси-2-фенилпропионовая кислота *(рацемат)*



К раствору из (6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)(1*H*-имидазол-1-ил)метанона (1.10 г, 2.80 ммоль, получаемому согласно WO 2016/037954, Пример 2A, стр. 58) в ДМФ (15 мл) при КТ добавили (+/-)-метил-3-амино-2-гидрокси-2-фенилпропаноат (602 мг, 3.08 ммоль, получаемый путем добавления 1 М раствора едкого натра к смеси из (+/-)-метил-3-амино-2-гидрокси-2-фенилпропаноат-гидрохлорида (Пример 79A) в воде - до нейтрального значения pH-, с последующим экстрагированием

дихлорметаном и концентрацией органической фазы). Затем медленно при перемешивании каплями добавили 1 М раствора из *трет*-бутилата калия (7.0 мл, 7.0 ммоль) в ТГФ, и реакционную смесь перемешивали 2 дня при КТ. Затем смесь смешали с 10%-ной лимонной кислотой (150 мл) и экстрагировали дважды этилацетатом (соответственно 100 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (100 мл) и высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток перемешивали в миллилитре смеси из DMSO, воды и ацетонитрила при повышенной температуре, и имеющееся твердое вещество отфильтровали. Фильтрат очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 149 мг (100% чистоты, 11% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.75 мин; MS (ESIpos): m/z = 505/507 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.87), 0.008 (1.97), 1.211 (0.43), 2.085 (2.34), 2.366 (0.84), 2.710 (0.84), 3.641 (0.45), 3.964 (4.57), 3.985 (3.50), 3.998 (3.54), 4.019 (3.77), 4.032 (3.54), 4.188 (2.47), 4.205 (2.62), 4.222 (2.06), 4.238 (1.91), 5.753 (6.52), 7.299 (0.99), 7.317 (2.55), 7.335 (2.34), 7.370 (4.53), 7.389 (6.61), 7.407 (2.90), 7.473 (0.88), 7.484 (1.84), 7.488 (1.95), 7.498 (5.68), 7.505 (5.64), 7.518 (16.00), 7.530 (8.94), 7.640 (9.05), 7.658 (8.26), 7.662 (6.09), 7.809 (3.05), 7.814 (2.81), 7.831 (4.48), 7.837 (4.40), 7.907 (9.09), 7.929 (5.81), 8.669 (1.65), 8.683 (2.81), 8.697 (1.59).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (140 мг) растворили в 17 мЛ смеси из метанола и ацетонитрила и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 20 и 21) [колонка: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.5 мл; элюент: 70% диоксида углерода / 30% метанола; продолжительность действия 8 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 20

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-гидрокси-2-фенилпропионовая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 19 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера (ее-значение 98%) и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 23). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и лиофилизировали. Получили 19 мг (95% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +22.3°, 589 нм, c = 0.16 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 505/507 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.091 (2.15), 3.987 (1.42), 3.998 (1.50), 4.021 (1.95), 4.032 (1.77), 4.189 (2.04), 4.205 (2.06), 4.223 (1.62), 4.239 (1.51), 4.964 (0.51), 7.317 (2.50), 7.335 (2.35), 7.370 (4.32), 7.389 (6.47), 7.408 (2.86), 7.488 (1.95), 7.499 (5.60), 7.506 (5.19), 7.519 (16.00), 7.641 (8.95), 7.659 (7.59), 7.810 (2.80), 7.833 (4.18), 7.838 (4.16), 7.908 (8.05), 7.930 (5.10), 8.671 (1.74), 8.684 (2.84).

Пример 21

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-гидрокси-2-фенилпропионовая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 19 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера (ее-значение 96%) и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 23). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и лиофилизировали. Получили 21 мг (96% чистоты) указанного в заголовке соединения.

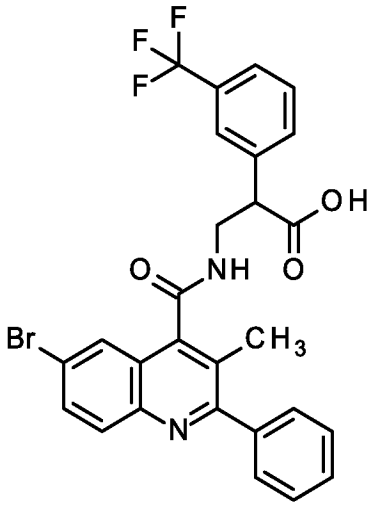
$[\alpha]_D^{20}$ = -18.9°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 505/507 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.096 (2.18), 3.987 (1.37), 3.999 (1.50), 4.021 (1.98), 4.033 (1.83), 4.190 (1.98), 4.207 (2.14), 4.224 (1.65), 4.241 (1.49), 7.300 (1.10), 7.317 (2.65), 7.335 (2.43), 7.370 (4.60), 7.389 (6.63), 7.407 (3.06), 7.476 (0.94), 7.491 (2.08), 7.501 (5.89), 7.508 (5.53), 7.521 (16.00), 7.641 (8.97), 7.660 (7.96), 7.720 (0.57), 7.815 (2.82), 7.820 (2.60), 7.837 (4.27), 7.842 (4.07), 7.911 (7.89), 7.933 (5.02), 8.673 (1.77), 8.687 (3.01), 8.701 (1.71).

Пример 22

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-[3-(трифторметил)фенил]пропионовая кислота *(рацемат)*



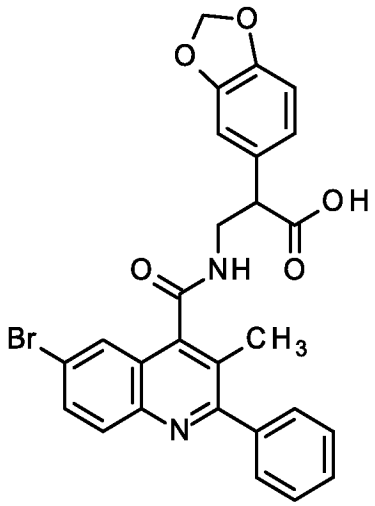
К раствору из (+/-)-этил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-[3-(трифторметил)фенил]пропаноата (35 мг, 59.8 мкмоль, Пример 159A) в ТГФ (510 мкл) и метанола (100 мкл) при КТ добавили 1 М раствора едкого натра (360 мкл, 360 мкмоль), и смесь перемешивали четыре дня при КТ. Затем pH смеси с помощью TFA (32 мкл, 420 мкмоль) установили до 3 и после этого сконцентрировали. Остаток адсорбировали в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и лиофилизировали. Получили 147 мг (100% чистоты, 99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.07 мин; MS (ESIneg): m/z = 557/559 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.083 (1.10), 3.925 (1.15), 3.938 (1.69), 3.957 (2.04), 3.972 (1.05), 4.125 (1.30), 4.145 (2.27), 4.164 (0.90), 7.517 (16.00), 7.617 (0.69), 7.636 (1.82), 7.655 (1.80), 7.685 (2.15), 7.720 (6.05), 7.738 (1.73), 7.838 (1.37), 7.843 (1.35), 7.861 (2.08), 7.866 (2.10), 7.933 (3.89), 7.955 (2.44), 8.949 (0.93), 8.962 (1.72), 8.975 (0.94).

Пример 23

(+/-)-2-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}пропионовая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-этил-2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенил-хинолин-4-ил)карбонил]амино}пропаноата (110 мг, 196 мкмоль, Пример 160A) в ТГФ (1.7 мл) и метанола (330 мкл) при КТ добавили 1 М раствора едкого натра (1.2 мл, 1.2 ммоль), и смесь перемешивали четыре дня при КТ. Затем pH смеси с помощью TFA (110 мкл, 1.4 ммоль) установили до 3 и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 84 мг (98% чистоты, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 533/535 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.23), 0.008 (1.80), 2.185 (7.83), 2.328 (0.82), 2.367 (0.43), 2.523 (2.13), 2.670 (0.77), 3.823 (3.68), 3.906 (3.23), 3.925 (4.20), 3.944 (1.59), 4.869 (0.78), 5.966 (0.46), 6.000 (16.00), 6.830 (3.16), 6.835 (3.38), 6.851 (5.93), 6.855 (6.40), 6.893 (11.41), 6.913 (5.88), 6.935 (8.97), 6.938 (8.35), 7.483 (0.92), 7.495 (2.38), 7.510 (7.43), 7.516 (6.51), 7.529 (14.53), 7.536 (14.85), 7.540 (13.69), 7.556 (2.60), 7.725 (1.16), 7.841 (3.81), 7.846 (3.40), 7.864 (5.64), 7.869 (5.36), 7.938 (10.63), 7.961 (6.64), 8.928 (2.17), 8.941 (4.35), 8.955 (2.07).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (60 мг) растворили в изопропаноле (3 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 24 и 25) [колонка: Chiralpak ID, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 9 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 50 °C; ввод проб: 0.25 мл; элюент: 35% гептана / (65% изопропанола + 0.2% уксусной кислоты);

продолжительность действия 15 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде.

Пример 24

2-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}пропионовая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 23 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера (ее-значение 99%) и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 20 мг (98% чистоты) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 533/535 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: δ [ppm] = 8.94 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.60-7.46 (m, 5H), 6.98-6.81 (m, 3H), 6.00 (s, 2H), 3.98-3.76 (m, 3H), 2.19 (br. s, 3H).

Пример 25

2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}пропионовая кислота (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 23 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера (ее-значение 94%) и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 22 мг (98% чистоты) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 533/535 $[M+H]^+$

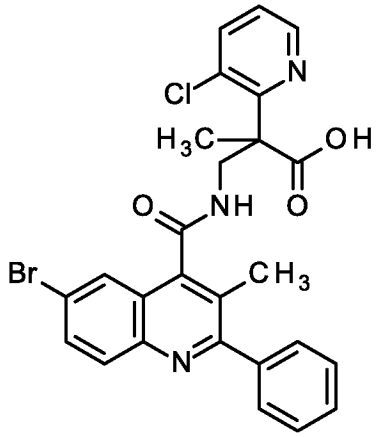
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.29), 0.008 (1.90), 2.185 (7.94), 2.231 (0.87), 2.328 (0.42), 2.523 (1.81), 2.670 (0.47), 3.906 (3.19), 3.925 (4.18), 3.944 (1.62), 5.966 (0.64), 6.000 (16.00), 6.831 (3.05), 6.834 (3.25), 6.851 (5.68), 6.855 (6.08), 6.893 (9.85), 6.913 (5.14), 6.935 (8.46), 6.938 (7.99), 7.484 (0.74), 7.495 (2.17), 7.510 (7.02), 7.517 (6.12), 7.529 (13.81), 7.537 (14.58), 7.540 (13.71), 7.556 (2.98), 7.725 (1.12),

7.842 (3.36), 7.847 (3.10), 7.864 (5.17), 7.869 (5.04), 7.939 (9.15), 7.961 (5.93), 8.928 (2.10), 8.942 (4.33), 8.955 (2.18).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.63 (br. s, 1H), 8.94 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.73 (br. s, 1H), 7.58-7.44 (m, 5H), 6.98-6.80 (m, 3H), 6.00 (s, 2H), 3.99-3.75 (m, 3H), 2.19 (br. s, 3H).

Пример 26

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропионовая кислота (*рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропаноата (200 мг, 336 мкмоль, Пример 161A) в дихлорметане (2.3 мл) добавили TFA (520 мкл, 6.7 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 8:2, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Остаток затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и полученный остаток высушили в вакууме. Получили 103 мг (98% чистоты, 56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 538/540 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.65), 1.195 (1.04), 1.211 (1.05), 1.261 (0.69), 1.277 (0.68), 1.683 (16.00), 2.190 (5.52), 3.930 (0.60), 3.950 (0.64), 4.471 (0.79), 4.488 (0.91), 4.505 (0.80), 4.523 (0.74), 7.373 (1.45), 7.384 (1.58), 7.392 (1.71), 7.404 (1.68), 7.493 (1.05), 7.508 (3.75), 7.514 (2.97), 7.526 (6.99), 7.538 (8.33), 7.555 (1.93), 7.845 (2.42), 7.849 (1.91), 7.867 (3.42), 7.872 (2.99), 7.899 (2.53), 7.902 (2.70), 7.919 (2.46), 7.922 (2.55), 7.930 (5.60), 7.953 (3.31), 8.527 (2.14), 8.538 (2.19), 8.696 (1.01), 8.712 (2.05), 8.728 (1.14).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (70 мг) растворили в изопропаноле (3 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 27 и 28) [колонка: YMC Chiralart Amylose SA, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 30 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.40 мл; элюент: 50% гептана / (50% изопропанола + 0.2% уксусной кислоты); продолжительность действия 15 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 27

3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропионовая кислота (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 26 разделении энантиомеров получили 21 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.89 мин; MS (ESIpos): m/z = 538/540 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.93), 1.261 (0.44), 1.278 (0.45), 1.682 (16.00), 2.190 (4.78), 3.929 (0.64), 3.949 (0.69), 3.962 (0.61), 4.471 (0.86), 4.488 (0.94), 4.505 (0.85), 4.522 (0.76), 7.373 (1.63), 7.384 (1.74), 7.392 (1.79), 7.404 (1.73), 7.481 (0.56), 7.493 (1.46), 7.507 (4.12), 7.514 (3.34), 7.526 (7.32), 7.535 (7.73), 7.537 (7.88), 7.554 (1.42), 7.844 (2.38), 7.849 (1.82), 7.866 (3.25), 7.871 (2.70), 7.898 (2.33), 7.902 (2.45), 7.919 (2.31), 7.922 (2.43), 7.929 (4.94), 7.952 (2.91), 8.526 (2.14), 8.535 (2.04), 8.694 (1.14), 8.711 (2.11), 8.726 (1.06).

Пример 28

3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропионовая кислота (эн*антиомер 2)*

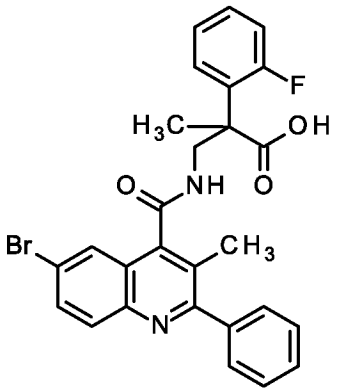
При описанном в Примере 26 разделении энантиомеров получили 23 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 538/540 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.69), 1.682 (16.00), 2.185 (4.45), 2.189 (4.42), 3.928 (0.63), 3.949 (0.69), 4.470 (0.86), 4.488 (0.93), 4.505 (0.85), 4.522 (0.76), 7.373 (1.62), 7.384 (1.73), 7.392 (1.78), 7.404 (1.73), 7.480 (0.54), 7.493 (1.42), 7.507 (4.03), 7.514 (3.20), 7.525 (7.19), 7.535 (7.70), 7.554 (1.36), 7.844 (2.33), 7.849 (1.76), 7.866 (3.18), 7.871 (2.61), 7.899 (2.36), 7.902 (2.37), 7.919 (2.31), 7.922 (2.36), 7.930 (4.92), 7.952 (2.84), 8.523 (2.07), 8.526 (2.09), 8.535 (2.06), 8.694 (1.13), 8.711 (2.10), 8.727 (1.06).

Пример 29

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-фторфенил)-2-метилпропионовая кислота (р*ацемат)*



К раствору из (+/-)-метил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-фторфенил)-2-метилпропаноата (189 мг, 354 мкмоль, Пример 162A) в ТГФ (3.0 мл) и метанола (1.5 мл) при КТ добавили 1 М раствора едкого натра (2.1 мл, 2.1 ммоль), и смесь перемешивали 24 ч при КТ. Затем pH смеси с помощью TFA (190 мкл, 2.5 ммоль) установили до 3 и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции

сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 154 мг (100% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 521/523 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.16), 1.234 (0.44), 1.637 (16.00), 2.085 (1.65), 3.769 (1.31), 3.781 (1.45), 3.803 (1.60), 3.816 (1.47), 4.251 (1.65), 4.269 (1.82), 4.284 (1.61), 4.304 (1.50), 5.754 (2.61), 7.153 (1.37), 7.173 (1.89), 7.183 (1.90), 7.206 (3.41), 7.226 (1.71), 7.353 (1.43), 7.365 (1.34), 7.389 (2.06), 7.409 (2.94), 7.429 (1.47), 7.477 (0.62), 7.488 (1.54), 7.491 (1.60), 7.501 (5.13), 7.509 (4.63), 7.521 (12.78), 7.525 (11.60), 7.533 (6.95), 7.831 (2.36), 7.836 (2.20), 7.853 (3.67), 7.858 (3.58), 7.922 (7.11), 7.944 (4.32), 8.624 (1.49), 8.638 (2.12), 8.656 (1.47).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (137 мг) растворили в метаноле (17 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 30 и 31) [колонка: Daicel Chiralpak AD, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 1.0 мл; элюент: 70% диоксида углерода / 30% метанола; продолжительность действия 7 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 30

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-фторфенил)-2-метилпропионовая кислота (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 29 разделении энантиомеров получили 46 мг (97% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +71.4°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 521/523 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.62), 1.636 (16.00), 2.093 (1.40), 3.768 (1.33), 3.781 (1.46), 3.801 (1.60), 3.814 (1.48), 4.249 (1.59), 4.268 (1.74), 4.283 (1.54), 4.302 (1.43), 7.153 (1.34), 7.173 (1.85), 7.183 (1.86), 7.205 (3.32), 7.226 (1.68), 7.335 (0.83), 7.352 (1.42), 7.366 (1.32), 7.388 (2.03), 7.409 (2.90), 7.428 (1.48), 7.475 (0.62),

7.490 (1.52), 7.500 (4.83), 7.507 (4.32), 7.519 (12.55), 7.523 (11.56), 7.828 (2.08), 7.833 (2.00), 7.850 (3.30), 7.855 (3.33), 7.920 (6.27), 7.942 (3.91), 8.622 (1.47), 8.639 (2.12), 8.653 (1.46), 12.650 (2.52).

Пример 31

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-фторфенил)-2-метилпропионовая кислота (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 29 разделении энантиомеров получили 56 мг (96% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

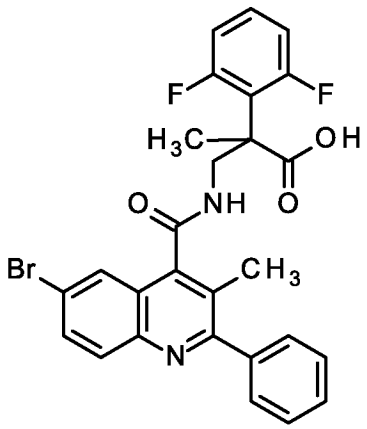
$[\alpha]_D^{20}$ = -70.5°, 589 нм, c = 0.39 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 521/523 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.52), 0.008 (1.28), 1.030 (0.98), 1.045 (0.99), 1.283 (0.68), 1.636 (16.00), 2.092 (1.46), 2.522 (0.81), 3.768 (1.38), 3.780 (1.48), 3.801 (1.63), 3.814 (1.48), 4.249 (1.59), 4.267 (1.73), 4.282 (1.55), 4.301 (1.42), 7.152 (1.36), 7.173 (1.90), 7.182 (1.95), 7.205 (3.39), 7.225 (1.73), 7.335 (0.87), 7.350 (1.46), 7.366 (1.37), 7.388 (2.08), 7.408 (2.98), 7.428 (1.53), 7.475 (0.67), 7.486 (1.54), 7.490 (1.62), 7.499 (5.05), 7.507 (4.63), 7.519 (12.83), 7.523 (11.68), 7.531 (7.29), 7.827 (2.24), 7.833 (2.09), 7.850 (3.52), 7.855 (3.45), 7.919 (6.36), 7.942 (3.96), 8.622 (1.51), 8.636 (2.17), 8.653 (1.48), 12.654 (2.75).

Пример 32

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2,6-дифторфенил)-2-метилпропионовая кислота (р*ацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2,6-дифторфенил)-2-метилпропаноата (625 мг, 98% чистоты, 1.03 ммоль, Пример 163A) в дихлорметане (7.3 мл) добавили TFA (1.6 мл, 21 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и полученный остаток высушили в вакууме. Получили 492 мг (98% чистоты, 87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 539/541 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.84), 0.008 (1.73), 1.761 (12.93), 2.073 (2.77), 2.159 (3.62), 2.327 (0.40), 2.523 (1.15), 3.787 (1.42), 3.800 (1.55), 3.820 (1.75), 3.834 (1.59), 4.196 (1.88), 4.214 (2.04), 4.230 (1.79), 4.248 (1.62), 7.047 (3.11), 7.069 (5.05), 7.094 (3.52), 7.377 (1.49), 7.394 (2.01), 7.410 (1.37), 7.480 (1.03), 7.492 (2.99), 7.507 (8.37), 7.513 (6.86), 7.525 (13.93), 7.538 (16.00), 7.555 (3.11), 7.839 (3.67), 7.845 (3.43), 7.862 (5.71), 7.867 (5.61), 7.933 (10.68), 7.955 (6.66), 8.796 (2.23), 8.812 (3.84), 8.828 (2.16), 12.833 (0.42).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (450 мг) растворили в изопропаноле (5 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 33 и 34) [колонка: Daicel Chiralpak AF, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 55 °C; ввод проб: 0.3 мл; элюент: 50% гептана / (50% изопропанола + 0.2% уксусной кислоты); продолжительность действия 10 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 33

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2,6-дифторфенил)-2-метилпропионовая кислота (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 32 разделении энантиомеров получили 211 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +62.7°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 539/541 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.762 (13.17), 2.073 (4.25), 2.160 (3.79), 3.788 (1.60), 3.801 (1.75), 3.821 (1.98), 3.835 (1.83), 4.197 (1.96), 4.215 (2.12), 4.231 (1.85), 4.249 (1.66), 7.047 (3.15), 7.070 (5.21), 7.094 (3.51), 7.376 (1.54), 7.393 (2.06), 7.411 (1.42), 7.480 (1.02), 7.492 (2.88), 7.507 (8.19), 7.513 (6.38), 7.525 (13.90), 7.537 (16.00), 7.555 (3.03), 7.629 (0.49), 7.839 (3.36), 7.844 (3.05), 7.861 (5.25), 7.867 (4.98), 7.933 (9.45), 7.955 (5.90), 8.797 (2.25), 8.813 (3.94), 8.829 (2.17), 12.831 (0.43).

Пример 34

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2,6-дифторфенил)-2-метилпропионовая кислота (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 32 разделении энантиомеров получили 209 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

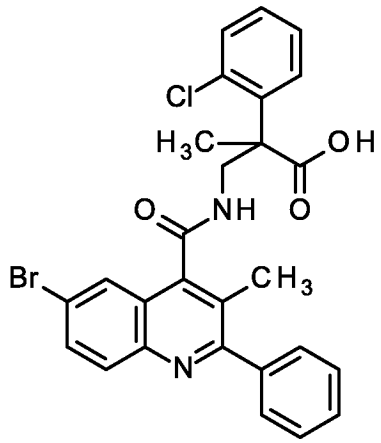
$[\alpha]_D^{20}$ = -50.8°, 589 нм, c = 0.42 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 539/541 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.761 (13.10), 2.073 (1.14), 2.159 (3.74), 2.328 (0.45), 2.669 (0.41), 3.787 (1.42), 3.801 (1.54), 3.821 (1.75), 3.835 (1.60), 4.196 (1.84), 4.213 (2.00), 4.230 (1.78), 4.248 (1.62), 7.047 (3.13), 7.069 (5.21), 7.094 (3.54), 7.376 (1.52), 7.393 (2.05), 7.410 (1.40), 7.480 (0.96), 7.493 (2.78), 7.508 (8.25), 7.514 (6.48), 7.526 (14.06), 7.539 (16.00), 7.556 (3.14), 7.841 (3.42), 7.846 (3.18), 7.864 (5.38), 7.869 (5.24), 7.934 (10.00), 7.956 (6.16), 8.797 (2.20), 8.814 (3.90), 8.829 (2.18).

Пример 35

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлорфенил)-2-метилпропионовая кислота (р*ацемат)*



К раствору из (+/-)-метил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлорфенил)-2-метилпропаноата (540 мг, 978 мкмоль, Пример 164A) в ТГФ (8.4 мл) и метанола (120 мкл) при КТ добавили 1 М раствора едкого натра (5.9 мл, 5.9 ммоль), и смесь перемешивали 8 ч при 40 °C. Затем снова прибавили раствор едкого натра (5.9 мл, 5.9 ммоль), и смесь перемешивали дополнительные 56 ч при 40 °C. Затем pH смеси с помощью TFA установили до 3 и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 296 мг (98% чистоты, 55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (1.18), 0.008 (0.90), 1.646 (1.14), 1.688 (14.53), 2.073 (1.84), 2.523 (0.85), 2.731 (5.71), 2.890 (7.16), 3.792 (1.39), 3.804 (1.61), 3.825 (1.65), 3.838 (1.60), 4.526 (1.74), 4.545 (1.94), 4.560 (1.78), 4.579 (1.65), 7.323 (1.71), 7.340 (3.30), 7.354 (2.56), 7.372 (1.08), 7.438 (2.79), 7.456 (5.35), 7.460 (4.71), 7.475 (3.07), 7.480 (2.90), 7.491 (1.83), 7.501 (5.16), 7.509 (5.14), 7.520 (16.00), 7.531 (6.71), 7.830 (2.22), 7.835 (2.11), 7.852 (3.59), 7.857 (3.57), 7.918 (6.86), 7.931 (0.60), 7.941 (4.22), 7.952 (1.10), 8.563 (1.62), 8.576 (2.18), 8.581 (2.18), 8.595 (1.59).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (275 мг) растворили в этаноле (10 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 36 и 37) [колонка: YMC Chiralart Amylose SA, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 30 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.5 мл; элюент: 50% гептана / (50% этанола + 0.2% уксусной кислоты);

продолжительность действия 9.5 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 36

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлорфенил)-2-метилпропионовая кислота (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 35 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера (ее-значение 99%) и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Получили 68 мг (98% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -94.8°, 589 нм, c = 0.40 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 357/539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.09), 0.008 (2.81), 1.294 (0.51), 1.645 (0.42), 1.687 (14.26), 2.073 (1.20), 2.328 (0.54), 2.366 (0.43), 2.518 (2.16), 2.523 (1.63), 2.670 (0.50), 3.790 (1.44), 3.803 (1.59), 3.824 (1.70), 3.837 (1.59), 4.395 (0.60), 4.526 (2.20), 4.544 (2.37), 4.559 (2.19), 4.579 (2.04), 7.323 (1.68), 7.340 (3.24), 7.354 (2.51), 7.372 (1.03), 7.437 (2.65), 7.456 (5.25), 7.460 (4.68), 7.474 (3.08), 7.480 (2.87), 7.487 (1.69), 7.490 (1.78), 7.500 (5.04), 7.508 (5.09), 7.519 (16.00), 7.530 (6.41), 7.533 (5.70), 7.828 (2.22), 7.834 (2.09), 7.851 (3.55), 7.856 (3.52), 7.917 (6.88), 7.939 (4.19), 8.561 (1.60), 8.575 (2.13), 8.580 (2.12), 8.593 (1.54).

Пример 37

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлорфенил)-2-метилпропионовая кислота (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 35 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера (ее-значение 99%) и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Получили 99 мг (98% чистоты) указанного в заголовке соединения.

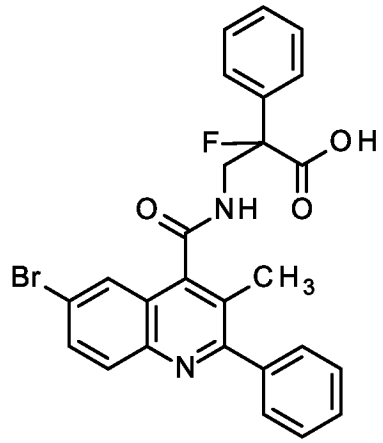
$[\alpha]_D^{20}$ = +96.8°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.30), 0.008 (1.81), 1.645 (1.12), 1.687 (14.19), 2.072 (1.44), 2.522 (1.04), 3.790 (1.48), 3.803 (1.68), 3.824 (1.74), 3.837 (1.71), 4.174 (0.72), 4.191 (0.70), 4.207 (0.68), 4.226 (0.65), 4.525 (1.83), 4.544 (1.97), 4.559 (1.83), 4.578 (1.68), 7.322 (1.70), 7.339 (3.25), 7.353 (2.52), 7.371 (1.06), 7.437 (2.76), 7.456 (5.26), 7.459 (4.65), 7.474 (3.03), 7.479 (2.82), 7.489 (1.82), 7.500 (5.03), 7.508 (5.01), 7.518 (16.00), 7.530 (6.62), 7.828 (2.17), 7.833 (2.03), 7.850 (3.52), 7.855 (3.41), 7.917 (6.47), 7.929 (0.56), 7.939 (3.95), 8.561 (1.58), 8.575 (2.15), 8.579 (2.13), 8.593 (1.54).

Пример 38

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-фтор-2-фенилпропионовая кислота (р*ацемат)*



К раствору из (+/-)-этил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-фторгидратропаата (196 мг, 366 мкмоль, Пример 165A) в ТГФ (3.0 мл) и метанола (1.5 мл) при КТ добавили 1 М раствора едкого натра (2.2 мл, 2.2 ммоль), и смесь перемешивали 2.5 ч при КТ. Затем pH смеси с помощью TFA (200 мкл, 2.6 ммоль) установили до 3 и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 167 мг (100% чистоты, 90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 507/509 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.085 (1.43), 2.149 (1.02), 2.327 (0.60), 2.347 (0.53), 3.169 (1.97), 3.184 (1.79), 4.255 (1.04), 4.297 (0.88), 4.351 (0.88), 4.369 (0.93), 4.389 (0.69), 4.413 (1.13), 4.430 (0.99), 4.450 (0.65), 4.466 (0.59), 5.754 (0.61), 7.383

(0.77), 7.392 (0.91), 7.460 (4.35), 7.477 (6.02), 7.488 (5.13), 7.502 (8.20), 7.509 (7.36), 7.522 (16.00), 7.583 (9.85), 7.601 (7.29), 7.827 (2.75), 7.849 (4.09), 7.926 (8.71), 7.949 (5.53), 9.118 (2.79), 13.835 (1.53).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (140 мг) растворили в 15 мЛ смеси метанола-ацетонитрила и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 39 и 40) [колонка: Daicel Chiralpak AD, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 2.0 мл; элюент: 75% диоксида углерода / 25% изопропанола; продолжительность действия 8 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 39

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-фтор-2-фенилпропионовая кислота (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 38 разделении энантиомеров получили 58 мг (95% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -27.0°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.77 мин; MS (ESIpos): m/z = 507/509 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.19), 0.008 (1.92), 2.119 (0.93), 2.263 (1.83), 2.327 (0.73), 2.366 (0.41), 2.429 (0.68), 2.669 (0.47), 4.200 (0.52), 4.238 (0.96), 4.280 (0.77), 4.353 (0.80), 4.370 (0.83), 4.389 (0.64), 4.414 (1.03), 4.432 (0.89), 4.451 (0.62), 4.468 (0.55), 7.453 (4.07), 7.472 (5.44), 7.488 (4.67), 7.502 (7.86), 7.509 (6.85), 7.522 (16.00), 7.562 (1.88), 7.580 (9.87), 7.598 (7.25), 7.826 (2.75), 7.830 (2.82), 7.848 (3.96), 7.852 (3.89), 7.863 (0.90), 7.886 (0.77), 7.891 (0.73), 7.924 (8.83), 7.947 (5.69), 7.963 (1.16), 7.985 (0.86), 9.102 (2.47), 9.170 (0.44), 13.870 (0.52).

Пример 40

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-фтор-2-фенилпропионовая кислота (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 38 разделении энантиомеров получили 41 мг (100% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

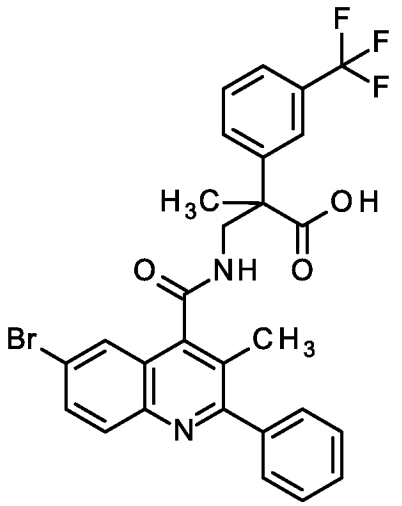
$[\alpha]_D^{20}$ = +26.2°, 589 нм, c = 0.40 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.77 мин; MS (ESIpos): m/z = 507/509 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.148 (1.06), 2.327 (0.82), 2.668 (0.55), 4.238 (1.10), 4.283 (0.84), 4.370 (0.89), 4.414 (1.03), 7.454 (4.26), 7.473 (5.72), 7.488 (4.83), 7.502 (7.38), 7.509 (6.94), 7.522 (16.00), 7.580 (9.88), 7.599 (7.46), 7.826 (2.84), 7.848 (4.32), 7.924 (9.20), 7.947 (5.83), 9.103 (2.71), 13.871 (0.63).

Пример 41

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пропионовая кислота (*рацемат)*



К раствору из (+/-)-этил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пропаноата (550 мг, 939 мкмоль, Пример 166A) в ТГФ (8.0 мл) и метанола (4.0 мл) при КТ добавили 1 М раствора едкого натра (5.6 мл, 5.6 ммоль), и смесь перемешивали 24 ч при КТ. Затем pH смеси с помощью TFA (510 мкл, 6.6 ммоль) установили до 3 и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 480 мг (98% чистоты, 88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 571/573 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.47), 0.008 (0.41), 1.693 (15.91), 2.040 (0.83), 2.073 (0.93), 3.652 (0.97), 3.817 (1.22), 3.829 (1.29), 3.851 (1.44), 3.863 (1.30), 4.293 (0.94), 4.311 (1.01), 4.326 (0.92), 4.345 (0.81), 7.486 (1.18), 7.499 (3.81), 7.506 (4.35), 7.516 (16.00), 7.620 (0.98), 7.639 (2.39), 7.658 (2.41), 7.675 (2.77), 7.694 (1.30), 7.727 (4.34), 7.761 (2.69), 7.780 (1.95), 7.826 (1.86), 7.831 (1.75), 7.848 (2.83), 7.853 (2.78), 7.925 (5.80), 7.947 (3.73), 8.700 (1.33), 8.713 (1.87), 8.717 (1.87), 8.730 (1.32).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (430 мг) растворили в 20 мЛ смеси метанола-ацетонитрила и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 42 и 43) [колонка: Daicel Chiralpak AD, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.8 мл; элюент: 82% диоксида углерода / 18% этанол; продолжительность действия 10 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 42

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пропионовая кислота (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 41 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера (ее-значение 100%) и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и лиофилизировали. Получили 180 мг (98% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -36.7°, 589 нм, c = 0.40 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 571/573 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.195 (0.51), 1.211 (0.52), 1.694 (15.62), 2.042 (0.84), 2.073 (0.85), 3.819 (1.17), 3.831 (1.22), 3.853 (1.38), 3.865 (1.24), 4.294 (1.09), 4.311 (1.14), 4.327 (1.03), 4.347 (0.92), 7.499 (4.11), 7.507 (4.61), 7.517 (16.00), 7.621 (1.03), 7.640 (2.46), 7.659 (2.45), 7.675 (2.86), 7.695 (1.30), 7.728 (4.32), 7.762 (2.63),

7.781 (1.95), 7.827 (2.02), 7.832 (1.88), 7.849 (3.02), 7.854 (2.93), 7.926 (6.33), 7.948 (3.99), 8.701 (1.33), 8.714 (1.83), 8.732 (1.24).

Пример 43

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пропионовая кислота (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 41 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера (ее-значение 99%) и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали и лиофилизировали. Получили 164 мг (98% чистоты) указанного в заголовке соединения.

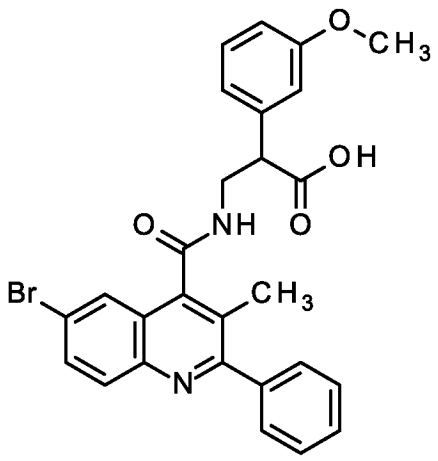
$[\alpha]_D^{20}$ = +30.4°, 589 нм, c = 0.43 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 571/573 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.61), 0.008 (0.58), 1.693 (16.00), 2.038 (0.80), 2.523 (0.55), 3.818 (1.10), 3.830 (1.19), 3.852 (1.36), 3.864 (1.22), 4.293 (0.93), 4.311 (1.02), 4.327 (0.93), 4.345 (0.81), 7.474 (0.41), 7.488 (1.20), 7.501 (4.00), 7.508 (4.56), 7.518 (15.96), 7.531 (4.11), 7.621 (0.98), 7.639 (2.40), 7.659 (2.40), 7.676 (2.70), 7.695 (1.20), 7.728 (4.31), 7.761 (2.62), 7.780 (1.92), 7.828 (1.90), 7.834 (1.77), 7.851 (2.93), 7.856 (2.84), 7.927 (6.01), 7.949 (3.84), 8.702 (1.33), 8.715 (1.86), 8.719 (1.84), 8.732 (1.29).

Пример 44

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-метоксифенил)пропионовая кислота (р*ацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-метоксифенил)пропаноата (940 мг, 1.63 ммоль, Пример 167A) в дихлорметане (26 мл) при КТ добавили TFA (13 мл, 160 ммоль), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Затем остаток высушили в вакууме. Получили 1.01 г (99% чистоты, „>100%“ теор. вых., TFA- соотв. содержащий растворитель) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.85 мин; MS (ESIpos): m/z = 519/521 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.58), 0.008 (5.19), 0.147 (0.63), 2.160 (5.22), 2.327 (1.01), 2.366 (0.56), 2.670 (1.08), 3.760 (1.54), 3.826 (1.78), 3.845 (3.51), 3.861 (3.56), 3.877 (2.29), 3.958 (2.97), 3.977 (4.16), 3.996 (1.64), 5.176 (0.79), 6.875 (2.53), 6.896 (2.92), 6.924 (5.75), 6.947 (3.63), 6.966 (3.86), 7.278 (3.41), 7.298 (5.40), 7.317 (2.76), 7.509 (5.61), 7.516 (5.28), 7.528 (16.00), 7.757 (1.29), 7.844 (3.11), 7.849 (2.72), 7.867 (4.66), 7.872 (4.38), 7.940 (8.61), 7.963 (5.33), 8.948 (1.73), 8.962 (3.23), 8.977 (1.64).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (400 мг) растворили в смеси из этанола, метанола и ацетонитрила (соответственно 5 мл) при повышенной температуре и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 45 и 46) [колонка: Daicel Chiralpak ID, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 25 °C; ввод проб: 0.50 мл; элюент: 50% гептана / (50% этанола + 0.2% уксусной кислоты + 1% воды);

продолжительность действия 18 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде.

Пример 45

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-метоксифенил)пропионовая кислота (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 44 разделении энантиомеров получили 122 мг (95% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -39.2°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 519/529 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.030 (1.19), 1.045 (1.18), 1.154 (0.57), 1.375 (0.48), 2.159 (6.15), 2.213 (1.48), 3.313 (8.74), 3.723 (2.36), 3.792 (0.68), 3.812 (1.00), 3.825 (2.18), 3.844 (3.99), 3.860 (4.09), 3.875 (2.49), 3.895 (0.83), 3.908 (0.70), 3.922 (0.42), 3.955 (3.11), 3.974 (4.32), 3.994 (1.63), 6.873 (2.90), 6.893 (3.29), 6.923 (6.09), 6.947 (3.91), 6.966 (4.03), 7.276 (3.32), 7.296 (5.16), 7.315 (2.59), 7.481 (1.36), 7.495 (2.74), 7.506 (6.47), 7.513 (6.14), 7.526 (16.00), 7.529 (15.41), 7.756 (1.44), 7.839 (2.93), 7.844 (2.59), 7.861 (4.27), 7.867 (3.96), 7.937 (7.45), 7.959 (4.74), 8.944 (1.97), 8.958 (3.49), 8.971 (1.77), 12.609 (0.55).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.61 (br. s, 1H), 8.96 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.76 (br. s, 1H), 7.59-7.40 (m, 5H), 7.30 (t, 1H), 7.01-6.83 (m, 3H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.92-3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.16 (br. s, 3H).

Пример 46

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-метоксифенил)пропионовая кислота (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 44 разделении энантиомеров получили 123 мг (95% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +49.0°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

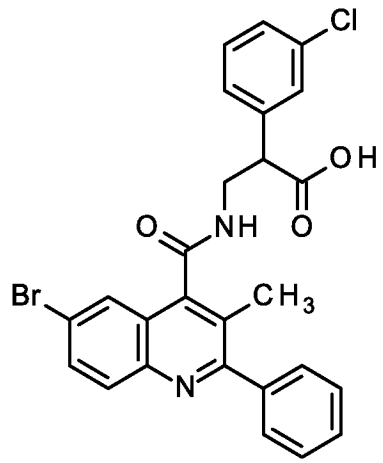
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 519/521 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.50), 1.030 (3.72), 1.045 (3.75), 1.156 (0.53), 1.283 (0.56), 1.909 (0.81), 2.159 (5.77), 2.213 (1.18), 2.523 (1.58), 3.313 (11.20), 3.650 (0.45), 3.723 (1.63), 3.792 (0.55), 3.812 (0.80), 3.825 (1.95), 3.845 (3.74), 3.861 (3.87), 3.876 (2.36), 3.896 (0.75), 3.909 (0.60), 3.957 (2.87), 3.976 (4.15), 3.995 (1.55), 6.869 (2.25), 6.874 (2.64), 6.889 (2.52), 6.895 (3.00), 6.923 (5.90), 6.947 (3.79), 6.966 (4.00), 7.277 (3.34), 7.296 (5.24), 7.316 (2.69), 7.481 (0.79), 7.493 (1.86), 7.496 (2.08), 7.506 (5.87), 7.514 (5.67), 7.526 (16.00), 7.529 (15.28), 7.538 (8.90), 7.756 (1.29), 7.840 (2.99), 7.845 (2.60), 7.862 (4.46), 7.868 (4.12), 7.938 (7.77), 7.960 (5.00), 8.945 (1.80), 8.958 (3.36), 8.972 (1.72), 12.595 (0.45).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.59 (br. s, 1H), 8.96 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.76 (br. s, 1H), 7.58-7.47 (m, 5H), 7.30 (t, 1H), 7.00-6.85 (m, 3H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.16 (br. s, 3H).

Пример 47

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-хлорфенил)пропионовая кислота (*рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-хлорфенил)пропаноата (430 мг, 741 мкмоль, Пример 168A) в дихлорметане (12 мл) добавили TFA (5.7 мл, 74 ммоль), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток высушили в вакууме. Получили 420 мг (96% чистоты, „>100%“ теор. вых., TFA-соотв. содержащий растворитель) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 523/525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.98), 0.008 (2.34), 2.134 (3.31), 2.328 (0.48), 2.670 (0.49), 3.878 (2.54), 3.896 (4.45), 3.911 (3.63), 4.017 (2.62), 4.036 (3.82), 4.056 (1.58), 5.754 (0.64), 7.358 (2.19), 7.376 (5.07), 7.394 (4.03), 7.406 (5.31), 7.424 (3.24), 7.438 (6.04), 7.483 (0.52), 7.497 (1.49), 7.507 (4.79), 7.515 (4.57), 7.526 (16.00), 7.537 (7.13), 7.703 (0.59), 7.842 (2.44), 7.848 (2.23), 7.865 (3.83), 7.870 (3.74), 7.937 (7.12), 7.959 (4.51), 8.944 (1.58), 8.958 (3.38), 8.972 (1.65).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (350 мг) растворили в смеси из этанола, метанола и ацетонитрила (соответственно 5 мл) при повышенной температуре и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 48 и 49) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 25 °C; ввод проб: 0.50 мл; элюент: 40% гептана / (60% этанола + 0.2% уксусной кислоты + 1% воды); продолжительность действия 25 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде.

Пример 48

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-хлорфенил)пропионовая кислота (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 47 разделении энантиомеров получили 124 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -47.8°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 523/525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.80), 0.008 (0.84), 1.140 (0.42), 1.158 (0.83), 1.177 (0.45), 1.234 (0.68), 1.909 (0.61), 2.135 (3.30), 2.188 (0.80), 2.269 (0.47), 2.523 (1.08), 2.788 (0.47), 3.182 (0.45), 3.878 (2.56), 3.897 (4.40), 3.911 (3.57), 4.018 (2.57), 4.036 (3.71), 4.056 (1.54), 7.358 (2.47), 7.362 (1.62), 7.376 (5.32), 7.380 (4.48), 7.394 (4.20), 7.406 (5.47), 7.424 (3.37), 7.438 (6.11), 7.471 (0.46), 7.482 (0.72), 7.495 (1.84), 7.505 (5.22), 7.513 (5.03), 7.524 (16.00), 7.532 (9.04), 7.536 (7.10), 7.539 (6.31), 7.547 (1.52), 7.701 (0.63), 7.839 (2.61), 7.844 (2.37), 7.861 (4.00), 7.867 (3.82), 7.935 (7.41), 7.957 (4.72), 8.943 (1.63), 8.957 (3.35), 8.971 (1.56), 12.729 (0.57).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.73 (br. s, 1H), 8.96 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.70 (br. s, 1H), 7.57-7.46 (m, 5H), 7.45-7.33 (m, 4H), 4.03 (t, 1H), 3.90 (t, 2H), 2.14 (br. s, 3H).

Пример 49

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-хлорфенил)пропионовая кислота (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 47 разделении энантиомеров получили 106 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +46.2°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

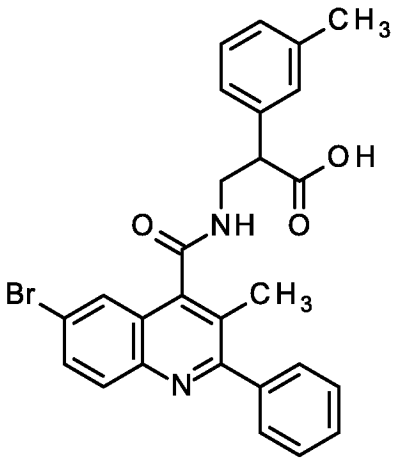
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 523/525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.140 (0.54), 1.158 (1.07), 1.176 (0.63), 1.234 (1.23), 2.134 (3.40), 2.188 (0.86), 2.327 (0.41), 2.669 (0.41), 3.877 (2.52), 3.895 (4.35), 3.910 (3.44), 4.016 (2.32), 4.035 (3.40), 4.054 (1.39), 7.357 (2.29), 7.375 (5.14), 7.393 (4.06), 7.405 (5.13), 7.424 (3.26), 7.437 (5.99), 7.481 (0.70), 7.495 (1.75), 7.505 (4.91), 7.512 (4.73), 7.524 (16.00), 7.535 (6.83), 7.700 (0.66), 7.839 (2.38), 7.844 (2.16), 7.861 (3.63), 7.866 (3.43), 7.934 (6.61), 7.957 (4.15), 8.942 (1.59), 8.956 (3.16), 8.969 (1.48), 12.665 (0.42).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.67 (br. s, 1H), 8.96 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.70 (br. s, 1H), 7.57-7.47 (m, 5H), 7.46-7.33 (m, 4H), 4.03 (t, 1H), 3.90 (t, 2H), 2.13 (br. s, 3H).

Пример 50

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-метилфенил)пропионовая кислота (р*ацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-метилфенил)пропаноата (830 мг, 1.48 ммоль, Пример 169A) в дихлорметане (24 мл) добавили TFA (11 мл, 150 ммоль), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток высушили в вакууме. Получили 920 мг (92% чистоты, „>100%“ теор. вых., TFA-соотв. содержащий растворитель) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 503/505 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.20), 2.167 (3.60), 2.303 (16.00), 2.327 (0.50), 2.523 (1.18), 3.782 (0.63), 3.797 (1.15), 3.814 (1.25), 3.831 (0.97), 3.846 (0.81), 3.864 (1.13), 3.878 (1.33), 3.898 (0.70), 3.910 (0.64), 3.940 (2.04), 3.959 (2.94), 3.978 (1.10), 4.359 (1.54), 7.112 (1.44), 7.131 (1.85), 7.161 (1.65), 7.189 (3.89), 7.247 (2.11), 7.265 (3.01), 7.284 (1.15), 7.498 (0.97), 7.508 (3.33), 7.515 (2.94), 7.528 (8.62), 7.532 (8.10), 7.540 (4.93), 7.752 (0.56), 7.846 (1.70), 7.851 (1.50), 7.868 (2.62), 7.873 (2.47), 7.940 (4.71), 7.962 (2.96), 8.943 (1.05), 8.957 (2.00), 8.971 (1.04).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (400 мг) растворили в смеси из этанола, метанола и ацетонитрила (соответственно 5 мл) при повышенной температуре и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 51 и 52) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 25 °C; ввод проб: 0.50 мл; элюент: 30% гептана / (70% этанола + 0.2% уксусной кислоты + 1% воды);

продолжительность действия 26 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде.

Пример 51

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-метилфенил)пропионовая кислота (эн*антиомер 1)*

При описанном в Примере 50 разделении энантиомеров получили 131 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -53.2°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 503/505 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.44), 1.908 (0.56), 2.167 (3.72), 2.222 (0.42), 2.303 (16.00), 2.523 (0.60), 3.782 (0.58), 3.797 (1.07), 3.814 (1.15), 3.831 (0.87), 3.845 (0.72), 3.864 (1.03), 3.877 (1.20), 3.896 (0.58), 3.909 (0.55), 3.938 (1.86), 3.957 (2.71), 3.976 (0.92), 7.111 (1.46), 7.129 (1.89), 7.161 (1.67), 7.189 (3.87), 7.245 (2.14), 7.264 (2.99), 7.283 (1.16), 7.481 (0.44), 7.496 (1.04), 7.506 (3.39), 7.513 (3.00), 7.526 (8.50), 7.531 (7.97), 7.538 (5.11), 7.550 (1.10), 7.751 (0.60), 7.842 (1.66), 7.847 (1.46), 7.864 (2.54), 7.869 (2.37), 7.938 (4.63), 7.960 (2.95), 8.940 (1.05), 8.954 (1.95), 8.968 (1.01).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.60 (br. s, 1H), 8.95 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.75 (br. s, 1H), 7.58-7.46 (m, 5H), 7.26 (t, 1H), 7.22-7.08 (m, 3H), 4.01-3.73 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (br. s, 3H).

Пример 52

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(3-метилфенил)пропионовая кислота (эн*антиомер 2)*

При описанном в Примере 50 разделении энантиомеров получили 119 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +53.0°, 589 нм, c = 0.39 г/100 мл, метанол

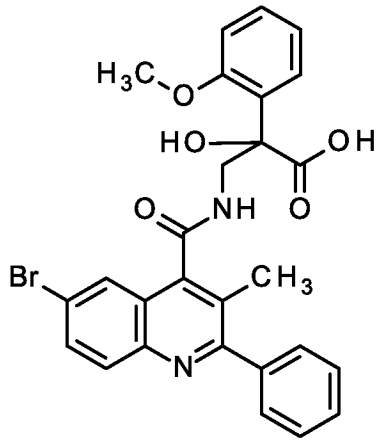
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 503/505 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.54), 0.008 (0.51), 1.235 (0.42), 2.166 (3.68), 2.303 (16.00), 2.522 (0.63), 3.782 (0.56), 3.796 (1.05), 3.814 (1.14), 3.830 (0.86), 3.845 (0.71), 3.864 (1.03), 3.877 (1.20), 3.897 (0.57), 3.909 (0.53), 3.939 (1.82), 3.958 (2.69), 3.976 (0.91), 7.111 (1.46), 7.129 (1.86), 7.161 (1.64), 7.188 (3.81), 7.245 (2.14), 7.264 (3.00), 7.283 (1.16), 7.480 (0.47), 7.492 (1.02), 7.495 (1.04), 7.506 (3.33), 7.513 (2.98), 7.525 (8.39), 7.530 (7.87), 7.538 (4.96), 7.550 (0.96), 7.747 (0.57), 7.841 (1.72), 7.846 (1.49), 7.863 (2.61), 7.869 (2.43), 7.937 (4.76), 7.960 (3.01), 8.940 (1.06), 8.953 (1.97), 8.967 (1.00).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.53 (br. s, 1H), 8.95 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.75 (br. s, 1H), 7.58-7.46 (m, 5H), 7.26 (t, 1H), 7.21-7.08 (m, 3H), 4.01-3.74 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (br. s, 3H).

Пример 53

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-гидрокси-2-(2-метоксифенил)пропионовая кислота (*рацемат)*



К раствору из (+/-)-метил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-гидрокси-2-(2-метоксифенил)пропаноата (220 мг, 400 мкмоль, Пример 170A) в ТГФ (3.4 мл) и метанола (680 мкл) добавили 1 М раствора едкого натра (2.4 мл, 2.4 ммоль), и смесь перемешивали 4.5 ч при КТ. Затем pH смеси с помощью TFA (220 мкл, 2.8 ммоль) установили до 2-3 и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 202 мг (96% чистоты, 91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 535/537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.70), 0.008 (1.71), 2.072 (3.41), 2.391 (0.68), 2.523 (0.85), 3.952 (0.89), 3.985 (1.08), 4.271 (0.86), 6.925 (1.75), 6.944 (3.55), 6.962 (2.03), 6.987 (2.93), 7.007 (3.32), 7.261 (1.33), 7.280 (2.11), 7.299 (1.08), 7.473 (0.64), 7.483 (1.54), 7.486 (1.71), 7.496 (4.98), 7.504 (4.81), 7.516 (16.00), 7.523 (8.90), 7.527 (7.34), 7.595 (2.60), 7.614 (2.38), 7.816 (2.42), 7.821 (2.23), 7.838 (3.87), 7.843 (3.77), 7.898 (7.48), 7.921 (4.40), 8.410 (1.49), 8.424 (2.08), 8.440 (1.37).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.40 (br. s, 1H), 8.43 (t, 3H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55-7.46 (m, 5H), 7.28 (t, 1H), 7.06-6.88 (m, 2H), 6.41 (br. s, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 4.02-3.87 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.07 (br. s, 3H).

Пример 54

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-гидрокси-2-(2-метоксифенил)пропионовая кислота (эн*антиомер 1)*

К раствору из (-)-метил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-гидрокси-2-(2-метоксифенил)пропаноата (128 мг, 233 мкмоль, Пример 171A) в ТГФ (2.0 мл) и метанола (500 мкл) добавили 1 М раствора едкого натра (1.4 мл, 1.4 ммоль), и смесь перемешивали 4.5 ч при КТ. Затем pH смеси с помощью TFA (130 мкл, 1.6 ммоль) установили до 2-3 и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 120 мг (97% чистоты, ее-значение 100%, 94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -72.0°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 535/537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.79), 2.075 (3.30), 2.084 (3.40), 2.392 (0.65), 2.518 (0.53), 3.918 (0.70), 3.954 (0.92), 3.985 (1.11), 4.276 (1.10), 5.752 (1.38), 6.930 (2.20), 6.945 (4.59), 6.960 (2.58), 6.989 (3.67), 7.005 (4.06), 7.266 (1.49), 7.280 (2.47), 7.295 (1.31), 7.475 (0.99), 7.484 (2.53), 7.489 (1.94), 7.496 (5.04), 7.499 (4.90), 7.501 (6.26), 7.515 (16.00), 7.520 (15.75), 7.525 (15.74), 7.600 (3.13), 7.615 (2.99), 7.674 (0.42), 7.818 (3.40), 7.822 (3.23), 7.836 (5.00), 7.840 (4.99), 7.900 (10.21), 7.918 (6.69), 8.414 (1.89), 8.426 (2.86), 8.438 (1.97).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.40 (br. s, 1H), 8.43 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.56-7.44 (m, 5H), 7.28 (t, 1H), 7.03-6.90 (m, 2H), 5.95 (br. s, 1H), 4.33-4.20 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.07 (br. s, 3H).

Пример 55

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-гидрокси-2-(2-метоксифенил)пропионовая кислота (эн*антиомер 2)*

К раствору из (+)-метил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-гидрокси-2-(2-метоксифенил)пропаноата (120 мг, 219 мкмоль, Пример 172A) в ТГФ (1.9 мл) и метанола (470 мкл) добавили 1 М раствора едкого натра (1.3 мл, 1.3 ммоль), и смесь перемешивали 4.5 ч при КТ. Затем pH смеси с помощью TFA (120 мкл, 1.5 ммоль) установили до 2-3 и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 111 мг (96% чистоты, ее-значение 99%, 91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +71.7°, 589 нм, c = 0.41 г/100 мл, метанол

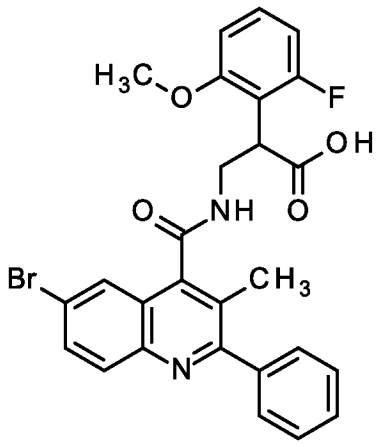
LC-MS (Метод 2): R_t = 0.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 535/537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.006 (0.57), 2.085 (16.00), 2.392 (0.51), 2.518 (0.41), 3.918 (0.50), 3.949 (0.64), 3.985 (0.83), 4.275 (0.78), 5.752 (0.88), 6.931 (1.61), 6.945 (3.28), 6.961 (1.85), 6.989 (2.65), 7.006 (2.89), 7.265 (1.10), 7.280 (1.77), 7.295 (0.95), 7.476 (0.77), 7.485 (1.85), 7.490 (1.46), 7.497 (3.71), 7.500 (3.61), 7.502 (4.50), 7.516 (11.56), 7.521 (11.31), 7.526 (11.01), 7.600 (2.23), 7.614 (2.12), 7.820 (2.41), 7.824 (2.30), 7.838 (3.56), 7.842 (3.54), 7.902 (7.29), 7.920 (4.74), 8.415 (1.36), 8.427 (2.04), 8.439 (1.38).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.50 (br. s, 1H), 8.43 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55-7.46 (m, 5H), 7.28 (t, 1H), 7.04-6.90 (m, 2H), 5.94 (br. s, 1H), 4.36-4.19 (m, 1H), 4.03-3.88 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

Пример 56

(+/-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пропионовая кислота (р*ацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пропаноата (40 мг, 67 мкмоль, Пример 173A) в дихлорметане (2 мл) добавили TFA (420 мкл, 5.4 ммоль), и смесь оставили на 5 дней при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 34 мг (100% чистоты, 93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.85 мин; MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.234 (0.96), 2.173 (16.00), 3.754 (0.79), 4.098 (1.28), 4.109 (2.39), 4.121 (1.80), 4.135 (2.09), 4.147 (1.18), 4.356 (2.32), 4.367 (2.60), 4.373 (2.60), 4.385 (1.98), 6.804 (2.49), 6.822 (4.41), 6.840 (2.56), 6.878 (4.65), 6.895 (4.96), 7.273 (1.25), 7.289 (2.73), 7.303 (2.62), 7.320 (1.09), 7.474 (0.53), 7.477 (0.66), 7.482 (1.13), 7.491 (2.50), 7.493 (2.21), 7.497 (2.17), 7.503 (4.94), 7.505 (4.96), 7.508 (5.85), 7.522 (12.63), 7.528 (14.25), 7.532 (14.52), 7.544 (2.43), 7.753 (0.65), 7.843 (3.64), 7.847 (3.30), 7.860 (5.06), 7.865 (4.82), 7.932 (9.02), 7.949 (6.02), 8.785 (2.08), 8.797 (3.93), 8.809 (2.00).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.51 (br. s, 1H), 8.80 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.75 (br. s, 1H), 7.57-7.47 (m, 5H), 7.34-7.25 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H, частично скрыт), 3.80 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

Пример 57

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пропионовая кислота (эн*антиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пропаноата (60 мг, 101 мкмоль, Пример 174A) в дихлорметане (3 мл) добавили TFA (620 мкл, 8.1 ммоль), и смесь оставили на один день при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 55 мг (100% чистоты, ее-значение >99%, 100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -82.2°, 589 нм, c = 0.42 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.171 (16.00), 3.743 (0.65), 3.764 (1.01), 4.088 (1.12), 4.102 (2.09), 4.117 (1.58), 4.136 (1.82), 4.150 (1.08), 4.348 (2.38), 4.363 (2.62), 4.370 (2.64), 4.385 (2.12), 6.799 (1.98), 6.821 (3.50), 6.843 (2.15), 6.876 (3.79), 6.897 (4.17), 7.267 (1.10), 7.288 (2.42), 7.306 (2.34), 7.326 (0.97), 7.479 (0.56), 7.493 (1.54), 7.503 (4.89), 7.511 (4.31), 7.523 (14.02), 7.526 (13.66), 7.535 (7.39), 7.744 (0.75), 7.842 (2.43), 7.846 (2.19), 7.864 (3.90), 7.869 (3.73), 7.930 (6.87), 7.952 (4.18), 8.781 (1.59), 8.796 (3.17), 8.811 (1.58).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.50 (br. s, 1H), 8.80 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.74 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.35-7.25 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H, частично скрыт), 3.80 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

Пример 58

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пропионовая кислота (эн*антиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пропаноата (70 мг, 118 мкмоль, Пример 175A) в дихлорметане (3.5 мл) добавили TFA (730 мкл, 9.4 ммоль), и смесь

оставили на один день при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили сначала 65 мг („100% чистоты“, ее-значение > 99%, „>100% теор. вых.“, содержащий растворитель) указанного в заголовке соединения (см. величина угла вращения).

$[\alpha]_D^{20}$ = +80.0°, 589 нм, c = 0.40 г/100 мл, метанол

Содержащий растворитель продукт снова лиофилизировали в ацетонитриле/воде (см. раздел Аналитика). Получили 55 мг (100 % чистоты, 87 % теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

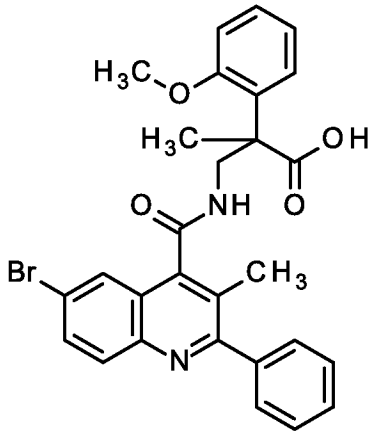
LC-MS (Метод 2): R_t = 0.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.69), -0.008 (7.09), 0.008 (5.65), 0.146 (0.72), 2.169 (16.00), 2.327 (1.61), 2.366 (1.38), 2.523 (5.32), 2.669 (1.64), 2.710 (1.35), 4.086 (1.44), 4.100 (2.33), 4.115 (1.73), 4.133 (1.97), 4.147 (1.20), 4.347 (1.94), 4.362 (2.18), 4.369 (2.15), 4.383 (1.61), 6.798 (2.06), 6.820 (3.56), 6.842 (2.21), 6.875 (3.83), 6.896 (4.19), 7.267 (1.14), 7.288 (2.39), 7.305 (2.39), 7.326 (0.99), 7.492 (1.61), 7.502 (5.02), 7.510 (4.52), 7.522 (14.71), 7.534 (7.06), 7.741 (0.81), 7.839 (2.60), 7.845 (2.27), 7.862 (4.10), 7.867 (3.83), 7.928 (7.33), 7.951 (4.46), 8.778 (1.59), 8.793 (3.14), 8.807 (1.59).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.52 (br. s, 1H), 8.79 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.74 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.35-7.24 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), ca. 3.8 (1 H, скрытый), 2.17 (s, 3H).

Пример 59

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-метоксифенил)-2-метилпропионовая кислота (эн*антиомер 1)*



К раствору из (-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-метоксифенил)-2-метилпропаноата (400 мг, 678 мкмоль, Пример 177A) в дихлорметане (10 мл) добавили TFA (1.0 мл, 14 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 303 мг (98% чистоты, ее-значение 99%, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -85.8°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 533/535 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.46), 1.594 (16.00), 2.071 (2.90), 2.085 (1.42), 3.718 (1.59), 3.728 (1.74), 3.744 (1.87), 3.755 (1.76), 4.314 (1.91), 4.329 (2.11), 4.341 (1.94), 4.356 (1.79), 6.930 (1.35), 6.945 (2.81), 6.960 (1.62), 6.999 (2.72), 7.015 (3.20), 7.251 (5.49), 7.266 (6.00), 7.280 (1.18), 7.480 (0.72), 7.489 (1.76), 7.491 (1.53), 7.493 (1.43), 7.501 (4.35), 7.506 (4.43), 7.518 (11.88), 7.523 (11.44), 7.528 (10.05), 7.539 (1.98), 7.831 (2.65), 7.836 (2.51), 7.849 (3.84), 7.853 (3.79), 7.919 (7.44), 7.936 (5.00), 8.417 (1.69), 8.428 (2.27), 8.432 (2.33), 8.443 (1.73).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.15 (br. s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 4.34 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (dd, 1H), 2.08 (br. s, 3H), 1.59 (s, 3H).

Пример 60

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-метоксифенил)-2-метилпропионовая кислота (эн*антиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-метоксифенил)-2-метилпропаноата (400 мг, 678 мкмоль, Пример 178A) в дихлорметане (10 мл) добавили TFA (1.0 мл, 14 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 133 мг (98% чистоты, ее-значение 95%, 36% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +76.7°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

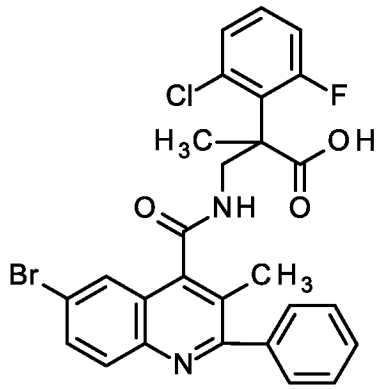
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 533/535 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.43), 1.595 (16.00), 2.071 (2.05), 2.086 (1.47), 3.720 (1.58), 3.730 (1.73), 3.746 (1.89), 3.757 (1.78), 4.315 (1.89), 4.330 (2.10), 4.342 (1.94), 4.357 (1.78), 6.931 (1.36), 6.946 (2.83), 6.961 (1.66), 6.999 (2.72), 7.015 (3.24), 7.252 (5.37), 7.267 (5.93), 7.281 (1.28), 7.481 (0.66), 7.490 (1.70), 7.492 (1.49), 7.494 (1.37), 7.502 (4.46), 7.507 (4.51), 7.519 (11.46), 7.524 (11.39), 7.529 (10.46), 7.540 (2.28), 7.593 (0.40), 7.641 (0.41), 7.833 (2.58), 7.837 (2.55), 7.851 (3.77), 7.855 (3.88), 7.920 (7.33), 7.938 (4.95), 8.419 (1.68), 8.430 (2.29), 8.434 (2.40), 8.444 (1.78).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.43 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 4.34 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (dd, 1H), 2.09 (br. s, 3H), 1.60 (s, 3H).

Пример 61

(+)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлор-6-фторфенил)-2-метилпропионовая кислота (эн*антиомер 1)*



К раствору из (+)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлор-6-фторфенил)-2-метилпропаноата (150 мг, 245 мкмоль, Пример 180A) в дихлорметане (1.7 мл) добавили TFA (380 мкл, 4.9 ммоль), и смесь перемешивали 7 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 96 мг (98% чистоты, ее-значение 99%, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +68.8°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 555/557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.006 (0.85), 0.006 (0.57), 1.196 (0.41), 1.209 (0.41), 1.838 (8.67), 1.851 (8.44), 2.073 (1.43), 2.167 (1.73), 2.270 (0.45), 2.518 (0.69), 2.522 (0.48), 3.850 (1.19), 4.466 (1.35), 7.168 (1.13), 7.185 (1.55), 7.208 (1.27), 7.314 (1.99), 7.329 (3.87), 7.351 (1.75), 7.482 (1.18), 7.485 (1.27), 7.494 (3.79), 7.501 (3.73), 7.507 (6.74), 7.511 (8.03), 7.525 (12.08), 7.537 (16.00), 7.553 (3.51), 7.843 (3.37), 7.847 (3.18), 7.861 (4.71), 7.865 (4.52), 7.934 (9.34), 7.952 (6.28), 8.769 (2.37), 8.783 (3.82), 8.795 (2.25).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.85 (br. s, 1H), 8.78 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.57-7.47 (m, 5H), 7.41-7.28 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 1H), 4.54-4.39 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 1H), 2.17 (br. s, 3H), 1.84 (d, 3H).

Пример 62

(-)-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлор-6-фторфенил)-2-метилпропионовая кислота (эн*антиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-3-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2-(2-хлор-6-фторфенил)-2-метилпропаноата (150 мг, 245 мкмоль, Пример 181A) в дихлорметане (1.7 мл) добавили TFA (380 мкл, 4.9 ммоль), и смесь перемешивали 7 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 112 мг (98% чистоты, ее-значение 97%, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -71.7°, 589 нм, c = 0.29 г/100 мл, метанол

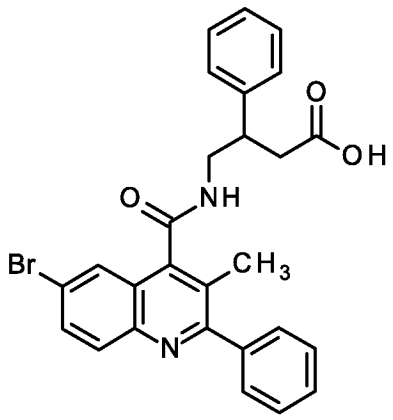
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 555/557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.55), 0.006 (0.41), 1.840 (8.88), 1.853 (8.69), 2.073 (1.64), 2.168 (1.72), 2.271 (0.47), 2.518 (0.46), 3.837 (1.10), 3.851 (1.13), 4.468 (1.32), 4.480 (1.27), 7.168 (1.13), 7.185 (1.52), 7.208 (1.24), 7.315 (1.97), 7.329 (3.96), 7.351 (1.73), 7.477 (0.77), 7.482 (1.15), 7.485 (1.17), 7.494 (3.97), 7.502 (3.56), 7.507 (6.91), 7.511 (8.58), 7.525 (12.45), 7.539 (16.00), 7.554 (3.71), 7.843 (3.54), 7.848 (3.35), 7.861 (4.95), 7.866 (4.81), 7.935 (10.19), 7.953 (6.90), 8.772 (2.46), 8.785 (3.96), 8.798 (2.37).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.87 (br. s, 1H), 8.79 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.70 (br. s, 1H), 7.59-7.46 (m, 5H), 7.42-7.27 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 1H), 4.53-4.41 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 1H), 2.17 (br. s, 3H), 1.85 (d, 3H).

Пример 63

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-фенилбутановая кислота *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (150 мг, 438 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (1.5 мл) добавили HATU (250 мг, 658 мкмоль) и DIPEA (230 мкл, 1.3 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-4-амино-3-фенилбутановой кислоты-гидрохлорид (142 мг, 658 мкмоль, CAS-RN 3060-41-1, коммерчески доступный), растворенный в ДМФ (1 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 60 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Получили 206 мг (96% чистоты, 90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.85 мин; MS (ESIpos): m/z = 503/505 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.065 (1.35), 2.073 (6.33), 2.085 (1.59), 2.573 (1.56), 2.590 (2.18), 2.613 (2.18), 2.724 (2.06), 2.738 (2.28), 2.763 (1.51), 2.778 (1.45), 3.390 (0.91), 3.399 (1.09), 3.405 (0.95), 3.413 (1.61), 3.428 (1.05), 3.436 (0.89), 3.573 (0.84), 3.593 (0.91), 3.607 (1.10), 3.619 (0.64), 3.752 (0.68), 3.770 (0.95), 3.791 (0.87), 3.804 (0.73), 7.224 (1.76), 7.241 (1.64), 7.260 (0.79), 7.278 (1.07), 7.298 (2.13), 7.318 (6.13), 7.337 (12.61), 7.353 (1.88), 7.358 (1.04), 7.490 (1.44), 7.501 (4.52), 7.508 (4.98), 7.519 (16.00), 7.526 (7.90), 7.530 (5.64), 7.534 (4.95), 7.541 (1.29), 7.835 (2.04), 7.840 (1.87), 7.857 (3.22), 7.862 (2.99), 7.929 (6.06), 7.951 (3.77), 8.803 (1.31), 8.820 (1.87), 8.832 (1.28).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (200 мг) разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 64 и 65) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 1 мл; элюент: 70% диоксида углерода / 30% изопропанола; продолжительность действия 70 мин, изократический].

Пример 64

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-фенилбутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 63 разделении энантиомеров получили 73 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -26.3°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.87 мин; MS (ESIpos): m/z = 503/505 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.76), 0.008 (0.75), 2.084 (1.66), 2.573 (1.59), 2.590 (2.19), 2.613 (2.18), 2.724 (2.14), 2.730 (1.00), 2.738 (2.33), 2.764 (1.55), 2.778 (1.45), 3.392 (0.98), 3.399 (1.13), 3.406 (1.03), 3.414 (1.66), 3.429 (1.09), 3.437 (0.91), 3.561 (0.61), 3.573 (0.90), 3.594 (0.99), 3.607 (1.16), 3.620 (0.66), 3.753 (0.71), 3.772 (1.02), 3.792 (0.90), 3.803 (0.77), 7.208 (1.11), 7.224 (1.97), 7.241 (1.77), 7.260 (0.84), 7.279 (1.22), 7.298 (2.49), 7.318 (6.59), 7.334 (13.17), 7.353 (1.90), 7.359 (1.00), 7.477 (0.79), 7.480 (0.87), 7.489 (1.74), 7.492 (1.94), 7.503 (5.07), 7.510 (5.62), 7.520 (16.00), 7.527 (7.93), 7.532 (5.62), 7.535 (4.55), 7.543 (1.04), 7.837 (2.19), 7.842 (1.93), 7.860 (3.35), 7.865 (2.92), 7.930 (5.95), 7.953 (3.66), 8.806 (1.46), 8.818 (1.95), 8.834 (1.25).

Пример 65

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-фенилбутановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 63 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 21). Получили 65 мг (94% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения.

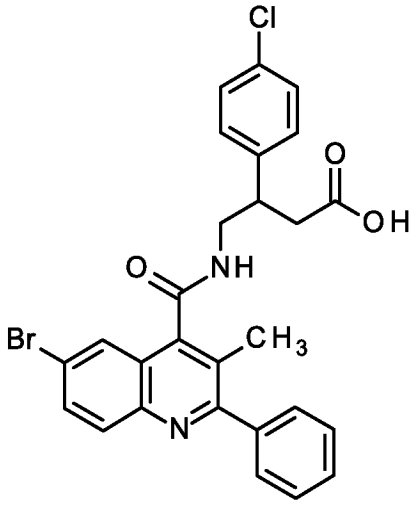
$[\alpha]_D^{20}$ = +26.4°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 503/505 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.083 (1.85), 2.572 (1.51), 2.723 (2.01), 2.738 (2.17), 2.763 (1.41), 2.777 (1.34), 3.391 (0.92), 3.399 (1.09), 3.413 (1.64), 3.427 (1.16), 3.436 (0.96), 3.574 (0.97), 3.593 (1.09), 3.606 (1.27), 3.752 (0.72), 3.770 (1.09), 3.791 (1.03), 7.224 (1.64), 7.241 (1.57), 7.298 (1.72), 7.318 (5.68), 7.336 (13.29), 7.352 (2.78), 7.491 (1.18), 7.503 (3.89), 7.510 (4.60), 7.521 (16.00), 7.837 (1.86), 7.842 (1.88), 7.860 (3.04), 7.865 (3.10), 7.930 (5.11), 7.953 (3.46), 8.806 (1.26), 8.822 (2.18), 8.834 (1.62).

Пример 66

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-хлорфенил)бутановая кислота *(рацемат)*



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (150 мг, 438 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (1.5 мл) добавили HATU (250 мг, 658 мкмоль) и DIPEA (230 мкл, 1.3 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили (+/-)-4-амино-3-(4-хлорфенил)бутановую кислоту (140 мг, 658 мкмоль, CAS-RN 1134-47-0, коммерчески доступный), растворенный в ДМФ (2 мл), и смесь перемешивали 3 ч при 60 °C. После охлаждения до КТ добавили смесь в растворе лимонной кислоты (50 мл) и встряхивали. Образовавшийся осадок отфильтровали, дважды промыли соответственно 5 мл воды и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Получили 97 мг (100% чистоты, 41% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.086 (5.51), 2.568 (0.68), 2.608 (0.91), 2.725 (0.88), 2.738 (0.98), 2.764 (0.66), 7.380 (16.00), 7.505 (2.07), 7.513 (1.89), 7.524 (5.04), 7.529 (4.78), 7.532 (4.20), 7.536 (3.04), 7.540 (2.40), 7.836 (0.74), 7.841 (0.74), 7.859 (1.17), 7.864 (1.18), 7.932 (2.34), 7.955 (1.50), 8.826 (0.91).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.03 (br. s, 1H), 8.82 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65-7.46 (m, 6H), 7.38 (s, 4H), 3.79 (br. s, 1H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H, частично скрыт), 2.20-2.02 (br. m, 3H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (70 мг) растворили в смеси из этанола (2 мл) и изогексана (3 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 67 и 68) [колонка: Daicel Chiralpak ID, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; температура: 30 °C; ввод проб: 0.25 мл; элюент: 82% изогексан / 15% этанола + 0.2% уксусной кислоты; продолжительность действия 22.5 мин, изократический].

Пример 67

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-хлорфенил)бутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 66 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Получили 28 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +40.9°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.583 (0.89), 2.606 (0.88), 2.723 (0.84), 2.737 (0.93), 7.378 (16.00), 7.504 (1.93), 7.512 (1.74), 7.523 (4.86), 7.528 (4.43), 7.532 (3.55), 7.536 (2.58), 7.540 (2.07), 7.836 (0.71), 7.858 (1.10), 7.863 (1.07), 7.931 (2.34), 7.954 (1.48).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.17 (br. s, 1H), 8.82 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65-7.46 (m, 6H), 7.38 (s, 4H), 3.79 (br. s, 1H), 3.67-3.52 (m, 1H), 3.47-3.32 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.12 (br. s, 3H).

Пример 68

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-хлорфенил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 66 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ

(Метод 15). Получили 30 мг (100% чистоты, ее-значение 94%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -39.8°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, хлороформ

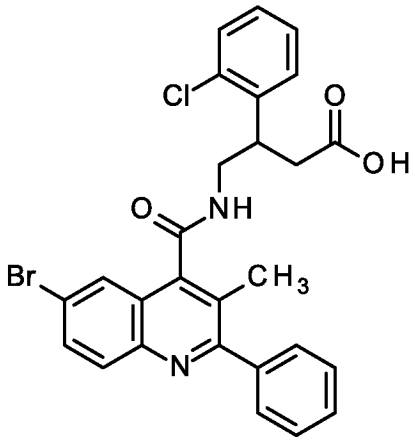
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.583 (0.90), 2.607 (0.87), 2.723 (0.84), 2.738 (0.93), 7.379 (16.00), 7.505 (2.05), 7.513 (1.93), 7.524 (5.10), 7.529 (4.75), 7.532 (3.91), 7.536 (2.87), 7.540 (2.25), 7.837 (0.77), 7.842 (0.73), 7.859 (1.19), 7.864 (1.14), 7.932 (2.42), 7.955 (1.51), 8.825 (0.85).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.82 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.69-7.43 (m, 6H), 7.38 (s, 4H), 3.80 (br. s, 1H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.11 (br. s, 3H).

Пример 69

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)бутановая кислота



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)бутаноата (527 мг, 887 мкмоль, Пример 182A) в дихлорметане (14 мл) добавили TFA (6.8 мл, 89 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Получили 340 мг (98% чистоты, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.40), -0.008 (3.25), 0.008 (3.06), 2.073 (8.11), 2.142 (8.84), 2.192 (0.44), 2.327 (0.65), 2.332 (0.49), 2.523 (1.85), 2.645 (1.30), 2.664 (1.84), 2.674 (0.80), 2.685 (3.47), 2.705 (3.43), 2.723 (3.28), 2.739 (3.51), 2.763 (1.31), 2.779 (1.23), 3.615 (2.15), 3.803 (1.09), 3.932 (1.69), 3.951 (2.09), 3.969 (1.30), 7.246 (1.28), 7.265 (2.98), 7.281 (2.15), 7.334 (1.92), 7.353 (3.15), 7.371 (1.55), 7.428 (4.71), 7.431 (4.62), 7.447 (3.77), 7.451 (3.63), 7.476 (1.01), 7.487 (2.17), 7.501 (6.90), 7.509 (8.95), 7.512 (6.82), 7.521 (14.80), 7.527 (16.00), 7.530 (14.59), 7.534 (10.78), 7.538 (7.36), 7.546 (2.23), 7.648 (0.94), 7.833 (3.21), 7.838 (2.95), 7.855 (4.93), 7.860 (4.75), 7.929 (9.28), 7.952 (5.83), 8.832 (1.79), 8.847 (3.52), 8.862 (1.73).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (200 мг) растворили в ацетонитриле (18 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 70 и 71) [колонка: Daicel Chiralpak AD, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.3 мл; элюент: 80% диоксида углерода / 20% метанола; продолжительность действия 12 мин, изократический].

Пример 70

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)бутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 69 разделении энантиомеров получили 44 мг (100% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +16.8°, 589 нм, c = 0.40 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.143 (8.97), 2.327 (0.46), 2.631 (0.98), 2.649 (1.09), 2.670 (3.05), 2.689 (2.67), 2.709 (2.71), 2.725 (2.59), 2.749 (1.00), 2.765 (0.95), 3.311 (1.98), 3.711 (1.24), 3.813 (0.94), 3.929 (1.51), 3.945 (1.95), 3.963 (1.23), 7.243 (1.30), 7.261 (3.01), 7.280 (2.15), 7.332 (1.87), 7.350 (3.13), 7.368 (1.51), 7.427 (4.71), 7.447 (3.84), 7.475 (0.85), 7.501 (7.67), 7.508 (8.77), 7.520 (14.62), 7.527 (16.00), 7.656 (1.05), 7.831 (3.10), 7.836 (2.78), 7.853 (4.62), 7.858 (4.42), 7.928 (8.78), 7.950 (5.48), 8.875 (2.67).

Пример 71

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 69 разделении энантиомеров получили 61 мг (98% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

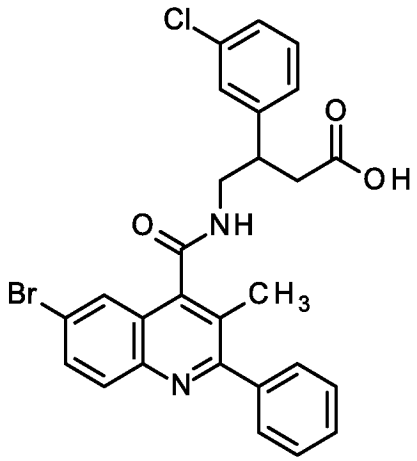
$[\alpha]_D^{20}$ = -18.1°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.284 (2.85), 2.144 (9.37), 2.193 (0.50), 2.523 (0.75), 2.646 (1.24), 2.665 (1.48), 2.686 (3.35), 2.705 (3.37), 2.723 (3.22), 2.740 (3.43), 2.764 (1.30), 2.780 (1.21), 3.536 (1.08), 3.718 (1.28), 3.815 (0.99), 3.917 (0.65), 3.935 (1.69), 3.953 (2.12), 3.970 (1.36), 3.988 (0.46), 7.246 (1.35), 7.264 (3.13), 7.282 (2.27), 7.334 (2.01), 7.353 (3.31), 7.371 (1.64), 7.429 (4.72), 7.431 (4.62), 7.449 (3.85), 7.475 (0.94), 7.487 (2.24), 7.501 (7.16), 7.508 (8.46), 7.513 (7.20), 7.520 (15.06), 7.527 (16.00), 7.529 (15.63), 7.546 (2.45), 7.663 (0.98), 7.832 (3.10), 7.837 (2.83), 7.854 (4.76), 7.859 (4.58), 7.929 (8.85), 7.952 (5.65), 8.835 (1.83), 8.849 (3.57), 8.864 (1.82), 12.186 (1.34).

Пример 72

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-хлорфенил)бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-хлорфенил)бутаноата (220 мг, 370 мкмоль, Пример 183A) в дихлорметане (6.0 мл) добавили TFA (2.9 мл, 37 ммоль), и смесь перемешивали 2

ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Получили 93 мг (96% чистоты, 45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.62), 0.008 (0.73), 1.513 (4.18), 2.073 (1.21), 2.592 (1.53), 2.615 (1.62), 2.632 (2.44), 2.655 (2.46), 2.739 (2.29), 2.753 (2.58), 2.779 (1.63), 2.793 (1.51), 3.381 (0.92), 3.390 (1.07), 3.404 (1.69), 3.418 (1.18), 3.427 (1.00), 3.570 (0.82), 3.582 (1.22), 3.595 (0.96), 3.603 (1.23), 3.615 (1.57), 3.628 (0.98), 3.781 (1.47), 3.799 (1.84), 3.805 (1.82), 3.814 (1.83), 3.822 (1.95), 3.832 (1.89), 3.838 (1.86), 3.855 (1.78), 7.280 (1.27), 7.298 (2.12), 7.306 (1.72), 7.311 (2.01), 7.315 (1.69), 7.326 (3.60), 7.330 (5.17), 7.334 (3.33), 7.339 (4.65), 7.357 (3.12), 7.376 (1.02), 7.408 (5.29), 7.412 (3.39), 7.486 (0.77), 7.489 (1.30), 7.492 (1.48), 7.497 (1.47), 7.502 (4.59), 7.510 (4.68), 7.521 (16.00), 7.528 (7.86), 7.532 (5.84), 7.536 (5.32), 7.543 (1.39), 7.836 (1.84), 7.841 (1.74), 7.858 (2.85), 7.864 (2.81), 7.930 (6.11), 7.952 (3.87), 8.805 (1.47), 8.816 (1.89), 8.822 (1.94), 8.833 (1.42).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (220 мг) растворили в этаноле (2 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 73 и 74) [колонка: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 20 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 23 °C; ввод проб: 0.05 мл; элюент: 70% гептана / 30% этанола + 0.2% TFA; изократический].

Пример 73

4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-хлорфенил)бутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 72 разделении энантиомеров получили 8 мг (90% чистоты, ее-значение 81%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.844 (0.61), 0.858 (0.64), 1.090 (0.69), 1.104 (1.06), 1.118 (0.89), 1.148 (3.99), 1.163 (6.78), 1.177 (3.40), 1.233 (1.25), 1.257 (0.74),

2.067 (1.52), 2.600 (1.45), 2.618 (1.68), 2.632 (2.25), 2.650 (2.00), 2.745 (2.35), 2.756 (2.36), 2.777 (1.59), 2.788 (1.38), 2.906 (1.53), 2.920 (2.35), 2.931 (2.19), 2.945 (1.21), 3.407 (2.39), 3.587 (2.01), 3.612 (2.20), 3.730 (0.92), 3.744 (0.92), 3.790 (1.71), 3.804 (2.25), 3.848 (1.30), 7.298 (2.88), 7.316 (2.92), 7.330 (5.58), 7.341 (4.20), 7.356 (3.37), 7.371 (1.43), 7.408 (6.05), 7.509 (6.59), 7.523 (16.00), 7.842 (2.44), 7.859 (3.28), 7.933 (4.45), 7.951 (3.14), 8.823 (2.93).

Пример 74

4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-хлорфенил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

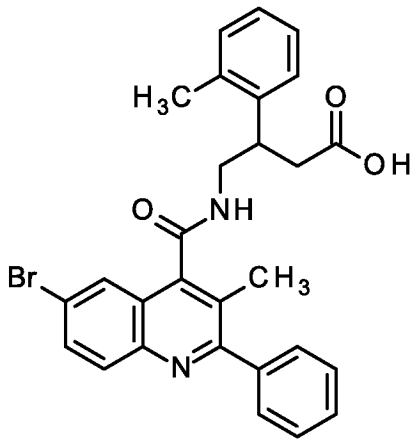
При описанном в Примере 72 разделении энантиомеров получили 8 мг (90% чистоты, ее-значение 77%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.845 (0.64), 0.859 (0.80), 1.090 (1.19), 1.104 (2.22), 1.118 (1.23), 1.148 (1.87), 1.162 (3.65), 1.177 (1.89), 1.233 (1.16), 1.246 (0.80), 1.258 (0.76), 2.073 (1.36), 2.602 (1.97), 2.620 (2.14), 2.634 (3.02), 2.652 (2.87), 2.746 (2.92), 2.757 (3.08), 2.778 (2.10), 2.790 (1.89), 2.925 (0.79), 2.935 (0.77), 3.380 (0.71), 3.391 (1.40), 3.398 (1.64), 3.409 (2.39), 3.420 (1.66), 3.427 (1.34), 3.439 (0.69), 3.581 (1.16), 3.590 (1.67), 3.601 (1.37), 3.607 (1.59), 3.617 (1.97), 3.626 (1.14), 3.730 (1.14), 3.744 (1.15), 3.792 (1.25), 3.807 (1.66), 3.819 (1.53), 3.825 (1.55), 3.833 (1.39), 3.852 (0.91), 7.284 (1.85), 7.299 (2.56), 7.316 (2.70), 7.331 (6.33), 7.342 (4.73), 7.357 (3.94), 7.373 (1.36), 7.381 (0.69), 7.410 (6.99), 7.489 (1.20), 7.498 (2.45), 7.510 (6.15), 7.515 (5.99), 7.526 (16.00), 7.530 (14.69), 7.536 (11.79), 7.546 (2.42), 7.849 (2.50), 7.853 (2.45), 7.867 (3.55), 7.871 (3.43), 7.940 (6.73), 7.957 (4.55), 8.817 (2.13), 8.826 (2.80), 8.831 (2.86), 8.840 (2.11).

Пример 75

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метилфенил)бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метилфенил)бутаноат (750 мг, 1.31 ммоль, Пример 184A) в дихлорметане (21 мл) добавили TFA (10 мл, 130 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Получили 574 мг (98% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.91 мин; MS (ESIpos): m/z = 517/519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.195 (0.56), 1.211 (0.57), 2.072 (1.53), 2.118 (2.44), 2.398 (16.00), 2.580 (0.92), 2.602 (0.93), 2.620 (1.80), 2.641 (1.77), 2.701 (1.65), 2.715 (1.71), 2.740 (1.10), 2.754 (0.97), 3.475 (0.88), 3.491 (0.99), 3.504 (0.98), 3.714 (0.80), 3.729 (1.18), 3.755 (1.42), 3.771 (1.22), 3.785 (0.96), 3.803 (0.96), 7.087 (0.69), 7.105 (1.83), 7.122 (1.72), 7.151 (3.03), 7.171 (2.05), 7.193 (1.76), 7.210 (0.88), 7.348 (2.62), 7.366 (2.04), 7.490 (1.38), 7.505 (4.13), 7.511 (3.27), 7.516 (2.22), 7.522 (7.34), 7.528 (4.36), 7.533 (8.00), 7.535 (7.96), 7.539 (5.03), 7.543 (3.79), 7.552 (1.44), 7.841 (1.92), 7.846 (1.73), 7.864 (2.88), 7.869 (2.73), 7.940 (5.41), 7.962 (3.45), 8.855 (1.14), 8.871 (1.89), 8.883 (1.04).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (750 мг) разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 76 и 77) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.2 мл; элюент: 85% диоксида углерода / 15% этанол; изократический].

Пример 76

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метилфенил)-бутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 75 разделении энантиомеров получили указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера. Получили 188 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -23.3°, 589 нм, c = 0.29 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 517/519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.53), 0.008 (0.42), 1.031 (1.36), 1.046 (1.36), 1.285 (0.75), 2.072 (0.86), 2.116 (2.61), 2.396 (16.00), 2.522 (0.65), 2.579 (0.93), 2.600 (0.96), 2.618 (1.83), 2.640 (1.77), 2.700 (1.69), 2.713 (1.75), 2.739 (1.12), 2.753 (0.98), 3.471 (0.96), 3.487 (1.07), 3.502 (1.06), 3.516 (0.67), 3.712 (0.84), 3.727 (1.25), 3.753 (1.51), 3.769 (1.30), 3.783 (1.01), 3.800 (0.98), 3.820 (0.46), 7.085 (0.72), 7.104 (1.90), 7.122 (1.82), 7.150 (3.13), 7.170 (2.15), 7.192 (1.82), 7.210 (0.89), 7.347 (2.72), 7.366 (2.08), 7.475 (0.58), 7.488 (1.59), 7.502 (4.47), 7.508 (3.75), 7.520 (7.82), 7.530 (8.17), 7.532 (8.13), 7.548 (1.47), 7.675 (0.67), 7.837 (2.01), 7.842 (1.81), 7.859 (2.92), 7.864 (2.77), 7.936 (5.33), 7.959 (3.38), 8.849 (1.23), 8.865 (1.95), 8.877 (1.07), 12.073 (1.54).

Пример 77

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метилфенил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 75 разделении энантиомеров получили указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера. Получили 179 мг (98% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +24.8°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

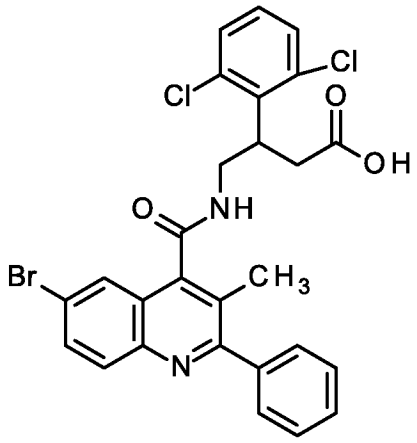
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 517/519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.42), 1.030 (1.22), 1.046 (1.23), 1.284 (0.59), 2.073 (0.85), 2.116 (2.44), 2.396 (16.00), 2.523 (0.47), 2.578 (0.91), 2.599 (0.93), 2.617 (1.82), 2.639 (1.78), 2.699 (1.65), 2.712 (1.74), 2.738 (1.11), 2.752 (0.99), 3.471 (0.90), 3.487 (1.01), 3.501 (1.01), 3.516 (0.66), 3.711 (0.78), 3.726 (1.17), 3.752 (1.41),

3.768 (1.22), 3.782 (0.97), 3.800 (0.96), 3.819 (0.46), 7.086 (0.66), 7.104 (1.82), 7.122 (1.73), 7.150 (2.98), 7.170 (2.01), 7.192 (1.74), 7.210 (0.87), 7.346 (2.67), 7.365 (2.07), 7.475 (0.48), 7.488 (1.38), 7.493 (1.00), 7.502 (4.10), 7.509 (3.35), 7.521 (7.50), 7.529 (7.78), 7.532 (7.90), 7.536 (5.27), 7.548 (1.38), 7.674 (0.60), 7.837 (1.93), 7.843 (1.74), 7.860 (2.90), 7.865 (2.79), 7.936 (5.20), 7.959 (3.34), 8.849 (1.15), 8.865 (1.90), 8.877 (1.05), 12.073 (2.06).

Пример 78

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2,6-дихлорфенил)бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2,6-дихлорфенил)бутаноата (140 мг, 223 мкмоль, Пример 185A) в дихлорметане (3.6 мл) добавили TFA (1.7 мл, 22 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Получили 103 мг (97% чистоты, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 571/573/575 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.34), 0.008 (1.24), 1.194 (0.98), 1.211 (0.93), 1.491 (1.86), 2.073 (1.44), 2.170 (7.32), 2.881 (1.47), 2.898 (1.68), 2.921 (4.94), 2.937 (4.87), 2.948 (4.80), 2.968 (4.74), 2.987 (1.53), 3.008 (1.61), 3.628 (1.72), 3.801 (1.46), 4.118 (1.23), 4.414 (1.41), 4.430 (1.84), 4.450 (1.22), 7.266 (1.46), 7.286 (2.89), 7.307 (1.90), 7.424 (3.69), 7.444 (3.01), 7.464 (4.75), 7.488 (5.02), 7.495 (2.42), 7.504 (8.15), 7.511 (7.06), 7.515 (4.09), 7.523 (15.90), 7.530 (16.00), 7.533 (14.69), 7.537

(10.88), 7.541 (8.23), 7.550 (2.61), 7.838 (4.04), 7.843 (3.56), 7.860 (6.03), 7.866 (5.58), 7.933 (10.89), 7.956 (6.77), 8.914 (1.97), 8.929 (3.71), 8.944 (1.94).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (80 мг) растворили в 17 мЛ смеси метанола-ацетонитрила и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 79 и 80) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 3 мл; элюент: 70% диоксида углерода / 30% изопропанола; изократический].

Пример 79

4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2,6-дихлорфенил)бутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 78 разделении энантиомеров получили указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 21). Получили 22 мг (98% чистоты, ее-значение 96%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 571/573/575 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.073 (0.63), 2.168 (7.87), 2.314 (0.56), 2.327 (0.72), 2.366 (0.53), 2.670 (0.66), 2.710 (0.43), 2.879 (1.34), 2.896 (1.55), 2.919 (4.81), 2.936 (4.87), 2.945 (4.79), 2.966 (4.59), 2.985 (1.43), 3.006 (1.44), 3.814 (1.32), 4.119 (1.35), 4.409 (1.91), 4.428 (2.43), 4.446 (1.78), 4.716 (0.73), 7.267 (1.34), 7.287 (2.87), 7.307 (1.97), 7.424 (3.51), 7.444 (2.89), 7.465 (4.64), 7.485 (4.08), 7.505 (7.47), 7.511 (6.25), 7.524 (16.00), 7.531 (15.93), 7.740 (0.43), 7.840 (3.42), 7.846 (3.16), 7.863 (5.30), 7.868 (5.12), 7.934 (9.44), 7.956 (5.90), 8.914 (2.03), 8.929 (3.94), 8.943 (2.10).

Пример 80

4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2,6-дихлорфенил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 78 разделении энантиомеров получили указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера и дополнительно

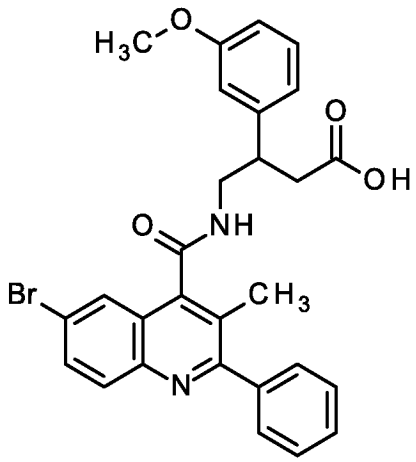
очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 21). Получили 30 мг (98% чистоты, ее-значение 95%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 571/573/575 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.08), 0.008 (1.82), 2.168 (7.58), 2.327 (0.87), 2.366 (0.54), 2.669 (0.80), 2.710 (0.55), 2.879 (1.42), 2.896 (1.69), 2.919 (4.96), 2.936 (4.95), 2.945 (4.83), 2.966 (4.71), 2.985 (1.53), 3.006 (1.57), 3.814 (1.27), 4.118 (1.41), 4.411 (2.21), 4.428 (2.71), 7.267 (1.35), 7.286 (2.83), 7.307 (1.96), 7.424 (3.66), 7.444 (2.99), 7.464 (4.84), 7.484 (4.25), 7.504 (7.70), 7.511 (6.69), 7.524 (16.00), 7.530 (15.92), 7.549 (2.71), 7.723 (0.46), 7.839 (3.81), 7.845 (3.49), 7.862 (5.78), 7.867 (5.47), 7.933 (10.51), 7.956 (6.50), 8.913 (2.01), 8.928 (3.84), 8.943 (2.01).

Пример 81

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-метоксифенил)бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-метоксифенил)бутаноата (220 мг, 373 мкмоль, Пример 186A) в дихлорметане (6.1 мл) добавили TFA (2.9 мл, 37 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Получили 145 мг (99% чистоты, 72% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.83 мин; MS (ESIpos): m/z = 533/535 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.517 (0.61), 2.073 (1.41), 2.100 (1.94), 2.566 (1.54), 2.583 (2.22), 2.606 (2.20), 2.706 (2.11), 2.721 (2.33), 2.746 (1.54), 2.760 (1.42), 3.365 (0.91), 3.372 (1.03), 3.387 (1.66), 3.402 (1.10), 3.409 (0.94), 3.558 (0.75), 3.571 (1.09), 3.585 (0.96), 3.591 (1.18), 3.604 (1.43), 3.618 (0.85), 3.746 (1.11), 3.762 (1.17), 3.778 (1.06), 3.784 (1.09), 3.795 (0.92), 3.817 (0.63), 6.782 (1.71), 6.800 (1.75), 6.805 (1.81), 6.895 (6.74), 6.899 (7.77), 6.917 (3.26), 7.212 (2.22), 7.231 (3.46), 7.251 (1.63), 7.490 (1.27), 7.492 (1.44), 7.503 (4.41), 7.511 (4.41), 7.522 (16.00), 7.529 (8.04), 7.533 (6.09), 7.536 (5.54), 7.544 (1.30), 7.835 (2.08), 7.840 (1.97), 7.857 (3.16), 7.863 (3.14), 7.931 (6.42), 7.954 (4.05), 8.795 (1.39), 8.811 (2.08), 8.823 (1.41).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (120 мг) растворили в 4 мЛ смеси этанола-гептана и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 82 и 83) [колонка: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 20 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.5 мл; элюент: 70% гептана / 30% этанола + 0.2% TFA; изократический, продолжительность действия 8.5 мин].

Пример 82

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-метоксифенил)бутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 81 разделении энантиомеров получили указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера. Получили 29 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +33.7°, 589 нм, c = 0.29 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.82 мин; MS (ESIpos): m/z = 533/535 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.93), 0.008 (1.70), 1.038 (0.98), 1.056 (1.91), 1.073 (0.96), 1.207 (1.03), 1.234 (0.68), 2.073 (1.46), 2.101 (1.94), 2.523 (1.89), 2.564 (1.66), 2.581 (2.19), 2.604 (2.10), 2.705 (2.08), 2.719 (2.22), 2.744 (1.47), 2.759 (1.34), 3.362 (0.95), 3.369 (1.04), 3.384 (1.62), 3.400 (1.09), 3.407 (0.99), 3.414 (0.68), 3.432 (1.09), 3.449 (1.04), 3.556 (0.81), 3.568 (1.12), 3.589 (1.22), 3.602 (1.42), 3.615 (0.86), 3.743 (1.21), 3.759 (1.37), 3.782 (1.29), 3.793 (1.15), 3.816 (0.85), 3.996 (1.01), 6.780 (1.72), 6.804 (1.72), 6.894 (6.53), 6.898 (7.12), 6.915 (3.02), 7.210 (2.14), 7.230

(3.25), 7.250 (1.51), 7.489 (1.68), 7.502 (4.67), 7.510 (4.99), 7.521 (16.00), 7.528 (7.49), 7.532 (5.66), 7.535 (4.90), 7.834 (2.12), 7.839 (1.91), 7.856 (3.12), 7.862 (2.88), 7.930 (5.97), 7.952 (3.71), 8.792 (1.44), 8.809 (1.99), 8.821 (1.30).

Пример 83

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-метоксифенил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 81 разделении энантиомеров получили указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера. Получили 35 мг (98% чистоты, ее-значение 94%) указанного в заголовке соединения.

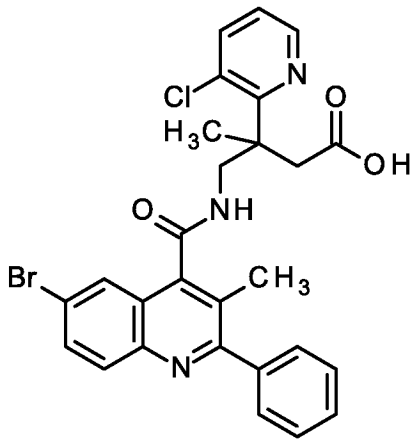
$[\alpha]_D^{20}$ = -25.8°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.82 мин; MS (ESIpos): m/z = 533/535 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.83), 0.008 (1.04), 0.840 (6.59), 0.858 (16.00), 0.875 (5.02), 1.242 (11.36), 1.247 (11.78), 1.258 (4.11), 1.267 (2.90), 1.279 (2.40), 1.297 (1.03), 2.097 (1.48), 2.564 (1.22), 2.581 (1.75), 2.604 (1.74), 2.705 (1.69), 2.719 (1.84), 2.744 (1.23), 2.759 (1.12), 3.363 (1.03), 3.370 (1.15), 3.385 (1.76), 3.399 (1.49), 3.407 (1.48), 3.422 (1.43), 3.432 (1.64), 3.450 (2.18), 3.467 (2.38), 3.535 (1.05), 3.544 (0.97), 3.556 (1.11), 3.569 (1.26), 3.583 (1.06), 3.589 (1.19), 3.602 (1.33), 3.759 (0.90), 6.781 (1.30), 6.804 (1.36), 6.894 (5.26), 6.898 (5.93), 6.916 (2.49), 7.210 (1.76), 7.230 (2.71), 7.250 (1.26), 7.488 (1.02), 7.491 (1.05), 7.501 (3.41), 7.509 (3.48), 7.520 (12.89), 7.527 (5.81), 7.532 (4.48), 7.535 (3.98), 7.832 (1.68), 7.838 (1.49), 7.855 (2.55), 7.860 (2.38), 7.929 (5.01), 7.952 (3.16), 8.792 (1.07), 8.808 (1.58), 8.820 (1.05).

Пример 84

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-метилбутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-метилбутаноата (650 мг, 1.07 ммоль, Пример 187A) в дихлорметане (7.2 мл) добавили TFA (1.6 мл, 21 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 8:2, Isolera One). Получили 202 мг (98% чистоты, 34% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.94 мин; MS (ESIpos): m/z = 552/554 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.685 (12.85), 2.073 (1.34), 2.163 (16.00), 2.518 (0.84), 2.523 (0.61), 2.762 (2.25), 2.803 (2.54), 3.285 (2.17), 3.326 (1.94), 4.000 (0.48), 4.016 (0.55), 4.034 (0.81), 4.049 (0.77), 4.110 (0.87), 4.124 (0.93), 4.143 (0.67), 4.158 (0.63), 4.347 (0.43), 7.287 (2.15), 7.298 (2.17), 7.307 (2.26), 7.318 (2.32), 7.490 (1.13), 7.505 (3.27), 7.511 (2.48), 7.517 (1.62), 7.522 (5.09), 7.530 (2.23), 7.536 (6.91), 7.545 (2.41), 7.552 (1.07), 7.555 (1.18), 7.707 (3.35), 7.712 (3.56), 7.830 (2.30), 7.834 (2.42), 7.839 (1.78), 7.844 (1.60), 7.850 (2.27), 7.853 (2.19), 7.861 (2.59), 7.867 (2.41), 7.933 (4.39), 7.955 (2.76), 8.459 (2.26), 8.463 (2.29), 8.471 (2.29), 8.474 (2.11), 8.678 (0.85), 8.693 (1.78), 8.709 (0.84).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (175 мг) растворили в 5 мЛ изопропанола и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 85 и 86) [колонка: YMC Chiralart Amylose SA,

5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 30 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 30 °C; ввод проб: 0.35 мл; элюент: 70% гептана / 30% изопропанола + 0.2% TFA; изократический, продолжительность действия 14.5 мин].

Пример 85

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-метилбутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 84 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Получили 69 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -29.1°, 589 нм, c = 0.31 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 552/554 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.71), 1.686 (13.36), 2.164 (16.00), 2.763 (2.29), 2.804 (2.60), 3.286 (2.29), 3.326 (2.03), 4.001 (0.42), 4.017 (0.49), 4.034 (0.77), 4.050 (0.72), 4.111 (0.77), 4.125 (0.81), 4.144 (0.50), 4.159 (0.44), 7.287 (1.99), 7.298 (2.04), 7.307 (2.11), 7.318 (2.13), 7.491 (1.19), 7.506 (3.51), 7.511 (2.65), 7.524 (5.56), 7.536 (7.08), 7.555 (1.24), 7.709 (3.45), 7.714 (3.66), 7.830 (2.18), 7.834 (2.30), 7.840 (1.74), 7.845 (1.64), 7.850 (2.20), 7.854 (2.11), 7.862 (2.53), 7.868 (2.35), 7.934 (4.34), 7.956 (2.71), 8.460 (2.14), 8.463 (2.18), 8.471 (2.15), 8.475 (2.02), 8.679 (0.93), 8.695 (1.93), 8.710 (0.89).

Пример 86

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-метилбутановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 84 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Получили 73 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения.

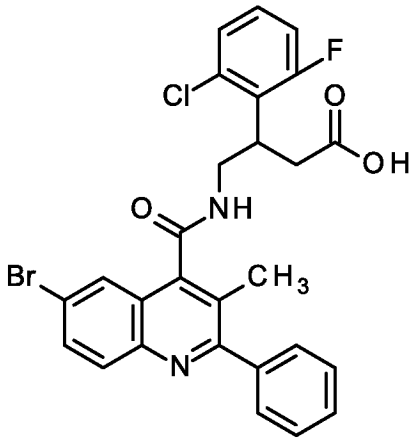
$[\alpha]_D^{20}$ = +30.4°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 552/554 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.687 (13.49), 2.165 (16.00), 2.764 (2.32), 2.804 (2.63), 3.286 (2.32), 3.327 (2.05), 4.002 (0.44), 4.017 (0.51), 4.035 (0.80), 4.050 (0.75), 4.112 (0.80), 4.126 (0.85), 4.145 (0.53), 4.160 (0.46), 7.287 (1.94), 7.299 (2.01), 7.307 (2.08), 7.319 (2.11), 7.492 (1.19), 7.506 (3.59), 7.512 (2.74), 7.525 (5.63), 7.537 (7.08), 7.556 (1.33), 7.710 (3.50), 7.715 (3.73), 7.831 (2.13), 7.834 (2.36), 7.841 (1.75), 7.847 (1.73), 7.850 (2.26), 7.854 (2.20), 7.864 (2.53), 7.869 (2.38), 7.935 (4.31), 7.957 (2.71), 8.460 (2.10), 8.464 (2.24), 8.472 (2.13), 8.475 (2.11), 8.681 (0.95), 8.696 (1.97), 8.711 (0.92).

Пример 87

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутаноата (110 мг, 180 мкмоль, Пример 188A) в дихлорметане (2.9 мл) добавили TFA (1.4 мл, 21 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Получили 48 мг (94% чистоты, 45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (45 мг) растворили в смеси из 2 мЛ изопропанола и 1 мЛ гептана и разделили на энантиомеры посредством

препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 88 и 89) [колонка: YMC Chiralart Amylose SA, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 30 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 35 °C; ввод проб: 1.0 мл; элюент: 50% гептана / 50% изопропанола + 0.2% уксусной кислоты; изократический, продолжительность действия 15 мин].

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.90 мин; MS (ESIpos): m/z = 555/557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.005 (0.97), 2.143 (1.80), 2.614 (0.67), 2.642 (0.71), 2.735 (1.39), 2.747 (1.46), 2.760 (1.05), 2.772 (0.93), 3.715 (1.03), 4.092 (1.28), 7.179 (1.36), 7.189 (1.47), 7.203 (1.20), 7.302 (3.61), 7.476 (0.76), 7.479 (0.91), 7.481 (1.01), 7.484 (1.22), 7.490 (3.37), 7.492 (2.50), 7.496 (3.56), 7.501 (4.86), 7.505 (5.03), 7.506 (5.19), 7.507 (4.18), 7.510 (3.15), 7.515 (3.89), 7.519 (12.20), 7.528 (13.47), 7.530 (16.00), 7.537 (2.27), 7.541 (2.72), 7.545 (1.44), 7.839 (3.12), 7.843 (2.91), 7.854 (4.11), 7.858 (3.81), 7.927 (1.63), 7.930 (8.57), 7.945 (6.15), 9.021 (2.03).

Пример 88

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутановая кислота *(энантиомер 1)*

Метод A:

При описанном в Примере 87 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера. Получили 17 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.91 мин; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.47), 0.008 (3.66), 2.154 (5.55), 2.709 (0.71), 2.749 (1.00), 2.799 (1.62), 2.814 (1.64), 2.835 (0.89), 3.314 (3.08), 3.747 (1.19), 3.873 (0.79), 4.109 (1.36), 7.175 (1.30), 7.187 (1.80), 7.199 (1.84), 7.209 (1.55), 7.227 (1.49), 7.318 (5.52), 7.476 (0.85), 7.488 (1.94), 7.491 (2.00), 7.501 (6.32), 7.509 (5.74), 7.521 (16.00), 7.526 (15.04), 7.530 (11.76), 7.534 (9.53), 7.537 (7.36), 7.546 (2.01), 7.837 (3.01), 7.842 (2.69), 7.860 (4.62), 7.865 (4.27), 7.931 (8.32), 7.953 (5.14), 8.940 (1.44), 8.955 (2.61), 8.968 (1.41).

Метод B:

К раствору из (-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутаноата (1.83 г, 2.99 ммоль, Пример 189A) в дихлорметане (15 мл) добавили TFA (5.1 мл, 66 ммоль), и смесь оставили на 4 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле (9 мл) и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 1.55 г (100% чистоты, ее-значение 99%, 93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -40.1°, 589 нм, c = 0.48 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 555/557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (4.94), 0.008 (2.48), 2.073 (0.51), 2.153 (5.66), 2.327 (0.54), 2.366 (0.42), 2.523 (2.16), 2.669 (0.60), 2.709 (0.68), 2.774 (1.05), 2.804 (2.40), 2.820 (2.36), 2.842 (1.06), 2.859 (0.85), 3.532 (0.98), 3.747 (1.25), 3.877 (0.89), 4.094 (1.31), 4.112 (1.61), 7.178 (1.12), 7.189 (1.95), 7.202 (1.90), 7.211 (1.52), 7.229 (1.52), 7.319 (5.49), 7.477 (1.27), 7.488 (2.48), 7.492 (2.57), 7.502 (6.85), 7.510 (6.25), 7.522 (16.00), 7.526 (14.76), 7.534 (8.66), 7.546 (1.78), 7.839 (3.24), 7.844 (2.82), 7.861 (4.86), 7.866 (4.40), 7.931 (8.73), 7.954 (5.30), 8.928 (1.89), 8.943 (3.44), 8.958 (1.69), 12.223 (0.44).

Пример 89

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

Метод A:

При описанном в Примере 87 разделении энантиомеров получили указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера. Получили 16 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.91 мин; MS (ESIpos): m/z = 555/557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.94), 0.008 (3.80), 1.234 (0.72), 2.154 (5.67), 2.523 (1.40), 2.669 (0.59), 2.709 (0.81), 2.805 (1.47), 3.312 (3.14), 3.744 (1.07), 3.877 (0.86), 4.108 (1.32), 7.174 (0.95), 7.186 (1.80), 7.199 (1.82), 7.208 (1.52), 7.226 (1.46), 7.317 (5.76), 7.476 (0.85), 7.487 (1.93), 7.491 (2.01), 7.501 (6.44), 7.509 (5.74),

7.521 (16.00), 7.525 (15.01), 7.529 (11.89), 7.533 (9.55), 7.537 (7.67), 7.545 (2.01), 7.837 (3.09), 7.842 (2.90), 7.859 (4.69), 7.864 (4.64), 7.930 (9.07), 7.952 (5.56), 8.962 (2.38).

Метод B:

К раствору из (+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутаноата (1.79 г, 2.93 ммоль, Пример 190A) в дихлорметане (15 мл) добавили TFA (5.0 мл, 64 ммоль), и смесь оставили на 4 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле (9 мл) и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 1.47 г (100% чистоты, ее-значение 99%, 90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

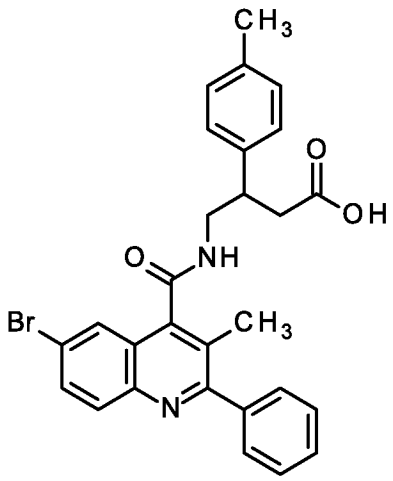
$[\alpha]_D^{20}$ = +38.0°, 589 нм, c = 0.51 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 555/557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.065 (0.41), 2.147 (5.69), 2.319 (0.45), 2.661 (0.44), 2.702 (0.53), 2.753 (0.97), 2.797 (2.33), 2.813 (2.38), 2.836 (1.06), 2.852 (0.86), 3.740 (1.43), 3.869 (0.97), 4.086 (1.28), 4.104 (1.61), 5.746 (0.44), 7.170 (1.01), 7.182 (1.87), 7.194 (1.84), 7.204 (1.52), 7.221 (1.56), 7.312 (5.74), 7.469 (0.80), 7.484 (1.96), 7.495 (6.27), 7.502 (5.58), 7.514 (16.00), 7.518 (15.07), 7.526 (9.10), 7.538 (1.91), 7.831 (3.13), 7.836 (2.84), 7.854 (4.76), 7.859 (4.60), 7.924 (8.90), 7.947 (5.47), 8.921 (1.79), 8.936 (3.47), 8.951 (1.73).

Пример 90

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-метилфенил)бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-метилфенил)бутаноата (110 мг, 192 мкмоль, Пример 191A) в дихлорметане (3.1 мл) добавили TFA (1.5 мл, 19 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Получили 98 мг (98% чистоты, 97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 517/519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.65), 0.008 (1.37), 2.072 (1.21), 2.130 (2.31), 2.259 (16.00), 2.569 (2.41), 2.694 (2.27), 2.708 (2.62), 2.733 (1.79), 2.747 (1.64), 3.354 (1.01), 3.369 (1.50), 3.384 (1.08), 3.588 (1.02), 3.731 (0.99), 3.947 (1.29), 7.115 (5.01), 7.134 (7.42), 7.210 (9.62), 7.230 (6.30), 7.477 (0.60), 7.489 (1.53), 7.492 (1.47), 7.498 (1.78), 7.502 (5.05), 7.511 (4.75), 7.520 (10.92), 7.522 (12.64), 7.527 (11.67), 7.531 (9.46), 7.535 (7.34), 7.539 (5.85), 7.547 (1.72), 7.834 (2.13), 7.839 (2.04), 7.856 (3.30), 7.861 (3.25), 7.929 (7.08), 7.951 (4.47), 8.786 (1.42), 8.800 (2.36), 8.815 (1.44).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (70 мг) растворили в ацетонитриле (2 мл) и этаноле (1 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 91 и 92) [колонка: Daicel Chiralpak IF, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 20 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 23 °C; ввод проб: 0.08 мл; элюент: 70% гептана / 30% этанола + 0.2% TFA; изократический].

Пример 91

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-метилфенил)бутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 90 разделении энантиомеров получили указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера. Получили 35 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +44.9°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 517/519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.134 (2.36), 2.259 (16.00), 2.569 (2.40), 2.694 (2.27), 2.708 (2.65), 2.734 (1.74), 2.748 (1.62), 2.814 (0.62), 3.354 (0.99), 3.369 (1.51), 3.384 (1.07), 3.589 (0.93), 3.684 (0.89), 3.723 (0.74), 7.115 (4.97), 7.135 (7.41), 7.211 (9.48), 7.231 (6.28), 7.490 (1.38), 7.494 (1.39), 7.499 (1.69), 7.503 (4.96), 7.511 (4.48), 7.523 (12.30), 7.528 (11.39), 7.532 (9.50), 7.536 (7.18), 7.540 (5.79), 7.547 (1.75), 7.835 (2.01), 7.840 (1.94), 7.857 (3.21), 7.863 (3.16), 7.930 (6.63), 7.952 (4.20), 8.787 (1.43), 8.802 (2.41), 8.816 (1.48).

Пример 92

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-метилфенил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 90 разделении энантиомеров получили указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера. Получили 32 мг (98% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения.

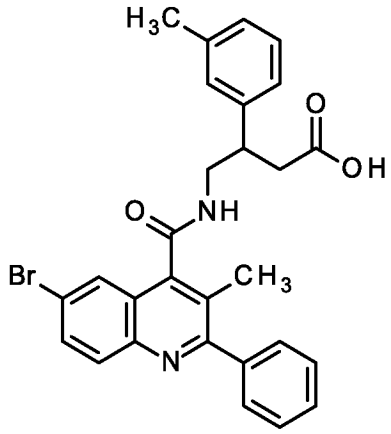
$[\alpha]_D^{20}$ = -39.1°, 589 нм, c = 0.27 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 517/519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.83), 2.132 (2.34), 2.259 (16.00), 2.569 (2.38), 2.694 (2.21), 2.708 (2.59), 2.733 (1.71), 2.747 (1.62), 3.354 (0.97), 3.368 (1.46), 3.383 (1.04), 3.588 (0.93), 3.683 (0.61), 3.723 (0.76), 7.114 (5.04), 7.134 (7.42), 7.210 (9.44), 7.230 (6.18), 7.489 (1.44), 7.493 (1.47), 7.503 (5.14), 7.511 (4.63), 7.523 (12.42), 7.527 (11.59), 7.531 (9.52), 7.535 (7.23), 7.539 (5.67), 7.547 (1.67), 7.835 (2.11), 7.840 (1.98), 7.857 (3.28), 7.862 (3.18), 7.929 (6.98), 7.952 (4.34), 8.787 (1.42), 8.801 (2.34), 8.815 (1.44).

Пример 93

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-метилфенил)бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-метилфенил)бутаноата (100 мг, 174 мкмоль, Пример 192A) в дихлорметане (2.8 мл) добавили TFA (1.3 мл, 17 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Получили 90 мг (98% чистоты, 98% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.94 мин; MS (ESIpos): m/z = 517/519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.53), 0.008 (1.08), 2.073 (0.88), 2.110 (1.56), 2.267 (16.00), 2.572 (1.71), 2.595 (1.70), 2.705 (1.63), 2.719 (1.79), 2.744 (1.20), 2.759 (1.12), 3.356 (0.74), 3.370 (1.19), 3.385 (0.80), 3.393 (0.68), 3.594 (0.83), 3.725 (0.73), 7.025 (1.29), 7.043 (1.52), 7.115 (1.56), 7.138 (4.98), 7.184 (2.01), 7.202 (2.80), 7.221 (1.07), 7.490 (0.94), 7.493 (1.09), 7.503 (3.35), 7.511 (3.25), 7.522 (10.48), 7.525 (9.73), 7.530 (5.87), 7.534 (4.51), 7.537 (3.92), 7.545 (0.98), 7.839 (1.47), 7.844 (1.38), 7.861 (2.28), 7.867 (2.20), 7.932 (4.64), 7.954 (2.89), 8.789 (1.02), 8.804 (1.57), 8.817 (1.00).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (70 мг) растворили в ацетонитриле (1 мл) и этаноле (1 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 94 и 95) [колонка: Daicel Chiralpak IF, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 20 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 23 °C; ввод проб: 0.05 мл; элюент: 70% гептана / 30% этанола + 0.2% TFA; изократический].

Пример 94

4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-метилфенил)бутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 93 разделении энантиомеров получили указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера. Получили 13 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 517/519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.109 (1.50), 2.267 (16.00), 2.572 (1.68), 2.595 (1.66), 2.705 (1.59), 2.719 (1.76), 2.745 (1.18), 2.759 (1.11), 3.355 (0.72), 3.370 (1.16), 3.385 (0.79), 3.594 (0.84), 3.724 (0.77), 7.025 (1.25), 7.043 (1.50), 7.115 (1.50), 7.138 (4.89), 7.184 (2.00), 7.202 (2.79), 7.221 (1.06), 7.489 (0.88), 7.492 (1.04), 7.502 (3.30), 7.510 (3.15), 7.521 (10.42), 7.524 (9.62), 7.529 (5.84), 7.533 (4.56), 7.536 (3.97), 7.544 (1.00), 7.837 (1.50), 7.842 (1.40), 7.860 (2.31), 7.865 (2.25), 7.931 (4.75), 7.953 (2.97), 8.787 (0.98), 8.803 (1.52), 8.816 (1.00).

Пример 95

4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-метилфенил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

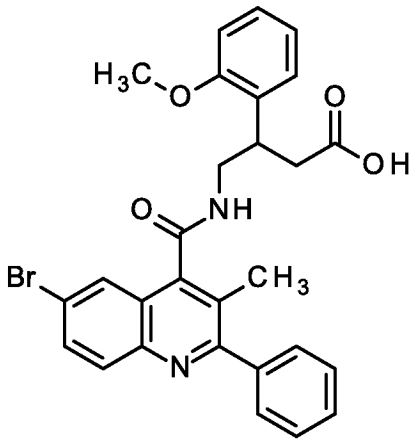
При описанном в Примере 93 разделении энантиомеров получили указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера. Получили 21 мг (98% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 517/519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.109 (1.56), 2.268 (16.00), 2.573 (1.67), 2.596 (1.67), 2.705 (1.58), 2.720 (1.76), 2.745 (1.17), 2.759 (1.11), 3.356 (0.73), 3.371 (1.19), 3.385 (0.81), 3.393 (0.69), 3.581 (0.76), 3.595 (0.86), 3.724 (0.78), 3.741 (0.79), 7.025 (1.28), 7.043 (1.55), 7.115 (1.52), 7.138 (5.00), 7.184 (1.98), 7.202 (2.76), 7.221 (1.06), 7.489 (0.87), 7.492 (1.06), 7.502 (3.29), 7.510 (3.10), 7.521 (10.40), 7.524 (10.04), 7.529 (6.10), 7.533 (4.63), 7.536 (4.10), 7.544 (1.01), 7.837 (1.46), 7.843 (1.38), 7.860 (2.24), 7.865 (2.23), 7.931 (4.71), 7.954 (2.93), 8.788 (1.01), 8.803 (1.56), 8.816 (1.01).

Пример 96

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксифенил)бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксифенил)бутаноата (4.50 г, 7.63 ммоль, Пример 193A) в дихлорметане (52 мл) добавили TFA (12 мл, 150 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат 8:2, Isolera One). Получили 3.71 г (91% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.88 мин; MS (ESIpos): m/z = 533/535 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.157 (1.09), 1.174 (2.15), 1.192 (1.09), 1.229 (0.95), 1.910 (0.47), 1.988 (4.22), 2.136 (10.90), 2.614 (0.49), 2.632 (0.53), 2.654 (4.30), 2.662 (4.68), 2.673 (5.14), 2.677 (5.09), 2.701 (0.49), 3.171 (16.00), 3.632 (0.75), 3.645 (1.57), 3.660 (1.69), 3.676 (1.97), 3.689 (1.60), 3.714 (1.94), 3.732 (2.38), 3.748 (1.77), 3.765 (0.90), 3.785 (1.99), 3.831 (1.42), 3.849 (0.62), 3.965 (1.62), 4.021 (1.00), 4.039 (1.01), 6.896 (2.08), 6.915 (4.52), 6.933 (2.59), 6.975 (4.42), 6.996 (5.33), 7.196 (2.20), 7.215 (3.50), 7.237 (5.11), 7.256 (3.76), 7.476 (0.67), 7.488 (1.83), 7.501 (6.30), 7.509 (5.32), 7.521 (14.60), 7.526 (14.79), 7.687 (2.41), 7.832 (3.07), 7.837 (2.72), 7.854 (4.66), 7.860 (4.45), 7.928 (8.53), 7.950 (5.31), 8.737 (1.87), 8.751 (3.56), 8.765 (1.87).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (705 мг, 100% чистоты, полученное из другого испытания) растворили в смеси из метанола и ацетонитрила (25 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 97 и 98) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.50 мл; элюент: 70% диоксида углерода / 30% изопропанола; изократический].

Пример 97

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксифенил)бутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 96 разделении энантиомеров получили указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера. Получили 269 мг (100% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -16.9°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.87 мин; MS (ESIpos): m/z = 533/535 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.030 (0.91), 1.045 (0.92), 2.132 (4.61), 2.649 (1.95), 2.657 (2.08), 2.668 (2.36), 2.673 (2.28), 3.640 (0.71), 3.654 (0.75), 3.670 (0.90), 3.709 (0.87), 3.727 (1.06), 3.742 (0.78), 3.779 (0.81), 3.800 (16.00), 3.810 (1.41), 6.893 (0.92), 6.912 (1.98), 6.931 (1.13), 6.974 (1.95), 6.995 (2.36), 7.191 (0.90), 7.195 (0.95), 7.214 (1.50), 7.234 (2.59), 7.252 (1.72), 7.256 (1.33), 7.485 (0.82), 7.489 (0.86), 7.498 (2.75), 7.506 (2.38), 7.518 (6.93), 7.523 (6.62), 7.527 (4.73), 7.531 (3.78), 7.535 (2.89), 7.542 (0.83), 7.680 (0.94), 7.828 (1.30), 7.834 (1.13), 7.850 (2.02), 7.856 (1.84), 7.924 (3.70), 7.946 (2.35), 8.732 (0.81), 8.746 (1.51), 8.760 (0.78), 12.043 (1.22).

Пример 98

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксифенил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 96 разделении энантиомеров получили указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера. Получили 253 мг (100 % чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения.

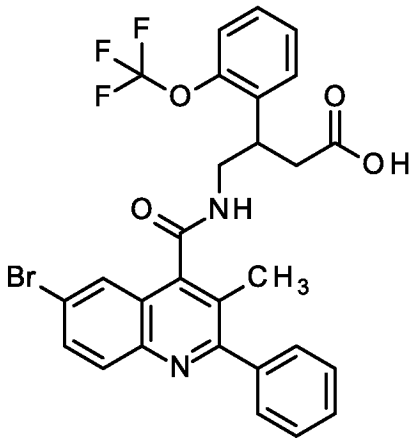
$[\alpha]_D^{20}$ = +18.1°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.87 мин; MS (ESIpos): m/z = 533/535 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.073 (1.06), 2.132 (4.23), 2.648 (1.75), 2.657 (1.88), 2.667 (2.13), 2.673 (2.12), 3.670 (0.82), 3.709 (0.79), 3.727 (0.97), 3.800 (16.00), 6.895 (0.85), 6.912 (1.73), 6.914 (1.83), 6.931 (1.02), 6.933 (1.02), 6.976 (1.80), 6.995 (2.17), 7.191 (0.81), 7.195 (0.95), 7.215 (1.42), 7.234 (2.38), 7.237 (1.73), 7.252 (1.59), 7.256 (1.29), 7.485 (0.72), 7.499 (2.50), 7.507 (2.26), 7.519 (6.59), 7.523 (6.36), 7.527 (4.56), 7.531 (3.65), 7.535 (3.04), 7.543 (0.82), 7.680 (0.87), 7.828 (1.33), 7.834 (1.18), 7.851 (2.04), 7.856 (1.96), 7.924 (3.80), 7.946 (2.41), 8.748 (1.34), 12.046 (0.84).

Пример 99

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметокси)фенил]бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметокси)фенил]бутаноата (350 мг, 98% чистоты, 533 мкмоль, Пример 194A) в дихлорметане (3.8 мл) добавили TFA (820 мкл, 11 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 241 мг (98% чистоты, 75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.06 мин; MS (ESIpos): m/z = 587/589 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.126 (4.63), 2.328 (0.57), 2.585 (1.54), 2.604 (1.66), 2.625 (2.64), 2.643 (2.55), 2.669 (0.52), 2.747 (2.51), 2.762 (2.75), 2.787 (1.77), 2.802 (1.67), 3.643 (1.24), 3.658 (2.05), 3.671 (1.64), 3.808 (4.26), 7.343 (3.31), 7.378

(6.65), 7.387 (5.79), 7.393 (5.65), 7.402 (4.92), 7.477 (0.91), 7.489 (2.29), 7.503 (7.37), 7.510 (6.29), 7.522 (16.00), 7.529 (15.33), 7.589 (3.82), 7.598 (3.69), 7.603 (3.76), 7.612 (3.40), 7.836 (3.22), 7.841 (3.02), 7.858 (4.95), 7.863 (4.80), 7.932 (9.52), 7.955 (5.98), 8.870 (3.68), 8.884 (1.99).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (210 мг) растворили в этаноле (5 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 100 и 101) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 30 °C; ввод проб: 0.15 мл; элюент: 85% гептана / 15% этанол; продолжительность действия 11 мин, изократический]. Позже элюируемый энантиомер еще один раз дополнительно очистили при тех же условиях. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и остаток затем лиофилизировали.

Пример 100

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметокси)фенил]бутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 99 разделении энантиомеров получили указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера. Получили 87 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -20.0°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 587/589 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.23), 0.008 (1.04), 2.125 (4.52), 2.327 (0.45), 2.523 (1.23), 2.585 (1.75), 2.603 (1.88), 2.625 (2.85), 2.643 (2.74), 2.669 (0.49), 2.689 (3.20), 2.731 (3.78), 2.746 (2.66), 2.762 (2.95), 2.786 (1.95), 2.802 (1.83), 2.890 (4.64), 3.642 (1.26), 3.657 (2.09), 3.672 (1.71), 3.695 (0.78), 3.807 (4.36), 7.323 (1.73), 7.332 (2.60), 7.338 (2.78), 7.343 (3.32), 7.347 (2.98), 7.378 (6.83), 7.387 (5.84), 7.393 (5.69), 7.402 (5.04), 7.478 (0.93), 7.489 (2.33), 7.503 (7.47), 7.511 (6.32), 7.522 (16.00), 7.529 (15.26), 7.548 (2.47), 7.589 (3.95), 7.598 (3.72), 7.603 (3.77), 7.612 (3.43), 7.836 (3.30), 7.842 (3.04), 7.859 (5.11), 7.864 (4.91), 7.933 (9.89), 7.955 (6.62), 8.857 (1.92), 8.870 (3.75), 8.884 (1.99).

Пример 101

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметокси)фенил]бутановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 99 разделении энантиомеров получили 82 мг (98% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

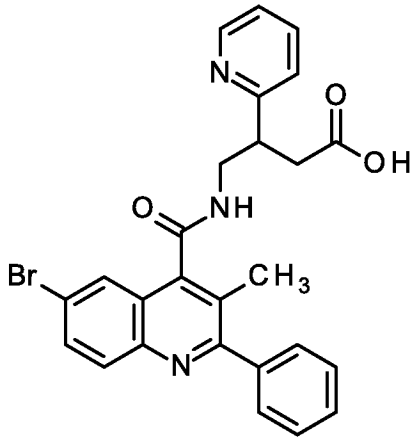
$[\alpha]_D^{20}$ = +22.8°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 587/589 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.25), 0.008 (1.39), 1.161 (0.66), 1.177 (0.65), 1.244 (1.05), 1.259 (1.29), 1.275 (0.74), 2.127 (4.52), 2.328 (0.47), 2.564 (0.42), 2.586 (1.73), 2.604 (1.83), 2.626 (2.78), 2.644 (2.70), 2.670 (0.56), 2.690 (4.00), 2.731 (5.60), 2.748 (2.62), 2.763 (2.89), 2.788 (1.91), 2.803 (1.76), 2.890 (6.54), 3.643 (1.24), 3.659 (2.02), 3.673 (1.64), 7.323 (1.84), 7.339 (2.89), 7.343 (3.48), 7.347 (3.09), 7.379 (6.99), 7.387 (5.95), 7.394 (5.83), 7.402 (5.10), 7.478 (1.00), 7.490 (2.52), 7.504 (7.67), 7.511 (6.72), 7.524 (16.00), 7.530 (15.63), 7.533 (14.30), 7.537 (10.49), 7.541 (8.03), 7.549 (2.55), 7.589 (3.94), 7.599 (3.70), 7.604 (3.78), 7.613 (3.42), 7.837 (3.50), 7.843 (3.23), 7.860 (5.31), 7.865 (5.18), 7.934 (10.61), 7.956 (7.03), 8.872 (3.62), 8.886 (1.92).

Пример 102

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(пиридин-2-ил)бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(пиридин-2-ил)бутаноата (600 мг, 1.07 ммоль, Пример 195A)

в дихлорметане (17 мл) добавили TFA (8.2 мл, 110 ммоль), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Получили 90 мг (428 мг, 98% чистоты, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.80 мин; MS (ESIneg): m/z = 504/506 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.12), 0.008 (1.81), 2.073 (0.81), 2.130 (5.34), 2.812 (0.58), 2.826 (0.71), 2.854 (2.56), 2.870 (3.13), 2.896 (2.33), 2.916 (0.60), 2.938 (0.66), 3.733 (1.84), 3.746 (1.91), 3.759 (0.84), 3.856 (0.67), 3.881 (1.38), 3.895 (1.37), 3.909 (0.97), 7.481 (0.70), 7.493 (1.88), 7.497 (2.00), 7.502 (2.63), 7.506 (6.48), 7.515 (5.92), 7.523 (15.59), 7.525 (16.00), 7.529 (15.81), 7.533 (11.80), 7.537 (7.95), 7.541 (6.53), 7.549 (2.08), 7.554 (1.06), 7.598 (1.98), 7.750 (1.84), 7.845 (3.15), 7.851 (2.83), 7.868 (4.80), 7.873 (4.55), 7.940 (9.37), 7.962 (5.85), 8.140 (1.50), 8.727 (2.88), 8.740 (2.68), 8.896 (1.70), 8.909 (2.72).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (400 мг) растворили в метаноле (33 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 103 и 104) [колонка: Daicel Chiralpak AD, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.50 мл; элюент: 78% диоксида углерода / 22% изопропанола; изократический].

Пример 103

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(пиридин-2-ил)бутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 102 разделении энантиомеров получили указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера. Получили 116 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -26.1°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.80 мин; MS (ESIneg): m/z = 504/506 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.17), 0.008 (1.18), 2.073 (0.99), 2.129 (4.97), 2.524 (1.11), 2.809 (0.67), 2.822 (0.84), 2.851 (2.87), 2.864 (3.16), 2.871 (3.04),

2.893 (2.57), 2.913 (0.72), 2.935 (0.80), 3.185 (2.38), 3.698 (2.11), 3.709 (2.99), 3.730 (1.89), 3.743 (2.02), 3.756 (0.91), 3.878 (1.35), 3.892 (1.30), 3.907 (1.00), 3.928 (0.48), 7.483 (0.61), 7.493 (1.72), 7.496 (1.89), 7.507 (6.03), 7.514 (5.84), 7.525 (16.00), 7.529 (15.78), 7.532 (11.69), 7.536 (7.83), 7.541 (6.61), 7.548 (2.10), 7.590 (1.92), 7.737 (1.76), 7.757 (1.84), 7.846 (3.09), 7.851 (2.89), 7.868 (4.74), 7.873 (4.67), 7.939 (9.18), 7.962 (5.68), 8.131 (1.56), 8.723 (2.98), 8.736 (2.90), 8.892 (1.71), 8.905 (2.63).

Пример 104

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(пиридин-2-ил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 102 разделении энантиомеров получили указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера. Получили 122 мг (98% чистоты, ее-значение 95%) указанного в заголовке соединения.

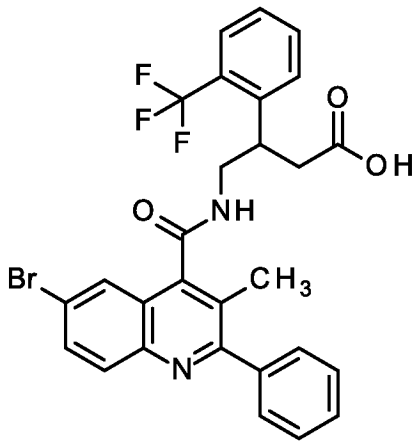
$[\alpha]_D^{20}$ = +23.1°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.80 мин; MS (ESIneg): m/z = 504/506 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.06), 0.008 (1.29), 2.073 (0.85), 2.130 (4.93), 2.329 (0.40), 2.812 (0.71), 2.826 (0.83), 2.855 (2.89), 2.868 (3.23), 2.874 (3.13), 2.896 (2.56), 2.916 (0.72), 2.938 (0.77), 3.713 (3.01), 3.733 (1.91), 3.746 (2.07), 3.759 (0.91), 3.880 (1.32), 3.895 (1.32), 3.909 (0.97), 7.483 (0.78), 7.497 (2.06), 7.507 (6.21), 7.515 (6.03), 7.525 (16.00), 7.529 (15.65), 7.537 (7.59), 7.541 (6.26), 7.599 (1.99), 7.748 (1.90), 7.768 (1.91), 7.846 (3.11), 7.851 (2.82), 7.868 (4.67), 7.874 (4.50), 7.940 (9.06), 7.962 (5.53), 8.143 (1.66), 8.729 (3.09), 8.740 (2.92), 8.895 (1.76), 8.909 (2.62).

Пример 105

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметил)фенил]бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметил)фенил]бутаноата (1.00 г, 1.59 ммоль, Пример 196A) в дихлорметане (15 мл) добавили TFA (2.5 мл, 32 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 845 мг (98% чистоты, 91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 571/573 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.60), 0.008 (2.44), 2.112 (4.45), 2.328 (0.57), 2.606 (1.73), 2.622 (1.84), 2.646 (3.08), 2.662 (3.07), 2.737 (2.87), 2.755 (3.03), 2.777 (1.83), 2.795 (1.75), 3.715 (1.38), 3.787 (1.81), 3.804 (2.48), 3.819 (1.89), 3.898 (1.74), 7.448 (1.64), 7.468 (3.75), 7.487 (4.29), 7.501 (7.41), 7.508 (6.42), 7.520 (16.00), 7.526 (15.35), 7.668 (1.84), 7.686 (3.59), 7.712 (4.92), 7.732 (3.88), 7.776 (3.72), 7.796 (2.64), 7.826 (3.45), 7.832 (3.21), 7.849 (5.09), 7.854 (5.02), 7.926 (9.89), 7.948 (6.33), 8.856 (1.93), 8.871 (3.79), 8.885 (1.87).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.20 (br. s, 1H), 8.87 (t, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.75-7.56 (m, 3H), 7.56-7.44 (m, 6H), 3.93-3.85 (br. m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.75-3.65 (br. m, 1H), 2.76 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.11 (br. s, 3H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (750 мг) растворили в 1:1-смеси из ацетонитрила и метанола (60 мл) и разделили на энантиомеры посредством

препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 106 и 107) [колонка: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 100 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 38 °C; ввод проб: 2.2 мл; элюент: 75% диоксида углерода / 25% этанол; продолжительность действия 15.5 мин, изократический].

Пример 106

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметил)фенил]бутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 105 разделении энантиомеров получили 363 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +31.6°, 589 нм, c = 0.47 г/100 мл, метанол

Затем содержащие этанол остатки удалили путем лиофилизации.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 571/573 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.38), 0.008 (1.00), 1.234 (0.45), 2.113 (4.47), 2.328 (0.49), 2.607 (1.66), 2.623 (1.82), 2.646 (2.93), 2.663 (2.93), 2.710 (0.52), 2.737 (2.83), 2.755 (2.99), 2.777 (1.82), 2.795 (1.69), 3.710 (1.21), 3.786 (1.68), 3.803 (2.20), 3.819 (1.64), 3.883 (1.19), 7.449 (1.73), 7.469 (3.93), 7.487 (4.52), 7.500 (7.72), 7.508 (6.99), 7.520 (16.00), 7.526 (15.16), 7.533 (10.45), 7.545 (2.74), 7.668 (1.89), 7.687 (3.63), 7.713 (4.86), 7.733 (3.86), 7.776 (3.76), 7.796 (2.57), 7.825 (3.46), 7.830 (3.27), 7.847 (5.01), 7.853 (4.91), 7.925 (9.61), 7.948 (6.13), 8.856 (2.04), 8.871 (3.74), 8.885 (1.85), 12.218 (3.06).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.22 (br. s, 1H), 8.87 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.75-7.56 (m, 3H), 7.56-7.43 (m, 6H), 3.95-3.85 (br. m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.75-3.65 (br. m, 1H), 2.76 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.11 (br. s, 3H).

Пример 107

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметил)фенил]бутановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 105 разделении энантиомеров получили 357 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -27.3°, 589 нм, c = 0.46 г/100 мл, метанол

Затем содержащие этанол остатки удалили путем лиофилизации.

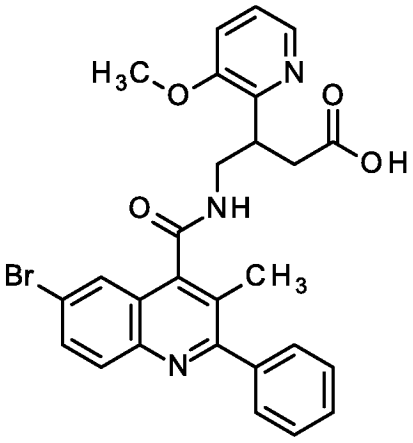
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 571/573 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.67), -0.008 (7.44), 0.008 (5.88), 0.146 (0.72), 1.234 (0.59), 2.113 (4.41), 2.327 (0.78), 2.602 (1.69), 2.618 (1.67), 2.642 (2.92), 2.658 (2.90), 2.669 (1.08), 2.734 (2.79), 2.752 (2.96), 2.774 (1.85), 2.792 (1.75), 3.714 (1.21), 3.783 (1.64), 3.801 (2.17), 3.818 (1.64), 3.881 (1.16), 7.449 (1.66), 7.467 (3.70), 7.486 (4.16), 7.500 (7.27), 7.508 (6.39), 7.520 (16.00), 7.525 (15.08), 7.533 (10.41), 7.545 (2.74), 7.667 (1.78), 7.686 (3.55), 7.712 (4.86), 7.732 (3.84), 7.774 (3.71), 7.794 (2.60), 7.825 (3.38), 7.830 (3.12), 7.847 (5.02), 7.852 (4.86), 7.924 (9.40), 7.947 (6.02), 8.867 (1.72), 8.882 (3.06), 12.220 (0.72).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.22 (br. s, 1H), 8.88 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.76-7.58 (m, 3H), 7.56-7.43 (m, 6H), 3.95-3.85 (br. m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.75-3.64 (br. m, 1H), 2.76 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.11 (br. s, 3H).

Пример 108

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-метоксипиридин-2-ил)бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)-карбонил]амино}-3-(3-метоксипиридин-2-ил)бутаноата (1.70 г, 2.88 ммоль, Пример 197A) в дихлорметане (47 мл) добавили TFA (22 мл, 290 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно

сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Получили 1.28 г (98% чистоты, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.61 мин; MS (ESIpos): m/z = 534/536 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.96), 0.008 (0.66), 2.189 (16.00), 2.607 (1.12), 2.622 (1.19), 2.648 (1.52), 2.662 (1.44), 2.880 (1.29), 2.902 (1.37), 2.921 (1.06), 2.942 (1.03), 3.170 (1.45), 3.342 (0.58), 3.709 (1.46), 3.722 (1.52), 3.957 (0.99), 3.972 (1.05), 3.978 (1.07), 3.994 (0.83), 7.224 (1.46), 7.236 (1.54), 7.245 (1.83), 7.257 (1.81), 7.384 (2.13), 7.403 (1.63), 7.477 (0.46), 7.489 (1.34), 7.504 (3.55), 7.510 (2.87), 7.522 (5.70), 7.536 (6.77), 7.553 (1.24), 7.763 (2.16), 7.836 (1.69), 7.842 (1.42), 7.858 (2.54), 7.864 (2.29), 7.930 (4.36), 7.952 (2.72), 8.116 (2.25), 8.119 (2.29), 8.128 (2.22), 8.130 (2.07), 8.730 (0.98), 8.745 (1.93), 8.760 (0.89), 11.987 (0.59).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (1.20 г) растворили в тепле в 45 мЛ смеси из этанола, гептана и дихлорметана и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 109 и 110) [колонка: YMC Chiralart Amylose SA, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 50 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.60 мл; элюент: 60% гептана / 40% изопропанола; изократический; продолжительность действия 7 мин].

Пример 109

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-метоксипиридин-2-ил)бутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 108 разделении энантиомеров получили 526 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -14.7°, 589 нм, c = 0.50 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 534/536 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.031 (2.09), 1.047 (2.10), 2.191 (16.00), 2.606 (1.02), 2.621 (1.09), 2.647 (1.39), 2.661 (1.35), 2.881 (1.17), 2.903 (1.24), 2.921 (0.95), 2.943 (0.95), 3.709 (1.37), 3.723 (1.44), 3.758 (0.43), 3.958 (0.90), 3.973 (1.01), 3.979

(1.04), 3.995 (0.80), 7.219 (1.72), 7.231 (1.77), 7.240 (2.16), 7.252 (2.17), 7.378 (2.43), 7.397 (1.90), 7.489 (1.26), 7.504 (3.55), 7.510 (2.76), 7.523 (5.77), 7.536 (7.05), 7.554 (1.26), 7.765 (2.40), 7.836 (1.75), 7.841 (1.43), 7.858 (2.63), 7.864 (2.36), 7.930 (4.63), 7.952 (2.85), 8.114 (2.39), 8.117 (2.44), 8.126 (2.44), 8.129 (2.34), 8.142 (1.51), 8.731 (0.91), 8.745 (1.87), 8.760 (0.87).

Пример 110

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3-метоксипиридин-2-ил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 108 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение (90% чистоты, ее-значение 98%).

$[\alpha]_D^{20}$ = +12.3°, 589 нм, c = 0.49 г/100 мл, хлороформ

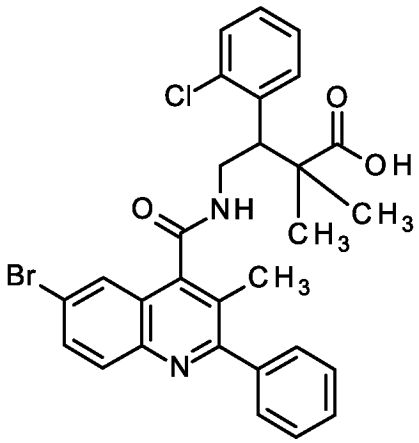
Затем предварительно очищенное указанное в заголовке соединение дважды очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20) и один раз дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge C18, 5 мкм, 100 мм x 30 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.25 мл; элюент: 85% воды / 5% (ацетонитрил/вода 8:2) + 2% раствора аммиака / 5% ацетонитрила → 75% воды / 5% (ацетонитрил/вода 8:2) + 2% раствора аммиака / 20% ацетонитрила; продолжительность действия 5 мин]. Получили 240 мг (98% чистоты) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.84 мин; MS (ESIpos): m/z = 534/536 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.754 (7.46), 2.189 (16.00), 2.577 (1.13), 2.592 (1.16), 2.617 (1.47), 2.632 (1.42), 2.836 (1.15), 2.856 (1.20), 2.876 (0.95), 2.897 (0.95), 3.308 (0.85), 3.711 (1.82), 3.947 (1.03), 3.968 (1.21), 3.983 (0.92), 7.215 (1.70), 7.227 (1.79), 7.236 (2.21), 7.248 (2.22), 7.373 (2.57), 7.393 (1.96), 7.488 (1.23), 7.503 (3.63), 7.509 (2.81), 7.522 (5.99), 7.535 (7.46), 7.552 (1.37), 7.761 (2.46), 7.834 (1.63), 7.839 (1.40), 7.857 (2.52), 7.862 (2.31), 7.928 (4.44), 7.950 (2.72), 8.113 (2.53), 8.123 (2.44), 8.804 (1.24).

Пример 111

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)-2,2-диметилбутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)-2,2-диметилбутаноат (330 мг, 531 мкмоль, Пример 198A) в дихлорметане (10 мл) добавили TFA (5 мл, 64.9 ммоль) добавили и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и дважды последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод: Chromatorex C18, 10 мкм, 125 x 30 мм, ацетонитрил/вода-градиент с 0.01% TFA). Получили 248 мг (99% чистоты, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 7): R_t = 1.45 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.38), 0.008 (2.15), 1.099 (16.00), 1.115 (15.35), 1.919 (0.56), 2.073 (0.42), 2.327 (0.79), 2.366 (0.42), 2.523 (2.16), 2.670 (0.71), 3.661 (1.15), 3.936 (1.92), 4.098 (4.62), 7.270 (1.11), 7.365 (1.10), 7.433 (3.27), 7.453 (3.05), 7.486 (13.79), 7.491 (13.00), 7.504 (3.35), 7.524 (2.60), 7.545 (1.69), 7.798 (1.45), 7.821 (2.24), 7.888 (4.91), 7.911 (2.96), 8.696 (1.97).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.55 (br. s, 1H), 8.75-8.62 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.72-7.18 (m, 10H), 4.14-4.03 (m, 2H, частично скрыт), 3.71-3.62 (m, 1H, частично скрыт), 1.92 (br. s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (212 мг) растворили в 25 мЛ смеси из метанола и ацетонитрила и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 112 и 113) [колонка: Daicel Chiralpak AD SFC, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм;

температура: 40 °C; ввод проб: 1.50 мл; элюент: 70% диоксида углерода / 30% этанол; изократический; продолжительность действия 7 мин].

Пример 112

4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)-2,2-диметилбутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 111 разделении энантиомеров получили 80 мг (99% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.87), 0.008 (3.23), 1.099 (16.00), 1.115 (15.49), 1.937 (0.56), 2.327 (0.54), 2.366 (0.44), 2.523 (1.74), 2.670 (0.55), 2.710 (0.43), 3.663 (0.94), 4.098 (4.16), 7.272 (1.12), 7.366 (1.14), 7.433 (3.29), 7.453 (3.08), 7.485 (14.05), 7.491 (13.77), 7.503 (4.00), 7.515 (1.29), 7.527 (2.52), 7.545 (1.78), 7.797 (1.48), 7.819 (2.29), 7.887 (4.96), 7.909 (3.06), 8.695 (2.05), 12.562 (3.44).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.56 (s, 1H), 8.73-8.64 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.57-7.22 (m, 10H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.71-3.62 (m, 1H), 1.94 (br. s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

Пример 113

4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)-2,2-диметилбутановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 111 разделении энантиомеров получили 81 мг (99% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

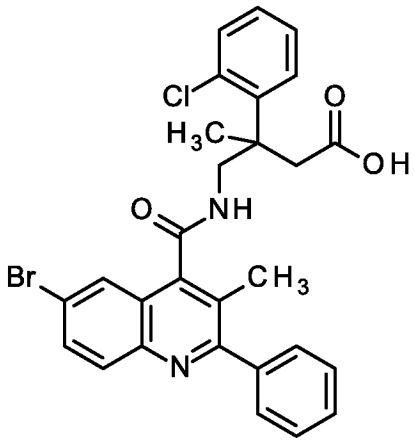
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.88), 0.008 (2.30), 1.099 (16.00), 1.114 (15.33), 1.939 (0.59), 2.073 (0.45), 2.327 (0.48), 2.523 (1.54), 2.670 (0.41), 3.662 (0.94), 4.098 (4.20), 7.271 (1.12), 7.364 (1.11), 7.433 (3.21), 7.455 (2.99), 7.486 (14.01), 7.491 (13.51), 7.503 (4.03), 7.515 (1.35), 7.527 (2.61), 7.546 (1.84), 7.797 (1.44), 7.819 (2.27), 7.823 (2.23), 7.887 (4.73), 7.909 (2.96), 8.698 (1.95), 12.563 (1.12).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.56 (br. s, 1H), 8.76-8.64 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.57-7.21 (m, 10H), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 1H), 1.94 (br. s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

Пример 114

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)-3-метилбутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)-карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)-3-метилбутаноата (1.70 г, 87% чистоты, 2.43 ммоль, Пример 199A) в дихлорметане (17 мл) добавили TFA (3.7 мл, 49 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Получили 1.06 г (98% чистоты, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

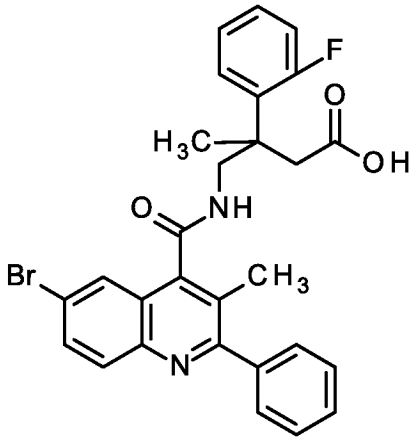
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.06 мин; MS (ESIpos): m/z = 517/519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.48), 0.008 (1.95), 1.546 (0.42), 1.672 (16.00), 2.072 (1.61), 2.112 (1.69), 2.327 (0.51), 2.523 (1.63), 2.669 (0.51), 2.760 (4.48), 2.798 (5.03), 3.342 (3.72), 3.381 (3.37), 3.777 (1.67), 3.790 (1.85), 3.811 (2.05), 3.824 (1.90), 4.342 (1.91), 4.359 (2.08), 4.375 (1.90), 4.392 (1.78), 7.229 (0.83), 7.248 (2.29), 7.267 (2.18), 7.274 (2.24), 7.278 (2.34), 7.293 (2.82), 7.297 (2.96), 7.312 (1.36), 7.392 (2.60), 7.411 (2.11), 7.459 (3.52), 7.463 (3.53), 7.478 (3.27), 7.482 (3.14), 7.500 (5.81), 7.508 (5.01), 7.519 (12.10), 7.526 (11.50), 7.544 (2.31), 7.654 (0.63), 7.831 (2.64), 7.836

(2.49), 7.853 (4.11), 7.859 (4.10), 7.926 (7.99), 7.949 (5.13), 8.624 (1.72), 8.640 (2.91), 8.655 (1.76).

Пример 115

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фторфенил)-3-метилбутановая кислота *(энантиомер 1)*



К раствору из (+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фторфенил)-3-метилбутаноата (80 мг, 135 мкмоль, Пример 201A) в дихлорметане (2 мл) добавили TFA (210 мкл, 2.7 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 69 мг (98% чистоты, ее-значение 100%, 93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +31.5°, 589 нм, c = 0.31 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 535/537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.590 (16.00), 2.076 (1.84), 2.158 (0.55), 2.652 (3.56), 2.677 (4.15), 2.968 (3.73), 2.993 (3.31), 3.668 (1.44), 3.677 (1.57), 3.690 (1.69), 3.699 (1.54), 4.067 (1.93), 4.079 (2.09), 4.089 (1.90), 4.101 (1.75), 7.118 (1.02), 7.140 (2.13), 7.153 (2.82), 7.292 (1.26), 7.350 (1.58), 7.364 (2.78), 7.376 (1.38), 7.486 (0.77), 7.494 (2.62), 7.500 (2.28), 7.505 (4.11), 7.508 (5.56), 7.521 (8.62), 7.533 (10.91), 7.545 (2.64), 7.843 (2.16), 7.847 (2.13), 7.858 (2.94), 7.861 (2.90), 7.936 (5.68), 7.951 (4.15), 8.715 (1.79), 8.726 (3.02), 8.736 (1.77).

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.73 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.59-7.46 (m, 5H), 7.36 (br. t, 1H), 7.29 (br. s, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 4.08 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.08 (br. s, 3H), 1.59 (s, 3H).

Пример 116

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фторфенил)-3-метилбутановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фторфенил)-3-метилбутаноата (80 мг, 135 мкмоль, Пример 202A) в дихлорметане (2 мл) добавили TFA (210 мкл, 2.7 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 60 мг (98% чистоты, ее-значение 100%, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -28.9°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

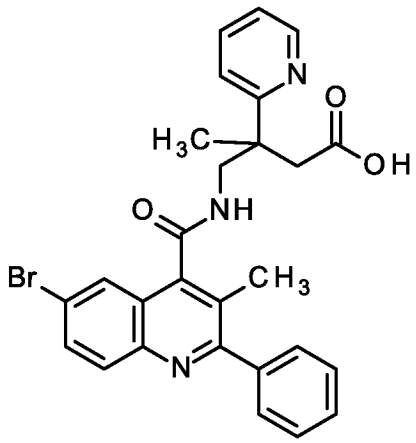
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 535/537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.587 (16.00), 2.076 (0.93), 2.649 (3.54), 2.674 (4.12), 2.965 (3.72), 2.991 (3.30), 3.664 (2.15), 3.673 (2.30), 3.686 (2.47), 3.696 (2.30), 4.063 (1.95), 4.075 (2.10), 4.086 (1.90), 4.097 (1.75), 7.118 (1.05), 7.139 (2.16), 7.152 (2.84), 7.291 (1.29), 7.348 (1.60), 7.361 (2.79), 7.375 (1.39), 7.484 (0.86), 7.491 (2.60), 7.498 (2.40), 7.503 (4.00), 7.506 (5.30), 7.519 (8.77), 7.530 (11.64), 7.542 (2.44), 7.840 (2.20), 7.855 (2.98), 7.932 (5.50), 7.947 (4.00), 8.710 (1.80), 8.720 (3.02), 8.730 (1.73).

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.00 (br. s, 1H), 8.72 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.36 (t, 1H), 7.28 (br. s, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 4.08 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.10 (br. s, 3H), 1.59 (s, 3H).

Пример 117

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-метил-3-(пиридин-2-ил)бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-метил-3-(пиридин-2-ил)бутаноата (900 мг, 1.57 ммоль, Пример 203A) в дихлорметане (20 мл) добавили TFA (2.4 мл, 31 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 585 мг (98% чистоты, 71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.67 мин; MS (ESIpos): m/z = 518/520 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.199 (0.59), 1.210 (0.60), 1.578 (16.00), 1.686 (0.78), 2.077 (2.22), 2.148 (2.50), 2.172 (1.84), 2.503 (14.98), 2.735 (2.77), 2.762 (3.14), 3.099 (2.31), 3.125 (2.03), 3.765 (1.15), 3.774 (1.28), 3.787 (1.47), 3.797 (1.32), 3.973 (1.15), 3.984 (1.24), 3.995 (1.04), 4.006 (0.93), 7.439 (1.01), 7.487 (0.64), 7.498 (2.33), 7.509 (3.62), 7.512 (4.88), 7.525 (6.71), 7.539 (3.97), 7.543 (7.16), 7.555 (3.07), 7.689 (1.32), 7.701 (1.35), 7.850 (2.35), 7.854 (2.27), 7.865 (3.07), 7.869 (2.96), 7.945 (5.52), 7.960 (4.20), 7.988 (0.95), 7.994 (0.98), 8.007 (0.53), 8.642 (1.83), 8.649 (1.81), 8.753 (1.14), 8.763 (2.10), 8.773 (1.14).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (530 мг) растворили в метаноле (30 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 118 и 119) [колонка: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 50 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.40 мл;

элюент: 78% диоксида углерода / 22% изопропанола; изократический; продолжительность действия 17 мин].

Пример 118

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-метил-3-(пиридин-2-ил)бутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 117 разделении энантиомеров получили 202 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +17.8°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.68 мин; MS (ESIpos): m/z = 518/520 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.63), 0.008 (1.38), 1.030 (2.31), 1.045 (2.33), 1.544 (16.00), 2.170 (15.68), 2.518 (1.12), 2.523 (0.86), 2.672 (3.09), 2.711 (3.64), 3.000 (3.08), 3.039 (2.56), 3.473 (1.48), 3.782 (0.75), 3.797 (0.79), 3.816 (1.38), 3.830 (1.29), 3.873 (1.33), 3.888 (1.41), 3.906 (0.76), 3.921 (0.68), 7.208 (1.60), 7.210 (1.67), 7.220 (1.73), 7.222 (1.90), 7.226 (1.95), 7.228 (1.80), 7.238 (1.78), 7.241 (1.76), 7.477 (0.66), 7.486 (3.63), 7.488 (3.36), 7.499 (3.31), 7.504 (7.89), 7.517 (2.42), 7.522 (6.46), 7.539 (8.25), 7.543 (6.47), 7.548 (3.28), 7.552 (1.58), 7.558 (1.91), 7.564 (1.21), 7.701 (2.51), 7.732 (1.65), 7.736 (1.73), 7.751 (2.38), 7.756 (2.43), 7.771 (1.29), 7.775 (1.27), 7.835 (2.24), 7.841 (1.98), 7.858 (3.38), 7.863 (3.19), 7.934 (5.82), 7.956 (3.76), 8.527 (2.15), 8.529 (2.21), 8.539 (2.09), 8.541 (1.95), 8.628 (1.11), 8.644 (2.31), 8.659 (1.18), 11.953 (4.48).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11.95 (s, 1H), 8.64 (t, 1H), 8.53 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.75 (td, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57-7.46 (m, 6H), 7.22 (ddd, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.02 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

Пример 119

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-метил-3-(пиридин-2-ил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 117 разделении энантиомеров получили 72 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

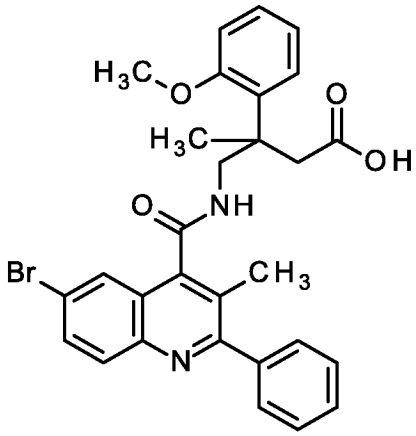
$[\alpha]_D^{20}$ = -22.1°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.68 мин; MS (ESIpos): m/z = 518/520 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.49), 0.008 (1.29), 1.542 (16.00), 2.171 (15.95), 2.523 (0.88), 2.673 (3.04), 2.712 (3.53), 2.995 (2.98), 3.034 (2.44), 3.786 (0.63), 3.801 (0.73), 3.819 (1.36), 3.834 (1.26), 3.870 (1.31), 3.885 (1.39), 3.903 (0.71), 3.918 (0.62), 7.209 (1.73), 7.221 (1.94), 7.226 (1.93), 7.238 (1.79), 7.485 (3.48), 7.504 (8.08), 7.522 (6.48), 7.539 (8.24), 7.542 (6.57), 7.548 (3.23), 7.558 (1.89), 7.702 (2.74), 7.731 (1.63), 7.735 (1.67), 7.750 (2.44), 7.755 (2.43), 7.770 (1.25), 7.774 (1.23), 7.835 (2.26), 7.840 (2.01), 7.857 (3.39), 7.863 (3.19), 7.934 (6.13), 7.956 (3.87), 8.530 (2.34), 8.539 (2.30), 8.672 (1.37), 11.958 (0.90).

Пример 120

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксифенил)-3-метилбутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)-карбонил]амино}-3-(2-метоксифенил)-3-метилбутаноата (100 мг, 98% чистоты, 162 мкмоль, Пример 204A) в дихлорметане (1.2 мл) добавили TFA (250 мкл, 3.2 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Получили 84 мг (98% чистоты, 92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 547/549 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.572 (13.20), 2.072 (2.90), 2.655 (3.43), 2.691 (3.96), 3.072 (3.56), 3.109 (3.10), 3.691 (1.52), 3.704 (1.64), 3.723 (1.81), 3.737 (1.66), 4.205 (1.34), 4.223 (1.47), 4.238 (1.34), 4.255 (1.22), 6.868 (1.38), 6.887 (2.95), 6.905 (1.69), 6.977 (2.51), 6.998 (3.00), 7.188 (1.45), 7.208 (2.41), 7.220 (3.81), 7.239 (3.02), 7.475 (0.44), 7.486 (1.36), 7.497 (4.27), 7.505 (4.46), 7.516 (16.00), 7.660 (0.69), 7.825 (2.17), 7.831 (2.05), 7.848 (3.41), 7.853 (3.40), 7.919 (6.21), 7.941 (3.90), 8.480 (1.38), 8.496 (2.48), 8.511 (1.39).

Пример 121

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксифенил)-3-метилбутановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксифенил)-3-метилбутаноата (650 мг, 1.08 ммоль, Пример 205A) в дихлорметане (16 мл) добавили TFA (1.7 мл, 22 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 398 мг (98% чистоты, ее-значение 95%, 66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +30.0°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 547/549 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.51), 1.254 (0.43), 1.577 (16.00), 2.071 (4.33), 2.080 (1.58), 2.664 (4.50), 2.693 (5.04), 3.080 (4.33), 3.109 (3.90), 3.702 (1.89), 3.712 (2.07), 3.728 (2.22), 3.739 (1.98), 4.215 (1.45), 4.229 (1.60), 4.241 (1.51), 4.255 (1.33), 6.874 (1.58), 6.889 (3.28), 6.904 (1.84), 6.980 (2.73), 6.996 (3.14), 7.192 (1.44), 7.207 (2.39), 7.226 (4.53), 7.229 (3.80), 7.241 (3.60), 7.244 (3.13), 7.477 (0.76), 7.486 (1.89), 7.488 (1.64), 7.491 (1.52), 7.498 (5.02), 7.503 (4.86), 7.515 (11.97), 7.520 (11.66), 7.525 (10.63), 7.536 (2.01), 7.674 (0.59), 7.828 (3.01), 7.833 (2.86), 7.846 (4.20), 7.851 (4.18), 7.923 (8.09), 7.941 (5.60), 8.487 (1.74), 8.499 (2.97), 8.512 (1.75).

Пример 122

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксифенил)-3-метилбутановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксифенил)-3-метилбутаноата (650 мг, 1.08 ммоль, Пример 206A) в дихлорметане (16 мл) добавили TFA (1.7 мл, 22 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 468 мг (98% чистоты, ее-значение 99%, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

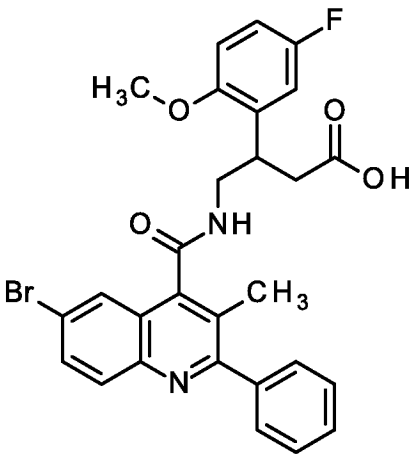
$[\alpha]_D^{20}$ = -35.6°, 589 нм, c = 0.43 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 547/549 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.57), 1.575 (16.00), 2.071 (3.31), 2.663 (4.52), 2.692 (5.04), 3.079 (4.34), 3.108 (3.90), 3.700 (1.92), 3.711 (2.10), 3.726 (2.23), 3.737 (1.99), 4.213 (1.45), 4.227 (1.59), 4.239 (1.47), 4.253 (1.30), 6.873 (1.60), 6.888 (3.29), 6.903 (1.83), 6.979 (2.75), 6.995 (3.13), 7.191 (1.48), 7.206 (2.42), 7.225 (4.71), 7.228 (3.78), 7.241 (3.64), 7.243 (3.02), 7.471 (0.43), 7.476 (0.86), 7.485 (1.99), 7.487 (1.72), 7.490 (1.60), 7.497 (4.92), 7.502 (4.85), 7.514 (12.36), 7.519 (11.80), 7.524 (10.39), 7.535 (1.82), 7.673 (0.57), 7.827 (3.06), 7.831 (2.83), 7.845 (4.22), 7.849 (4.10), 7.921 (8.11), 7.939 (5.57), 8.485 (1.76), 8.497 (2.96), 8.510 (1.72).

Пример 123

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)бутаноата (100 мг, 165 мкмоль, Пример 207A) в дихлорметане (1.5 мл) добавили TFA (250 мкл, 3.3 ммоль), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Получили 85 мг (98% чистоты, 92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.91), 2.073 (0.62), 2.130 (10.47), 2.328 (0.42), 2.598 (0.87), 2.616 (0.89), 2.637 (3.99), 2.655 (6.87), 2.669 (4.44), 2.693 (0.99), 2.710 (1.01), 3.629 (0.89), 3.641 (1.93), 3.654 (1.67), 3.671 (2.33), 3.684 (1.55), 3.716 (0.77), 3.735 (1.75), 3.753 (2.34), 3.802 (2.87), 3.817 (1.90), 3.833 (1.57), 3.853 (0.85), 4.528 (0.50), 6.972 (1.13), 6.985 (1.67), 6.995 (5.05), 7.008 (6.28), 7.024 (2.40), 7.031 (2.66), 7.046 (0.67), 7.053 (0.86), 7.088 (2.87), 7.094 (2.60), 7.112 (2.95), 7.119 (2.50), 7.309 (0.53), 7.479 (0.71), 7.491 (1.84), 7.494 (1.88), 7.504 (6.38), 7.511 (5.58), 7.523 (16.00), 7.528 (15.38), 7.536 (9.41), 7.638 (1.59), 7.835 (3.16), 7.840 (2.92), 7.857 (4.89), 7.862 (4.72), 7.931 (8.83), 7.953 (5.66), 8.760 (1.91), 8.774 (3.65), 8.788 (1.89).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.77 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.10 (dd, 1H), 7.07-6.95 (m, 2H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.13 (br. s, 3H).

Пример 124

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)бутановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)бутаноата (165 мг, 98% чистоты, 266 мкмоль, Пример 209A) в дихлорметане (1.9 мл) добавили TFA (410 мкл, 5.3 ммоль), и смесь перемешивали 7 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 134 мг (98% чистоты, 90% теор. вых., ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +17.7°, 589 нм, c = 0.42 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.89 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.86), 2.073 (0.59), 2.129 (10.14), 2.327 (0.46), 2.519 (2.04), 2.524 (1.96), 2.597 (0.90), 2.615 (1.03), 2.636 (4.25), 2.654 (6.89), 2.669 (4.26), 2.692 (0.91), 2.709 (0.99), 3.628 (1.02), 3.640 (2.04), 3.653 (1.75), 3.670 (2.36), 3.684 (1.54), 3.716 (0.91), 3.734 (2.04), 3.752 (2.78), 3.801 (2.61), 3.816 (1.75), 3.833 (1.43), 3.853 (0.73), 6.972 (1.39), 6.985 (2.06), 6.995 (5.39), 7.008 (6.23), 7.023 (2.42), 7.031 (2.57), 7.046 (0.70), 7.053 (0.91), 7.087 (3.04), 7.094 (2.61), 7.111 (3.00), 7.118 (2.42), 7.478 (1.26), 7.489 (2.54), 7.493 (2.59), 7.503 (7.04), 7.511 (6.33), 7.522 (16.00), 7.527 (14.82), 7.535 (8.46), 7.539 (6.67), 7.547 (1.77), 7.638 (1.44), 7.833 (3.28), 7.838 (2.91), 7.856 (4.92), 7.861 (4.52), 7.930 (8.60), 7.952 (5.46), 8.757 (2.10), 8.772 (3.68), 8.785 (1.80).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.77 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.57-7.44 (m, 5H), 7.10 (dd, 1H), 7.07-6.93 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (td, 1H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.13 (br. s, 3H).

Пример 125

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)бутаноата (160 мг, 98% чистоты, 258 мкмоль, Пример 208A) в дихлорметане (1.8 мл) добавили TFA (400 мкл, 5.2 ммоль), и смесь перемешивали 5 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 116 мг (98% чистоты, 80% теор. вых., ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -17.5°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.90 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

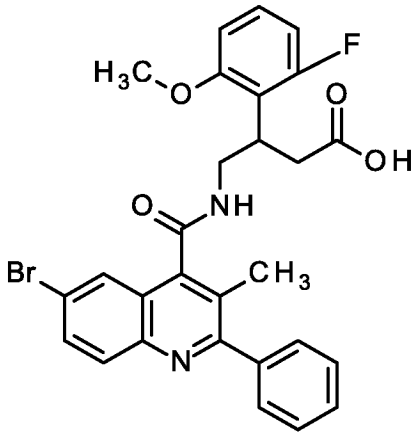
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.05), 0.008 (0.98), 2.130 (10.36), 2.523 (1.05), 2.598 (0.88), 2.616 (0.89), 2.637 (4.20), 2.655 (7.04), 2.669 (4.51), 2.693 (1.03), 2.709 (1.06), 3.629 (0.86), 3.641 (1.97), 3.654 (1.64), 3.658 (1.64), 3.671 (2.35), 3.685 (1.54), 3.716 (0.68), 3.735 (1.69), 3.753 (2.26), 3.768 (2.21), 3.802 (2.78), 3.817 (1.83), 3.822 (1.40), 3.833 (1.51), 3.853 (0.80), 6.972 (1.20), 6.985 (1.79), 6.995 (5.46),

7.008 (6.55), 7.023 (2.45), 7.031 (2.75), 7.046 (0.67), 7.053 (0.91), 7.088 (3.00), 7.095 (2.67), 7.112 (3.09), 7.119 (2.62), 7.477 (0.74), 7.489 (1.89), 7.492 (1.85), 7.502 (6.44), 7.511 (5.82), 7.522 (16.00), 7.527 (15.40), 7.531 (12.19), 7.535 (9.42), 7.539 (7.62), 7.547 (2.13), 7.637 (1.48), 7.833 (3.40), 7.838 (3.11), 7.855 (5.24), 7.860 (5.04), 7.930 (9.35), 7.952 (6.05), 8.758 (1.97), 8.772 (3.76), 8.786 (1.91).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.77 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.10 (dd, 1H), 7.06-6.95 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.13 (br. s, 3H).

Пример 126

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)бутаноата (60 мг, 98.8 мкмоль, Пример 210A) в дихлорметане (3.0 мл) добавили TFA (610 мкл, 7.9 ммоль), и смесь оставили на 2.5 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Получили 45 мг (100% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.88 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.41), 1.234 (0.69), 2.073 (0.73), 2.148 (5.32), 2.518 (0.50), 2.725 (5.08), 2.728 (5.40), 2.741 (7.14), 2.759 (0.52), 3.686 (1.01), 3.698 (1.78), 3.711 (2.24), 3.723 (2.60), 3.735 (1.48), 3.793 (1.56), 3.802 (3.24), 3.836 (1.69), 3.849 (1.18), 3.944 (0.75), 3.959 (1.78), 3.974 (2.07), 3.989 (1.39), 4.005 (0.54),

6.736 (2.56), 6.754 (3.94), 6.772 (2.67), 6.834 (4.16), 6.851 (4.48), 7.201 (0.98), 7.217 (2.10), 7.231 (2.01), 7.247 (0.83), 7.473 (0.54), 7.476 (0.65), 7.481 (1.15), 7.490 (2.67), 7.492 (2.31), 7.495 (2.26), 7.502 (5.32), 7.504 (5.21), 7.507 (6.24), 7.520 (14.64), 7.526 (16.00), 7.531 (15.46), 7.542 (2.48), 7.683 (0.53), 7.837 (3.88), 7.842 (3.49), 7.855 (5.39), 7.860 (5.01), 7.929 (10.24), 7.947 (6.90), 8.818 (2.17), 8.830 (4.08), 8.842 (2.08).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.05 (br. s, 1H), 8.83 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.55-7.46 (m, 5H), 7.27-7.17 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.15 (br. s, 3H).

Пример 127

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)бутановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)бутаноата (160 мг, 263 мкмоль, Пример 211A) в дихлорметане (8.0 мл) добавили TFA (1.6 мл, 21 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Получили 138 мг (100% чистоты, 95% теор. вых., ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +45.6°, 546 нм, c = 0.39 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.89 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.144 (5.94), 2.305 (0.40), 2.721 (5.05), 2.739 (6.25), 3.635 (1.06), 3.674 (1.38), 3.689 (1.90), 3.706 (2.26), 3.722 (2.51), 3.736 (1.55), 3.782 (1.28), 3.853 (0.99), 3.932 (0.61), 3.951 (1.44), 3.970 (1.71), 3.988 (1.13), 6.730 (1.94), 6.752 (3.05), 6.775 (2.11), 6.832 (3.38), 6.853 (3.76), 7.195 (0.82), 7.215 (1.83), 7.233 (1.81), 7.253 (0.71), 7.477 (0.57), 7.491 (1.63), 7.500 (4.91), 7.508 (4.59), 7.520 (16.00), 7.532 (7.41), 7.701 (0.51), 7.834 (2.47), 7.839 (2.22), 7.857 (3.87), 7.862 (3.65), 7.926 (6.94), 7.949 (4.31), 8.811 (1.60), 8.826 (3.15), 8.841 (1.57).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.04 (br. s, 1H), 8.83 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.70 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.22 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.87-3.65 (m, 2H), 2.73 (d, 2H), 2.14 (br. s, 3H).

Пример 128

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)бутаноата (180 мг, 296 мкмоль, Пример 212A) в дихлорметане (9.0 мл) добавили TFA (1.8 мл, 24 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Получили 163 мг (100% чистоты, 100% теор. вых., ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -39.2°, 546 нм, c = 0.39 г/100 мл, метанол

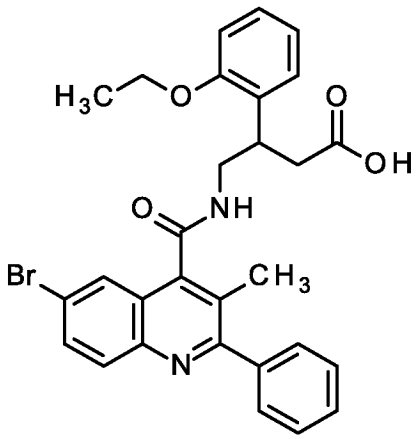
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.89 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.144 (3.40), 2.720 (2.86), 2.739 (3.55), 3.674 (0.45), 3.689 (0.80), 3.706 (1.06), 3.722 (1.25), 3.736 (0.74), 3.781 (0.70), 3.801 (1.84), 3.818 (16.00), 3.853 (0.64), 3.932 (0.53), 3.950 (1.04), 3.969 (1.21), 3.988 (0.90), 4.007 (0.49), 6.730 (1.10), 6.752 (1.70), 6.775 (1.18), 6.832 (1.88), 6.853 (2.09), 7.195 (0.50), 7.215 (1.10), 7.234 (1.13), 7.253 (0.48), 7.491 (0.90), 7.501 (2.80), 7.509 (2.56), 7.521 (9.47), 7.835 (1.37), 7.840 (1.20), 7.858 (2.18), 7.863 (2.00), 7.927 (3.94), 7.949 (2.44), 8.812 (0.91), 8.827 (1.79), 8.841 (0.89).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.12 (br. s, 1H), 8.83 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.57-7.46 (m, 5H), 7.22 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.87-3.66 (m, 2H), 2.73 (d, 2H), 2.14 (br. s, 3H).

Пример 129

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-этоксифенил)бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-этоксифенил)бутаноата (40 мг, 98% чистоты, 64.9 мкмоль, Пример 213A) в дихлорметане (460 мкл) добавили TFA (100 мкл, 1.3 ммоль), и смесь перемешивали 3 дня при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 32 мг (98% чистоты, 88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 547/549 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.15), 0.008 (1.15), 1.357 (7.81), 1.374 (16.00), 1.392 (7.54), 2.131 (7.94), 2.327 (0.46), 2.366 (0.53), 2.523 (2.32), 2.681 (6.13), 2.699 (6.24), 3.612 (0.81), 3.626 (1.44), 3.641 (1.57), 3.658 (1.87), 3.669 (2.00), 3.682 (1.94), 3.700 (2.04), 3.716 (1.35), 3.733 (0.46), 3.838 (1.13), 3.856 (1.63), 3.869 (1.52), 3.885 (1.39), 3.902 (0.63), 4.000 (0.43), 4.017 (1.07), 4.024 (1.46), 4.035 (1.99), 4.041 (3.68), 4.050 (3.25), 4.058 (3.67), 4.068 (2.95), 4.075 (1.71), 4.085 (1.07), 4.584 (0.53), 6.870 (1.82), 6.889 (3.70), 6.906 (2.12), 6.955 (3.54), 6.975 (4.16), 7.166 (1.80), 7.169 (2.03), 7.188 (2.95), 7.209 (4.78), 7.228 (3.16), 7.476 (0.97), 7.488 (1.95), 7.491 (2.08), 7.501 (5.51), 7.509 (5.16), 7.521 (13.33), 7.525 (12.65), 7.529 (9.54), 7.533 (7.34), 7.537 (5.94), 7.544 (1.76), 7.696 (1.94), 7.832 (2.65), 7.838 (2.40), 7.855 (3.99), 7.860 (3.78), 7.928 (7.02), 7.950 (4.45), 8.731 (1.63), 8.745 (2.66), 8.759 (1.55).

Пример 130

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-этоксифенил)бутановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-этоксифенил)бутаноата (60 мг, 98% чистоты, 97.4 мкмоль, Пример 214A) в дихлорметане (690 мкл) добавили TFA (150 мкл, 1.9 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем снова прибавили TFA (150 мкл, 1.9 ммоль), и смесь перемешивали дополнительные 4 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 51 мг (98% чистоты, 94% теор. вых., ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -14.2°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 547/549 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.357 (7.63), 1.374 (16.00), 1.391 (7.66), 2.131 (8.54), 2.328 (0.54), 2.681 (6.29), 2.699 (6.56), 3.613 (0.64), 3.627 (1.35), 3.641 (1.48), 3.658 (1.79), 3.669 (2.00), 3.682 (1.92), 3.700 (2.09), 3.716 (1.39), 3.734 (0.44), 3.838 (1.12), 3.856 (1.61), 3.869 (1.48), 3.886 (1.40), 3.902 (0.57), 4.024 (1.19), 4.041 (3.49), 4.050 (3.11), 4.058 (3.57), 4.067 (2.94), 4.085 (1.01), 6.869 (1.84), 6.888 (4.01), 6.906 (2.25), 6.955 (3.76), 6.975 (4.49), 7.169 (1.94), 7.188 (3.05), 7.209 (4.91), 7.228 (3.30), 7.477 (0.56), 7.492 (1.58), 7.502 (5.44), 7.509 (4.75), 7.521 (13.88), 7.525 (13.53), 7.533 (7.90), 7.696 (2.14), 7.834 (2.65), 7.839 (2.42), 7.856 (4.12), 7.861 (3.96), 7.928 (7.59), 7.951 (4.75), 8.732 (1.55), 8.746 (2.79), 8.760 (1.62).

Пример 131

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-этоксифенил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-этоксифенил)бутаноата (50 мг, 98% чистоты, 81.2 мкмоль, Пример 215A) в дихлорметане (580 мкл) добавили TFA (130 мкл, 1.6 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем снова TFA (150 мкл, 1.9 ммоль) прибавили, и смесь перемешивали дополнительные 4 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 43 мг (100% чистоты, 97% теор. вых., ее-значение 96%) указанного в заголовке соединения.

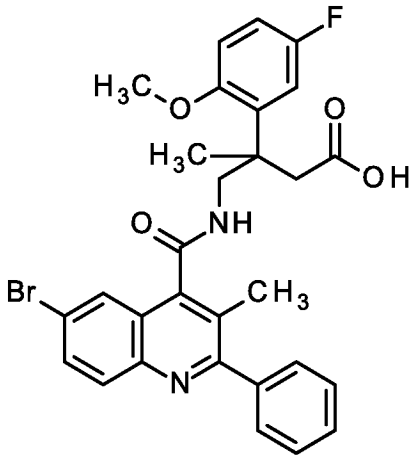
$[\alpha]_D^{20}$ = +15.0°, 546 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 547/549 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.19), 1.357 (7.49), 1.374 (16.00), 1.392 (7.67), 2.132 (7.97), 2.524 (1.23), 2.682 (6.05), 2.699 (6.38), 3.613 (0.64), 3.627 (1.28), 3.641 (1.40), 3.659 (1.71), 3.669 (1.87), 3.683 (1.84), 3.700 (2.00), 3.716 (1.30), 3.734 (0.42), 3.838 (0.99), 3.856 (1.53), 3.870 (1.44), 3.886 (1.34), 3.903 (0.56), 4.018 (0.73), 4.024 (1.13), 4.035 (1.63), 4.042 (3.43), 4.051 (3.00), 4.059 (3.54), 4.068 (2.85), 4.075 (1.64), 4.085 (0.97), 6.870 (1.76), 6.889 (3.86), 6.907 (2.19), 6.956 (3.66), 6.976 (4.33), 7.170 (1.87), 7.189 (2.88), 7.209 (4.73), 7.228 (3.18), 7.477 (0.46), 7.492 (1.38), 7.502 (4.96), 7.510 (4.35), 7.522 (12.96), 7.526 (12.44), 7.534 (7.29), 7.537 (6.06), 7.545 (1.75), 7.697 (1.92), 7.834 (2.42), 7.839 (2.25), 7.856 (3.82), 7.861 (3.77), 7.929 (7.09), 7.951 (4.49), 8.733 (1.45), 8.747 (2.65), 8.760 (1.58).

Пример 132

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноата (80 мг, 98% чистоты, 126 мкмоль, Пример 216A) в дихлорметане (890 мкл) добавили TFA (190 мкл, 2.5 ммоль), и смесь перемешивали 3 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 63 мг (98% чистоты, 87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.545 (16.00), 2.072 (1.45), 2.630 (4.20), 2.660 (4.55), 3.118 (3.18), 3.148 (2.85), 3.645 (1.16), 3.662 (1.21), 3.787 (0.43), 3.991 (0.88), 4.262 (1.15), 6.980 (2.89), 6.985 (3.88), 7.001 (4.11), 7.006 (5.59), 7.025 (1.87), 7.480 (0.98), 7.489 (2.17), 7.502 (4.86), 7.506 (5.01), 7.519 (11.64), 7.525 (10.85), 7.529 (10.71), 7.832 (2.53), 7.836 (2.44), 7.850 (3.51), 7.854 (3.44), 7.928 (6.72), 7.946 (4.63), 8.529 (1.69), 8.542 (2.64), 8.554 (1.59).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11.80 (br. s, 1H), 8.54 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.06-6.94 (m, 3H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.13 (d, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.09 (br. s, 3H), 1.55 (s, 3H).

Пример 133

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноата (350 мг, 98% чистоты, 552 мкмоль, Пример 217A) в дихлорметане (3.9 мл) добавили TFA (850 мкл, 11 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 256 мг (98% чистоты, 80% теор. вых., ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +14.2°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.29), 0.008 (1.82), 1.544 (16.00), 2.073 (1.83), 2.288 (0.43), 2.523 (1.02), 2.624 (4.25), 2.661 (4.92), 3.113 (3.61), 3.151 (3.22), 3.642 (2.21), 3.664 (2.55), 4.260 (1.06), 4.274 (1.01), 6.981 (3.74), 7.008 (7.08), 7.025 (2.13), 7.475 (0.68), 7.487 (1.66), 7.490 (1.82), 7.499 (5.60), 7.508 (5.27), 7.519 (15.60), 7.531 (7.16), 7.643 (0.46), 7.828 (2.57), 7.833 (2.30), 7.850 (3.95), 7.855 (3.70), 7.925 (7.40), 7.947 (4.69), 8.525 (1.67), 8.540 (2.68), 8.555 (1.57).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11.84 (br. s, 1H), 8.54 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.07-6.94 (m, 3H), 4.27 (br. dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (br. dd, 2H), 3.13 (d, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.09 (br. s, 3H), 1.54 (s, 3H).

Пример 134

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноата (250 мг, 98% чистоты, 394 мкмоль, Пример 218A) в дихлорметане (2.8 мл) добавили TFA (610 мкл, 7.9 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 181 мг (98% чистоты, 80% теор. вых., ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -28.5°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

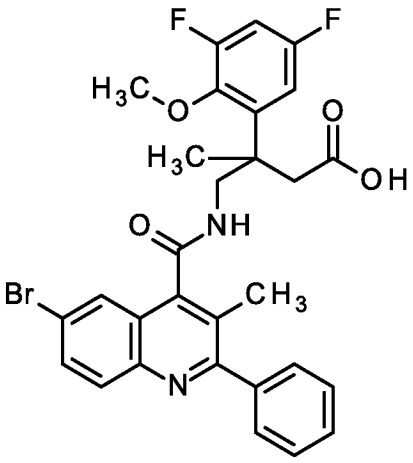
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.544 (15.55), 2.073 (2.25), 2.327 (0.51), 2.624 (3.82), 2.661 (4.55), 3.113 (3.45), 3.151 (3.03), 3.641 (1.26), 3.665 (1.41), 3.787 (0.56), 4.028 (0.86), 4.259 (1.46), 6.981 (3.61), 7.008 (6.97), 7.024 (2.23), 7.500 (5.47), 7.508 (5.24), 7.519 (16.00), 7.639 (0.53), 7.829 (2.44), 7.834 (2.28), 7.851 (3.80), 7.856 (3.62), 7.925 (6.86), 7.948 (4.33), 8.525 (1.60), 8.541 (2.69), 8.556 (1.58).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11.86 (br. s, 1H), 8.54 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.06-6.96 (m, 3H), 4.31-4.22 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.13 (d, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.09 (br. s, 3H), 1.54 (s, 3H).

Пример 135

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)-3-метилбутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноата (80 мг, 98% чистоты, 123 мкмоль, Пример 219A) в дихлорметане (870 мкл) добавили TFA (190 мкл, 2.5 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 57 мг (98% чистоты, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 583/585 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.94), 0.008 (2.23), 1.159 (0.80), 1.175 (0.84), 1.194 (1.22), 1.205 (0.77), 1.211 (1.25), 1.222 (0.63), 1.433 (1.93), 1.546 (12.64), 2.073 (0.51), 2.159 (1.37), 2.327 (0.41), 2.518 (1.94), 2.523 (1.75), 2.637 (3.40), 2.675 (4.00), 3.121 (2.77), 3.159 (2.42), 3.663 (1.46), 3.677 (1.53), 3.696 (1.70), 3.710 (1.52), 3.964 (16.00), 3.969 (15.16), 4.055 (1.34), 4.072 (1.44), 4.087 (1.26), 4.105 (1.11), 6.885 (1.74), 6.911 (1.64), 7.188 (0.80), 7.194 (0.85), 7.215 (1.30), 7.237 (0.78), 7.480 (0.73), 7.491 (2.15), 7.506 (5.60), 7.512 (4.41), 7.524 (8.54), 7.537 (10.22), 7.556 (1.87), 7.840 (2.15), 7.846 (1.92), 7.863 (3.18), 7.868 (2.92), 7.938 (6.09), 7.961 (3.88), 8.619 (1.48), 8.634 (2.53), 8.649 (1.32).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11.99 (br. s, 1H), 8.63 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.63 (br. s, 1H), 7.57-7.45 (m, 5H), 7.27-7.14 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.97 (d, 3H), 3.69 (dd, 1H), 3.14 (d, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.16 (br. s, 3H), 1.55 (s, 3H).

Пример 136

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)-3-метилбутановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноата (225 мг, 98% чистоты, 345 мкмоль, Пример 220A) в дихлорметане (2.4 мл) добавили TFA (530 мкл, 6.9 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 158 мг (98% чистоты, 77% теор. вых., ее-значение 93%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +28.7°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 583/585 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.74), 0.007 (1.33), 1.547 (13.49), 2.073 (1.33), 2.159 (1.39), 2.637 (3.51), 2.676 (4.10), 3.121 (2.91), 3.159 (2.57), 3.663 (1.56), 3.677 (1.62), 3.696 (1.81), 3.710 (1.65), 3.964 (16.00), 3.969 (15.76), 4.055 (1.36), 4.072 (1.48), 4.088 (1.30), 4.105 (1.18), 6.885 (1.76), 6.912 (1.74), 7.193 (0.83), 7.215 (1.36), 7.237 (0.81), 7.479 (0.52), 7.492 (1.78), 7.506 (5.43), 7.512 (4.18), 7.524 (8.81), 7.537 (10.58), 7.555 (2.06), 7.841 (2.07), 7.846 (1.91), 7.863 (3.18), 7.868 (3.05), 7.939 (6.26), 7.961 (4.00), 8.619 (1.42), 8.635 (2.66), 8.650 (1.40).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.00 (br. s, 1H), 8.63 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.57-7.46 (m, 5H), 7.27-7.17 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.97 (d, 3H), 3.69 (dd, 1H), 3.14 (d, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.16 (br. s, 3H), 1.55 (s, 3H).

Пример 137

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)-3-метилбутановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноата (225 мг, 98% чистоты, 345 мкмоль, Пример 221A) в дихлорметане (2.4 мл) добавили TFA (530 мкл, 6.9 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем

смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 159 мг (98% чистоты, 78% теор. вых., ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -31.6°, 589 нм, c = 0.45 г/100 мл, метанол

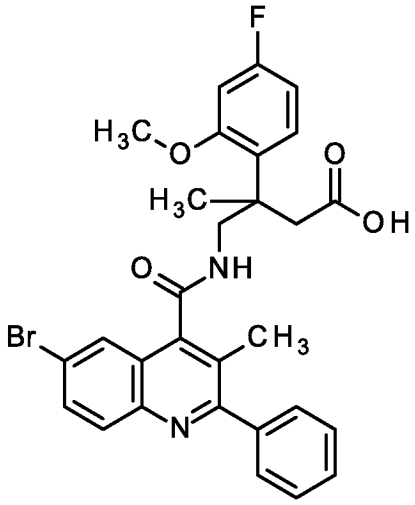
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 583/585 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.48), 1.547 (12.71), 2.073 (0.80), 2.160 (1.28), 2.519 (0.84), 2.524 (0.68), 2.638 (3.41), 2.676 (3.97), 3.122 (2.77), 3.160 (2.46), 3.663 (1.63), 3.677 (1.66), 3.696 (1.80), 3.711 (1.64), 3.965 (16.00), 3.970 (15.57), 4.056 (1.31), 4.073 (1.41), 4.089 (1.25), 4.106 (1.13), 6.886 (1.66), 6.913 (1.63), 7.187 (0.69), 7.194 (0.75), 7.216 (1.25), 7.237 (0.75), 7.244 (0.69), 7.480 (0.49), 7.492 (1.79), 7.507 (5.17), 7.513 (3.97), 7.525 (8.15), 7.538 (10.19), 7.557 (1.89), 7.841 (2.06), 7.847 (1.86), 7.864 (3.15), 7.869 (2.99), 7.940 (6.19), 7.962 (3.98), 8.620 (1.35), 8.636 (2.51), 8.651 (1.33).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11.99 (br. s, 1H), 8.64 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.57-7.46 (m, 5H), 7.26-7.17 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.97 (d, 3H), 3.69 (dd, 1H), 3.14 (d, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.16 (br. s, 3H), 1.55 (s, 3H).

Пример 138

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноата (80 мг, 98% чистоты, 126 мкмоль, Пример 222A) в дихлорметане (890 мкл) добавили TFA (190 мкл, 2.5 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 43 мг (98% чистоты, 59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.06 мин; MS (ESIpo): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.84), 0.008 (2.39), 1.549 (14.23), 2.092 (1.63), 2.286 (0.61), 2.327 (0.44), 2.523 (1.26), 2.594 (4.23), 2.631 (4.77), 2.669 (0.42), 2.853 (0.52), 3.060 (4.14), 3.097 (3.69), 3.603 (3.87), 3.617 (4.23), 3.636 (4.36), 3.649 (4.02), 4.229 (1.86), 4.246 (2.03), 4.261 (1.86), 4.279 (1.71), 6.666 (1.05), 6.672 (1.20), 6.687 (2.07), 6.693 (2.22), 6.708 (1.18), 6.714 (1.17), 6.857 (2.08), 6.863 (2.11), 6.886 (2.19), 6.891 (2.05), 7.192 (2.56), 7.209 (3.14), 7.213 (3.09), 7.231 (2.42), 7.474 (0.64), 7.488 (1.81), 7.498 (5.53), 7.506 (5.27), 7.516 (16.00), 7.528 (7.27), 7.532 (6.20), 7.618 (0.43), 7.645 (0.44), 7.825 (2.60), 7.831 (2.39), 7.848 (4.02), 7.853 (3.90), 7.920 (7.70), 7.943 (4.84), 8.497 (1.71), 8.513 (2.89), 8.528 (1.62).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11.81 (br. s, 1H), 8.51 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.21 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.69 (td, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (dd, 1H, частично скрыт), 3.08 (d, 1H), 2.61 (d, 1H), 2.09 (br. s, 3H), 1.55 (s, 3H).

Пример 139

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноата (650 мг, 98% чистоты, 1.02 ммоль, Пример 223A) в дихлорметане (7.3 мл) добавили TFA (1.6 мл, 20 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ

(Метод 16). Получили 553 мг (98% чистоты, 94% теор. вых., ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +27.5°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.57), 0.008 (1.42), 1.550 (14.64), 2.030 (0.71), 2.072 (4.01), 2.097 (1.69), 2.286 (0.55), 2.523 (0.91), 2.595 (4.29), 2.632 (4.86), 2.854 (0.49), 3.061 (4.19), 3.097 (3.74), 3.604 (2.68), 3.617 (3.05), 3.636 (3.50), 3.650 (3.52), 3.680 (2.03), 4.230 (1.90), 4.247 (2.09), 4.262 (1.92), 4.280 (1.77), 6.666 (1.07), 6.672 (1.23), 6.688 (2.13), 6.693 (2.28), 6.708 (1.21), 6.714 (1.21), 6.858 (2.13), 6.863 (2.17), 6.886 (2.19), 6.891 (2.11), 7.192 (2.56), 7.210 (3.18), 7.214 (3.14), 7.231 (2.45), 7.475 (0.59), 7.488 (1.77), 7.498 (5.58), 7.506 (5.27), 7.517 (16.00), 7.529 (7.63), 7.613 (0.45), 7.648 (0.45), 7.826 (2.59), 7.831 (2.43), 7.849 (4.03), 7.854 (3.96), 7.921 (7.64), 7.944 (4.84), 8.498 (1.71), 8.513 (2.95), 8.529 (1.67).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11.78 (br. s, 1H), 8.51 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.55-7.47 (m, 5H), 7.21 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.69 (td, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (dd, 1H, частично скрыт), 3.08 (d, 1H), 2.61 (d, 1H), 2.10 (br. s, 3H), 1.55 (s, 3H).

Пример 140

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-3-метилбутаноата (680 мг, 98% чистоты, 1.07 ммоль, Пример 224A) в дихлорметане (7.6 мл) добавили TFA (1.7 мл, 21 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Получили 568 мг (98% чистоты, 92% теор. вых., ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -27.0°, 589 нм, c = 0.46 г/100 мл, метанол

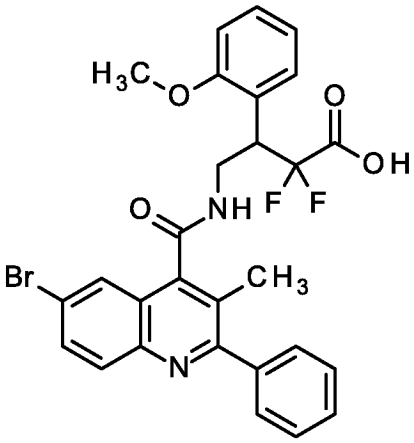
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.45), 1.549 (14.11), 2.073 (1.75), 2.094 (1.73), 2.287 (0.48), 2.523 (1.72), 2.595 (4.05), 2.632 (4.55), 2.854 (0.41), 3.061 (4.00), 3.097 (3.53), 3.604 (1.78), 3.617 (1.92), 3.636 (2.06), 3.650 (1.85), 4.043 (0.45), 4.230 (2.75), 4.248 (2.96), 4.263 (2.80), 4.280 (2.63), 6.672 (1.25), 6.688 (2.10), 6.693 (2.21), 6.708 (1.18), 6.714 (1.15), 6.858 (2.08), 6.863 (2.13), 6.886 (2.16), 6.891 (2.01), 7.192 (2.48), 7.210 (3.10), 7.213 (3.05), 7.231 (2.29), 7.477 (0.75), 7.489 (2.14), 7.500 (5.94), 7.508 (5.81), 7.518 (16.00), 7.618 (0.47), 7.646 (0.47), 7.828 (2.57), 7.833 (2.38), 7.851 (3.89), 7.856 (3.74), 7.923 (7.25), 7.945 (4.55), 8.499 (1.80), 8.515 (2.91), 8.530 (1.64).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11.78 (br. s, 1H), 8.51 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.21 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.69 (td, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (dd, 1H, частично скрыт), 3.08 (d, 1H), 2.61 (d, 1H), 2.09 (br. s, 3H), 1.55 (s, 3H).

Пример 141

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2,2-дифтор-3-(2-метоксифенил)бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из смеси (+/-)-этил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2,2-дифтор-3-(2-метоксифенил)бутаноата и (+/-)-метил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-2,2-дифтор-3-(2-метоксифенил)бутаноата (40 мг, приблиз. 67 мкмоль, Пример 225A) в ТГФ (1 мл) добавили воду (70 мкл) и гидроксид лития (3.2 мг, 134 мкм), и смесь перемешивали 1 ч при КТ. Затем снова прибавили гидроксид лития (4.8 мг, 200 мкм), и смесь перемешивали в течение еще одного часа при КТ. После этого смесь смешали с 1 М соляной кислоты (350 мкл, 330 мкмоль) и предварительно очистили посредством

препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 x 30 мм, ацетонитрил/вода-градиент с 0.01% TFA). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, остаток лиофилизировали и снова очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 x 30 мм, ацетонитрил/вода-градиент с 0.01% TFA). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 13 мг (95% чистоты, 31% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

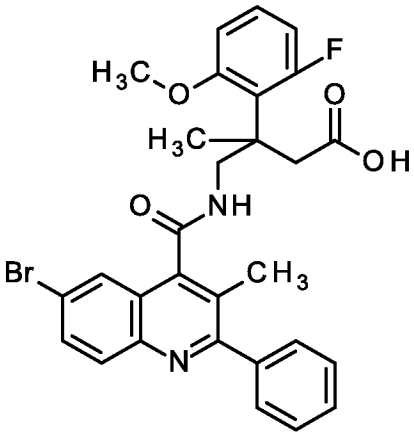
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.77 мин; MS (ESIpos): m/z = 569/571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.005 (1.53), 1.112 (0.69), 1.162 (0.52), 1.174 (0.86), 1.186 (0.42), 1.383 (0.49), 1.468 (1.69), 2.019 (1.58), 2.386 (0.55), 2.517 (1.58), 2.520 (1.52), 2.523 (1.23), 2.614 (0.58), 3.967 (2.73), 3.976 (1.98), 4.452 (0.53), 4.465 (0.65), 4.479 (0.96), 4.491 (0.98), 4.504 (0.95), 6.976 (0.78), 6.988 (1.48), 7.001 (0.92), 7.016 (2.53), 7.030 (2.72), 7.287 (0.81), 7.300 (1.34), 7.373 (2.30), 7.385 (2.12), 7.473 (0.59), 7.483 (2.04), 7.490 (3.04), 7.500 (15.67), 7.502 (16.00), 7.509 (3.34), 7.514 (2.23), 7.524 (0.92), 7.824 (1.91), 7.828 (1.84), 7.839 (2.64), 7.842 (2.58), 7.910 (5.19), 7.925 (3.69), 8.872 (1.42), 8.882 (2.72), 8.891 (1.42).

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 14.69 (br. s, 1H), 8.88 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.63 (br. s, 1H), 7.54-7.46 (m, 5H), 7.38 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.02 (br. s, 3H).

Пример 142

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-метилбутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-метилбутаноата (40 мг, 84%

чистоты, 54 мкмоль, Пример 226A) в дихлорметане (800 мкл) добавили TFA (83 мкл, 1.1 ммоль), и смесь оставили на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 30 мг (90% чистоты, 90 % теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11.67 (br. s, 1H), 8.68 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.26-7.14 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (dd, 1H), 3.33 (d, 1H), 2.48 (d, 1H, частично скрыт), 2.12 (s, 3H), 1.69 (d, 3H).

Пример 143

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-метилбутановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-метилбутаноата (66 мг, 87% чистоты, 91.8 мкмоль, Пример 228A) в дихлорметане (1.4 мл) добавили TFA (140 мкл, 1.8 ммоль), и смесь оставили на 3 дня при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Получили 56 мг (85% чистоты, 92% теор. вых., ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +13.8°, 589 нм, c = 0.39 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.67 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 4.17 (br. dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (br. dd, 1H), 3.33 (d, 1H), 2.50 (d, 1H, частично скрыт), 2.12 (br. s, 3H), 1.69 (d, 3H).

Пример 144

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-метилбутановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-3-метилбутаноата (51 мг, 82.1 мкмоль, Пример 227A) в дихлорметане (1.2 мл) добавили TFA (130 мкл, 1.6 ммоль), и смесь оставили на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Получили 45 мг (100% чистоты, 96% теор. вых., ее-значение 96%) указанного в заголовке соединения.

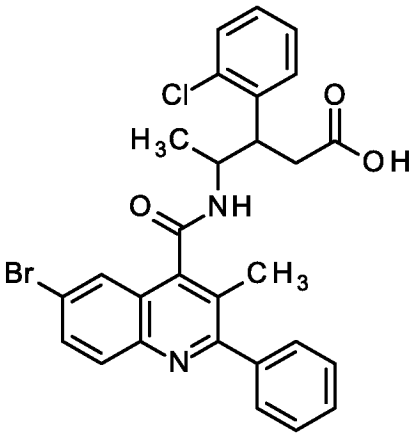
$[\alpha]_D^{20}$ = -13.4°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.68 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.57-7.47 (m, 5H), 7.24-7.15 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (dd, 1H), 3.33 (d, 1H), 2.50 (d, 1H, частично скрыт), 2.12 (br. s, 3H), 1.69 (d, 3H).

Пример 145

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат 1)*



К раствору из (+/-)-трет-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)пентаноата (109 мг, 179 мкмоль, Пример 230A,

Racemat 1) в дихлорметане (4.1 мл) добавили TFA (410 мкл, 5.4 ммоль), и смесь оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 82 мг (100% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.20), 1.237 (13.23), 1.254 (13.14), 1.908 (0.66), 2.073 (0.72), 2.273 (1.13), 2.311 (0.99), 2.327 (0.85), 2.366 (0.56), 2.698 (1.30), 2.710 (0.55), 2.720 (1.29), 2.739 (3.98), 2.761 (4.71), 2.769 (4.90), 2.782 (4.83), 2.809 (1.55), 2.823 (1.22), 3.762 (1.29), 3.783 (2.61), 3.796 (2.76), 3.817 (1.23), 4.656 (1.22), 4.676 (2.24), 4.694 (2.21), 4.713 (1.15), 7.298 (1.38), 7.353 (2.08), 7.422 (2.40), 7.469 (0.98), 7.477 (1.37), 7.490 (3.23), 7.506 (9.56), 7.511 (11.16), 7.524 (16.00), 7.536 (13.89), 7.831 (2.32), 7.853 (3.43), 7.929 (5.38), 7.952 (3.55), 8.767 (1.35).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.06 (br. s, 1H), 8.77 (br. s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.67-7.15 (m, 10H), 4.78-4.54 (m, 1H), 3.86-3.69 (m, 1H), 2.87-2.63 (m, 2H), 2.44-1.69 (br. m, 3H), 1.25 (d, 3H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (75 мг), очищенное посредством препаративной ВЭЖХ, на хиральной фазе разделили на энантиомеры (смотрите Примеры 146 и 147) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 40 мл/мин; детектирование: 220 нм; ввод проб: 0.25 мл; элюент: 70% гептана / 30% этанол; изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде.

Пример 146

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 145 разделении энантиомеров получили 38 мг (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -8.3°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.19), 0.008 (2.01), 1.240 (12.95), 1.256 (12.80), 1.897 (0.65), 2.274 (1.13), 2.312 (0.98), 2.328 (1.02), 2.366 (0.61), 2.670 (0.51), 2.707 (1.20), 2.728 (1.12), 2.747 (3.94), 2.772 (6.13), 2.786 (4.84), 2.813 (1.43), 2.827 (1.08), 3.762 (1.30), 3.783 (2.58), 3.796 (2.77), 3.818 (1.28), 4.501 (1.14), 4.662 (2.03), 4.681 (2.98), 4.699 (2.91), 4.719 (1.83), 7.351 (2.03), 7.423 (2.35), 7.480 (1.28), 7.492 (2.99), 7.508 (9.17), 7.514 (10.79), 7.525 (16.00), 7.538 (13.75), 7.835 (2.31), 7.857 (3.40), 7.931 (5.43), 7.954 (3.52), 8.741 (1.31).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.74 (br. s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.77-7.13 (m, 10H), 4.76-4.62 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 2.88-2.64 (m, 2H), 2.39-1.74 (br. m, 3H), 1.25 (d, 3H).

Пример 147

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 145 разделении энантиомеров получили 38 мг (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +12.0°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.22), 0.008 (1.95), 1.239 (13.31), 1.256 (13.07), 1.901 (0.65), 2.272 (1.16), 2.311 (0.98), 2.328 (1.06), 2.366 (0.64), 2.670 (0.56), 2.706 (1.25), 2.728 (1.14), 2.747 (4.02), 2.772 (6.21), 2.786 (4.89), 2.813 (1.47), 2.826 (1.10), 3.762 (1.35), 3.783 (2.64), 3.796 (2.83), 3.817 (1.32), 4.370 (1.38), 4.661 (1.70), 4.681 (2.69), 4.698 (2.64), 4.719 (1.54), 7.352 (1.99), 7.422 (2.29), 7.480 (1.20), 7.492 (2.87), 7.508 (9.04), 7.514 (10.65), 7.525 (16.00), 7.538 (13.81), 7.835 (2.29), 7.857 (3.41), 7.931 (5.41), 7.953 (3.58), 8.743 (1.32).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.74 (br. s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.78-7.11 (m, 10H), 4.76-4.62 (m, 1H), 3.86-3.69 (m, 1H), 2.87-2.61 (m, 2H), 2.39-1.71 (br. m, 3H), 1.25 (d, 3H).

Пример 148

(+/-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат 2)*

К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)пентаноата (143 мг, 236 мкмоль, Пример 231A, *рацемат 2,* с неисправленной чистотой) в дихлорметане (5.4 мл) добавили TFA (550 мкл, 7.1 ммоль), и смесь оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз последовательно смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 111 мг (100% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (2.38), 1.120 (15.15), 1.136 (15.18), 2.287 (11.03), 2.366 (0.80), 2.523 (1.59), 2.670 (0.67), 2.710 (0.58), 2.794 (0.75), 2.835 (2.56), 2.863 (6.52), 2.875 (5.06), 2.903 (1.42), 2.915 (0.86), 3.755 (1.32), 3.774 (2.51), 3.791 (2.41), 3.812 (1.29), 4.481 (2.28), 4.500 (2.25), 7.285 (2.60), 7.342 (2.37), 7.361 (3.86), 7.379 (2.19), 7.443 (7.20), 7.458 (8.84), 7.476 (4.56), 7.488 (1.67), 7.507 (4.27), 7.523 (16.00), 7.542 (14.10), 7.557 (5.25), 7.563 (3.96), 7.582 (13.25), 7.585 (13.78), 7.601 (7.42), 7.605 (6.11), 7.712 (1.08), 7.871 (5.30), 7.876 (4.76), 7.893 (7.73), 7.898 (7.35), 7.976 (12.07), 7.998 (7.91), 8.918 (0.82), 12.022 (0.72).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.02 (br. s, 1H), 8.92 (br. s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.71 (br. s, 1H), 7.62-7.41 (m, 7H), 7.41-7.23 (m, 2H), 4.58-4.34 (m, 1H), 3.90-3.69 (m, 1H), 2.95-2.74 (m, 2H), 2.29 (br. s, 3H), 1.13 (d, 3H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (100 мг) растворили в этаноле (5 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 149 и 150) [колонка: YMC Chiralart Amylose SA, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 30 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 50 °C; ввод проб: 0.4 мл; элюент: 50% гептана / 50% этанол; продолжительность действия 9 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде.

Пример 149

(-)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 3)*

При описанном в Примере 148 разделении энантиомеров получили 51 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -43.1°, 589 нм, c = 0.31 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.120 (15.75), 1.136 (16.00), 1.234 (1.04), 1.906 (5.70), 2.287 (11.95), 2.366 (0.59), 2.670 (0.51), 2.709 (0.50), 2.796 (0.79), 2.836 (2.62), 2.863 (6.36), 2.875 (5.02), 2.903 (1.40), 3.757 (1.40), 3.775 (2.72), 3.791 (2.60), 4.482 (2.49), 4.501 (2.48), 7.285 (2.88), 7.342 (2.62), 7.360 (4.13), 7.377 (2.37), 7.442 (7.42), 7.458 (9.11), 7.475 (5.06), 7.506 (4.47), 7.522 (15.99), 7.541 (14.31), 7.556 (5.31), 7.584 (14.44), 7.600 (7.51), 7.708 (1.13), 7.870 (4.75), 7.875 (4.52), 7.893 (6.97), 7.897 (6.98), 7.975 (11.38), 7.997 (7.40), 8.915 (0.92), 12.023 (0.72).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.02 (br. s, 1H), 8.92 (br. s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.71 (br. s, 1H), 7.62-7.42 (m, 7H), 7.41-7.23 (m, 2H), 4.56-4.43 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 2.94-2.75 (m, 2H), 2.29 (br. s, 3H), 1.13 (d, 3H).

Пример 150

(+)-4-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 4)*

При описанном в Примере 148 разделении энантиомеров получили 50 мг (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +44.8°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

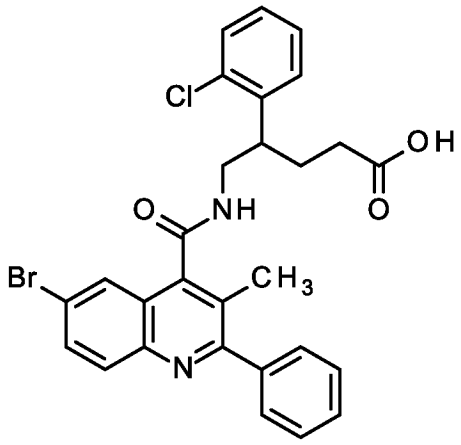
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.121 (15.53), 1.137 (15.76), 1.234 (0.98), 1.911 (3.31), 2.288 (11.97), 2.366 (0.64), 2.670 (0.42), 2.710 (0.50), 2.805 (0.74), 2.845 (2.61), 2.869 (6.06), 2.908 (1.29), 3.779 (2.66), 3.795 (2.57), 4.487 (2.46), 4.505 (2.45), 7.287 (2.85), 7.344 (2.57), 7.362 (4.10), 7.379 (2.37), 7.444 (6.97), 7.459 (8.99), 7.476

(5.05), 7.488 (1.97), 7.507 (4.50), 7.523 (16.00), 7.543 (14.48), 7.557 (5.51), 7.563 (4.31), 7.583 (13.32), 7.585 (14.36), 7.601 (7.69), 7.605 (6.62), 7.707 (1.19), 7.871 (5.03), 7.876 (4.79), 7.894 (7.43), 7.899 (7.37), 7.976 (11.53), 7.999 (7.62), 8.896 (1.08), 12.013 (1.09).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.01 (br. s, 1H), 8.90 (br. s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.71 (br. s, 1H), 7.63-7.42 (m, 7H), 7.40-7.22 (m, 2H), 4.57-4.41 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 2.96-2.74 (m, 2H), 2.29 (br. s, 3H), 1.13 (d, 3H).

Пример 151

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (1.40 г, 2.30 ммоль, Пример 232A) в дихлорметане (16 мл) добавили TFA (3.5 мл, 46 ммоль), и смесь перемешивали 7 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 19). Получили 1.17 г (98% чистоты, 90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.75), 1.805 (0.47), 1.824 (0.99), 1.847 (1.30), 1.870 (0.70), 2.034 (0.64), 2.054 (2.58), 2.073 (10.29), 2.089 (2.87), 2.100 (2.84), 2.141 (4.96), 2.170 (1.18), 3.688 (1.28), 3.707 (1.72), 3.720 (2.05), 7.249 (0.90), 7.267 (1.95), 7.286 (1.35), 7.358 (1.18), 7.376 (2.11), 7.394 (1.10), 7.438 (3.36), 7.440 (3.41), 7.458 (2.79), 7.460 (2.78), 7.500 (6.51), 7.508 (4.47), 7.520 (16.00), 7.531 (5.82), 7.694

(0.48), 7.830 (2.13), 7.835 (1.98), 7.853 (3.18), 7.858 (3.14), 7.928 (5.99), 7.950 (3.77), 8.841 (1.29), 8.855 (2.54), 8.870 (1.23).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 11.99 (br. s, 1H), 8.86 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.56-7.48 (m, 6H), 7.45 (dd, 1H), 7.38 (br. t, 1H), 7.27 (br. t, 1H), 3.87-3.49 (m, 3H), 2.22-2.02 (m, 6H), 1.92-1.71 (m, 1H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (1.0 г) растворили в 1:1-смеси из ацетонитрила и метанола (100 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 152 и 153) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 100 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 38 °C; ввод проб: 0.6 мл; элюент: 68% диоксида углерода / 32% метанола; продолжительность действия 14 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 152

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 151 разделении энантиомеров получили 518 мг (98% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера. Die Substanz затем лиофилизировали.

$[\alpha]_D^{20}$ = -11.1°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.55), 0.008 (1.55), 1.031 (0.68), 1.046 (0.70), 1.234 (0.66), 1.284 (1.07), 1.804 (0.44), 1.823 (0.94), 1.846 (1.23), 1.869 (0.68), 2.033 (0.59), 2.053 (2.43), 2.088 (2.71), 2.099 (2.69), 2.140 (4.66), 2.170 (1.18), 2.366 (0.81), 2.710 (0.85), 3.536 (0.42), 3.619 (1.01), 3.719 (1.42), 7.248 (0.88), 7.267 (1.86), 7.286 (1.34), 7.358 (1.16), 7.375 (2.06), 7.394 (1.09), 7.437 (3.50), 7.440 (3.33), 7.457 (2.89), 7.499 (6.46), 7.507 (4.44), 7.519 (16.00), 7.530 (5.52), 7.693 (0.46), 7.829 (2.23), 7.834 (1.99), 7.851 (3.31), 7.856 (3.20), 7.927 (6.22), 7.949 (3.92), 8.839 (1.23), 8.854 (2.39), 8.868 (1.16), 12.043 (1.79).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.05 (br. s, 1H), 8.85 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 6H), 7.45 (dd, 1H), 7.38 (br. t, 1H), 7.27 (br. t, 1H), 3.83-3.53 (m, 3H), 2.22-2.00 (m, 6H), 1.92-1.74 (m, 1H).

Пример 153

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 151 разделении энантиомеров получили 496 мг (98% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера. Die Substanz затем лиофилизировали.

$[\alpha]_D^{20}$ = +16.5°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

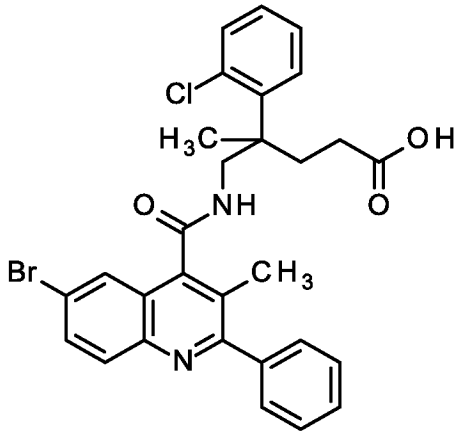
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 551/553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.95), 0.008 (0.81), 1.234 (0.60), 1.285 (0.86), 1.805 (0.48), 1.824 (1.03), 1.847 (1.34), 1.870 (0.74), 2.034 (0.66), 2.044 (0.81), 2.054 (2.62), 2.074 (2.15), 2.089 (2.92), 2.100 (2.92), 2.141 (5.04), 2.171 (1.25), 2.523 (0.48), 3.621 (1.09), 3.687 (0.58), 3.707 (1.13), 3.721 (1.56), 3.732 (1.34), 7.248 (0.92), 7.267 (1.98), 7.285 (1.39), 7.357 (1.22), 7.376 (2.16), 7.394 (1.15), 7.437 (3.50), 7.440 (3.25), 7.457 (2.93), 7.460 (2.67), 7.477 (0.67), 7.489 (1.92), 7.499 (6.75), 7.507 (4.65), 7.519 (16.00), 7.530 (5.84), 7.692 (0.46), 7.828 (2.25), 7.834 (1.98), 7.851 (3.36), 7.856 (3.13), 7.927 (6.00), 7.949 (3.83), 8.840 (1.33), 8.855 (2.61), 8.869 (1.26), 12.045 (1.75).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.05 (br. s, 1H), 8.85 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.55-7.48 (m, 6H), 7.45 (dd, 1H), 7.38 (br. t, 1H), 7.27 (br. t, 1H), 3.83-3.55 (m, 3H), 2.22-2.01 (m, 6H), 1.91-1.77 (m, 1H).

Пример 154

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)-4-метилвалериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)-4-метилпентаноата (80 мг, 129 мкмоль, Пример 233A) в дихлорметане (911 мкл) добавили TFA (198 мкл, 2.57 ммоль), и смесь перемешивали 7 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 68 мг (98% чистоты, 92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.35), 1.382 (0.70), 1.521 (16.00), 1.725 (0.83), 1.737 (0.96), 1.754 (1.30), 1.765 (1.99), 1.776 (1.15), 1.793 (1.58), 1.805 (1.47), 1.889 (1.36), 1.901 (1.55), 1.923 (1.80), 1.934 (1.86), 1.952 (0.95), 1.964 (1.39), 2.006 (1.79), 2.018 (1.52), 2.036 (2.12), 2.046 (2.66), 2.056 (1.85), 2.074 (2.33), 2.086 (2.02), 2.312 (0.43), 2.327 (0.54), 2.366 (0.43), 2.523 (1.26), 2.648 (0.89), 2.660 (1.12), 2.679 (1.55), 2.690 (1.43), 2.710 (1.15), 2.722 (0.71), 3.670 (1.74), 3.683 (1.89), 3.704 (2.07), 3.717 (1.88), 4.342 (2.29), 4.359 (2.49), 4.375 (2.34), 4.393 (2.19), 7.261 (0.91), 7.278 (2.37), 7.302 (2.68), 7.325 (3.06), 7.341 (1.52), 7.414 (4.36), 7.417 (4.44), 7.432 (4.91), 7.446 (2.34), 7.473 (0.77), 7.489 (1.89), 7.499 (6.18), 7.506 (5.65), 7.518 (14.98), 7.522 (13.05), 7.665 (0.52), 7.828 (2.74), 7.833 (2.49), 7.850 (4.25), 7.855 (4.03), 7.924 (7.73), 7.946 (4.92), 8.623 (1.86), 8.638 (3.12), 8.653 (1.90).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (55 мг) растворили в метаноле (10 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 155 и 156) [колонка: Daicel Chiralpak AD SFC, 5 мкм, 250 мм x

20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.5 мл; элюент: 80% диоксида углерода / 20% этанол; продолжительность действия 18 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 155

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)-4-метилвалериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 154 разделении энантиомеров получили 17 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -38.2°, 589 нм, c = 0.27 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.234 (1.04), 1.520 (16.00), 1.721 (0.73), 1.732 (0.85), 1.750 (1.20), 1.760 (1.83), 1.770 (1.10), 1.788 (1.39), 1.800 (1.29), 1.889 (1.23), 1.901 (1.42), 1.923 (1.74), 1.933 (1.83), 1.952 (0.95), 1.964 (1.36), 2.001 (1.61), 2.013 (1.39), 2.031 (1.96), 2.040 (2.43), 2.069 (1.99), 2.080 (1.89), 2.310 (0.50), 2.328 (0.54), 2.366 (1.55), 2.643 (0.85), 2.655 (1.01), 2.675 (1.74), 2.709 (2.15), 3.313 (12.37), 3.670 (1.67), 3.682 (1.83), 3.703 (1.96), 3.716 (1.80), 4.341 (1.89), 4.358 (2.08), 4.374 (1.89), 4.392 (1.74), 7.259 (1.01), 7.277 (2.52), 7.301 (2.81), 7.324 (3.22), 7.340 (1.48), 7.417 (4.42), 7.432 (4.70), 7.446 (2.56), 7.473 (0.88), 7.488 (2.02), 7.498 (6.28), 7.505 (5.78), 7.516 (14.93), 7.521 (13.32), 7.654 (0.54), 7.825 (2.65), 7.830 (2.52), 7.848 (4.07), 7.853 (4.04), 7.922 (7.57), 7.945 (4.83), 8.631 (1.77), 8.646 (3.00), 8.661 (1.70).

Пример 156

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)-4-метилвалериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 154 разделении энантиомеров получили 17 мг (98% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

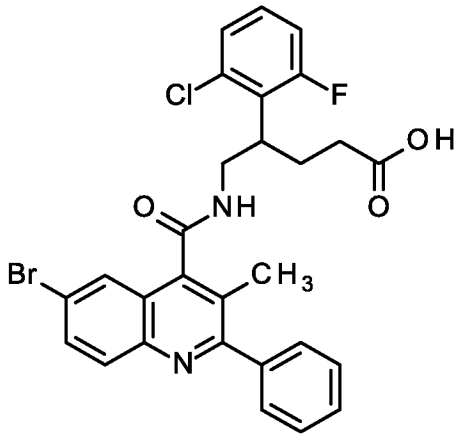
$[\alpha]_D^{20}$ = +40.0°, 589 нм, c = 0.27 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.235 (0.76), 1.520 (16.00), 1.719 (0.74), 1.730 (0.82), 1.758 (1.74), 1.786 (1.33), 1.797 (1.22), 1.889 (1.19), 1.900 (1.38), 1.931 (1.86), 1.963 (1.32), 1.999 (1.58), 2.011 (1.36), 2.039 (2.39), 2.067 (1.93), 2.078 (1.94), 2.309 (0.52), 2.327 (0.73), 2.653 (1.00), 2.672 (1.91), 2.709 (0.93), 3.669 (1.69), 3.682 (1.82), 3.702 (1.98), 3.715 (1.82), 4.341 (1.87), 4.357 (2.07), 4.374 (1.90), 4.391 (1.75), 7.260 (1.10), 7.277 (2.64), 7.300 (2.91), 7.324 (3.28), 7.340 (1.53), 7.417 (4.54), 7.432 (4.81), 7.472 (0.95), 7.497 (6.67), 7.505 (6.14), 7.516 (15.64), 7.670 (0.59), 7.825 (2.88), 7.830 (2.70), 7.847 (4.40), 7.852 (4.24), 7.922 (8.20), 7.945 (5.18), 8.635 (1.78), 8.649 (3.02), 8.664 (1.67).

Пример 157

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-6-фторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-6-фторфенил)пентаноата (550 мг, 879 мкмоль, Пример 236A) в дихлорметане (8.3 мл) добавили TFA (1.4 мл, 18 ммоль), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 499 мг (98% чистоты, 98% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 569/571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.37), 1.965 (0.62), 2.073 (2.03), 2.085 (2.50), 2.110 (2.88), 2.121 (2.94), 2.159 (8.08), 3.749 (1.78), 4.366 (0.42), 7.191 (0.74),

7.205 (1.11), 7.215 (1.29), 7.227 (1.07), 7.242 (1.01), 7.332 (4.41), 7.480 (0.49), 7.492 (1.47), 7.503 (4.44), 7.511 (4.26), 7.522 (16.00), 7.533 (6.25), 7.838 (2.44), 7.844 (2.21), 7.861 (3.71), 7.866 (3.56), 7.933 (6.68), 7.955 (4.19), 8.928 (1.23), 8.942 (2.23).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.94 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 1H), 3.91-3.68 (m, 3H), 2.25-1.88 (m, 7H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (440 мг) растворили в 40 мЛ 1:1-смеси из метанола и ацетонитрила и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 158 и 159) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 100 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 38 °C; ввод проб: 1.2 мл; элюент: 68% диоксида углерода / 32% изопропанола; продолжительность действия 16 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 158

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-6-фторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 157 разделении энантиомеров получили 221 мг (98% чистоты, ее-значение 94%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера. Die Substanz затем лиофилизировали.

$[\alpha]_D^{20}$ = -28.1°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 569/571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.87), 0.008 (1.61), 1.030 (0.60), 1.046 (0.64), 1.966 (0.58), 2.084 (2.34), 2.109 (2.76), 2.119 (2.78), 2.158 (7.85), 2.524 (1.21), 3.748 (1.70), 7.190 (0.73), 7.204 (1.10), 7.214 (1.26), 7.227 (1.07), 7.242 (1.02), 7.331 (4.34), 7.478 (0.51), 7.491 (1.46), 7.501 (4.44), 7.509 (4.32), 7.521 (16.00), 7.527 (7.90), 7.532 (6.22), 7.535 (5.69), 7.836 (2.58), 7.841 (2.27), 7.858 (3.86), 7.864 (3.65), 7.931 (6.90), 7.953 (4.31), 8.926 (1.23), 8.940 (2.16), 12.075 (0.53).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.08 (br. s, 1H), 8.94 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 1H), 3.94-3.66 (m, 3H), 2.23-1.89 (m, 7H).

Пример 159

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-6-фторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 157 разделении энантиомеров получили 192 мг (98% чистоты, ее-значение 94%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера. Die Substanz затем лиофилизировали.

$[\alpha]_D^{20}$ = +38.2°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

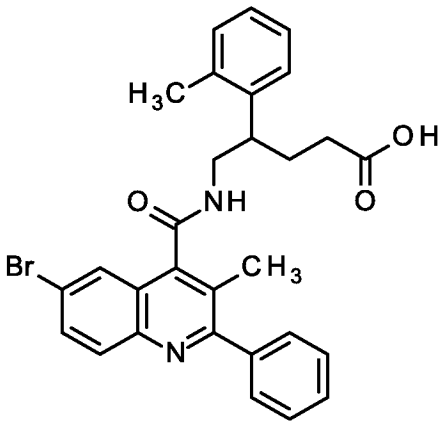
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 569/571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.41), 1.030 (0.64), 1.045 (0.68), 1.235 (0.53), 1.974 (0.64), 2.083 (2.36), 2.108 (2.73), 2.120 (2.76), 2.157 (7.76), 2.328 (0.54), 2.670 (0.42), 3.749 (1.71), 7.214 (1.20), 7.227 (1.08), 7.242 (1.01), 7.331 (4.31), 7.491 (1.41), 7.501 (4.31), 7.509 (4.22), 7.521 (16.00), 7.532 (6.07), 7.836 (2.45), 7.841 (2.22), 7.858 (3.75), 7.863 (3.52), 7.930 (6.91), 7.953 (4.26), 8.940 (2.16), 12.061 (0.45).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.06 (br. s, 1H), 8.94 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.70 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 1H), 3.93-3.66 (m, 3H), 2.22-1.91 (m, 7H).

Пример 160

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метилфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метилфенил)пентаноата (75 мг, 98% чистоты, 125 мкмоль, Пример 237A) в дихлорметане (890 мкл) добавили TFA (190 мкл, 2.5 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 53 мг (98% чистоты, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 531/533 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.21), 0.008 (1.47), 1.777 (0.46), 1.793 (0.92), 1.818 (1.16), 1.837 (0.65), 2.026 (0.86), 2.044 (1.56), 2.053 (1.38), 2.073 (7.16), 2.082 (4.15), 2.107 (3.35), 2.331 (16.00), 2.523 (0.68), 3.320 (1.12), 3.338 (1.22), 3.367 (0.50), 3.478 (1.02), 3.490 (1.29), 3.510 (1.62), 3.524 (1.69), 3.540 (1.39), 3.714 (2.22), 3.733 (2.42), 3.749 (2.03), 3.765 (1.75), 3.784 (1.14), 3.864 (0.50), 7.095 (0.75), 7.113 (2.01), 7.131 (1.76), 7.167 (3.35), 7.184 (1.90), 7.194 (1.17), 7.214 (1.95), 7.232 (1.07), 7.304 (3.11), 7.323 (2.15), 7.477 (0.44), 7.491 (1.29), 7.501 (4.06), 7.509 (3.74), 7.521 (12.71), 7.533 (5.68), 7.685 (0.58), 7.834 (2.00), 7.839 (1.81), 7.857 (3.08), 7.862 (2.94), 7.933 (5.59), 7.955 (3.59), 8.827 (1.27), 8.842 (1.97), 8.856 (1.25).

Пример 161

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метилфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метилфенил)пентаноата (110 мг, 187 мкмоль, Пример 238A) в дихлорметане (1.3 мл) добавили TFA (290 мкл, 3.7 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 85 мг (98% чистоты, ее-значение 99%, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -14.4°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 531/533 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.72), 1.762 (0.40), 1.778 (0.57), 1.793 (1.03), 1.817 (1.22), 1.837 (0.68), 2.026 (1.10), 2.045 (1.96), 2.054 (1.92), 2.073 (7.90), 2.082 (4.58), 2.100 (3.49), 2.107 (3.68), 2.283 (0.50), 2.299 (0.90), 2.331 (16.00), 2.523 (1.16), 3.320 (1.18), 3.338 (1.22), 3.367 (0.40), 3.478 (0.84), 3.490 (1.08), 3.510 (1.29), 3.524 (1.25), 3.539 (0.76), 3.715 (0.95), 3.733 (1.43), 3.750 (1.25), 3.766 (1.11), 3.785 (0.63), 7.095 (0.90), 7.113 (2.15), 7.131 (1.88), 7.167 (3.49), 7.184 (2.07), 7.194 (1.30), 7.213 (2.03), 7.231 (1.10), 7.304 (3.20), 7.323 (2.18), 7.478 (0.88), 7.491 (2.00), 7.501 (4.88), 7.509 (4.69), 7.521 (13.16), 7.533 (5.93), 7.686 (0.65), 7.834 (2.17), 7.840 (1.93), 7.857 (3.18), 7.862 (2.93), 7.933 (5.55), 7.955 (3.53), 8.827 (1.43), 8.841 (2.07), 8.855 (1.26).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 11.98 (br. s, 1H), 8.84 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.26-7.06 (m, 3H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.39-3.26 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.18-1.98 (m, 6H), 1.87-1.74 (m, 1H).

Пример 162

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метилфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метилфенил)пентаноата (110 мг, 187 мкмоль, Пример 239A) в дихлорметане (1.3 мл) добавили TFA (290 мкл, 3.7 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем снова прибавили TFA (140 мкл, 1.9 ммоль), и смесь перемешивали еще одну ночь при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 88 мг (98% чистоты, ее-значение 99%, 86% теор. вых. указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +15.5°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

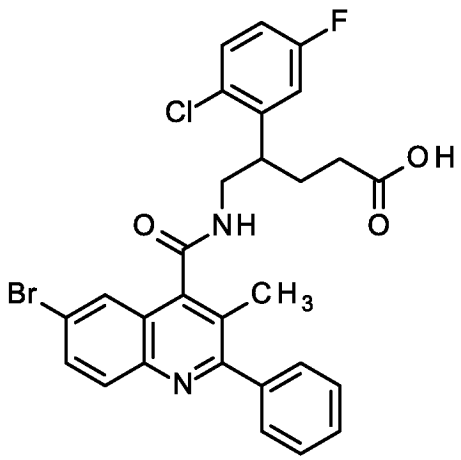
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 531/533 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.97), 1.778 (0.45), 1.793 (0.92), 1.818 (1.14), 1.837 (0.65), 2.026 (0.83), 2.044 (1.53), 2.053 (1.37), 2.073 (7.18), 2.082 (4.17), 2.107 (3.40), 2.331 (16.00), 2.523 (0.69), 3.320 (1.07), 3.338 (1.15), 3.366 (0.40), 3.478 (0.74), 3.490 (1.00), 3.510 (1.23), 3.524 (1.22), 3.539 (0.77), 3.714 (0.92), 3.733 (1.43), 3.750 (1.28), 3.766 (1.19), 3.785 (0.75), 7.095 (0.76), 7.113 (2.03), 7.131 (1.77), 7.167 (3.35), 7.184 (1.93), 7.194 (1.17), 7.214 (1.92), 7.231 (1.05), 7.304 (3.11), 7.323 (2.14), 7.478 (0.50), 7.488 (1.24), 7.491 (1.42), 7.501 (4.18), 7.509 (3.98), 7.521 (12.74), 7.532 (5.63), 7.535 (4.82), 7.543 (1.04), 7.685 (0.58), 7.834 (2.12), 7.839 (1.87), 7.857 (3.22), 7.862 (3.01), 7.933 (5.66), 7.955 (3.64), 8.827 (1.30), 8.841 (1.98), 8.855 (1.22).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.01 (br. s, 1H), 8.84 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.55-7.47 (m, 5H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.25-7.08 (m, 3H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.39-3.27 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19-2.00 (m, 6H), 1.86-1.74 (m, 1H).

Пример 163

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (60 мг, 95.9 мкмоль, Пример 240A) в дихлорметане (680 мкл) добавили TFA (150 мкл, 1.9 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем снова прибавили TFA (150 мкл, 1.9 ммоль), и смесь перемешивали дополнительные 24 ч при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод

16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 48 мг (98% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 569/571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.819 (1.01), 1.839 (1.23), 2.031 (0.98), 2.062 (2.52), 2.088 (2.22), 2.101 (2.02), 2.110 (2.52), 2.140 (8.20), 2.158 (2.61), 2.181 (0.91), 3.612 (1.09), 3.739 (2.47), 4.055 (1.13), 7.119 (0.79), 7.139 (1.42), 7.409 (1.76), 7.416 (1.87), 7.434 (1.85), 7.442 (1.75), 7.481 (2.77), 7.494 (3.57), 7.502 (5.96), 7.509 (4.48), 7.520 (16.00), 7.531 (5.82), 7.663 (0.43), 7.833 (2.34), 7.838 (2.11), 7.855 (3.52), 7.860 (3.44), 7.930 (6.44), 7.952 (4.06), 8.847 (1.27), 8.862 (2.54), 8.876 (1.24).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.86 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 6H), 7.43 (dd, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 3.79-3.55 (m, 3H), 2.22-1.99 (m, 6H), 1.88-1.76 (m, 1H).

Пример 164

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (1.56 г, 86% чистоты, 2.14 ммоль, Пример 241A) в дихлорметане (15 мл) добавили TFA (3.3 мл, 43 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток дважды очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 949 мг (98% чистоты, ее-значение 99%, 76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -22.2°, 589 нм, c = 0.42 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 569/571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.07), 1.797 (0.50), 1.819 (1.05), 1.840 (1.25), 1.861 (0.74), 2.018 (0.76), 2.031 (1.01), 2.050 (1.19), 2.061 (2.61), 2.073 (0.72), 2.088 (2.28), 2.101 (2.05), 2.110 (2.52), 2.140 (8.45), 2.158 (2.74), 2.181 (0.93), 2.198 (0.44), 3.615 (1.02), 3.738 (2.40), 7.119 (0.79), 7.139 (1.41), 7.154 (0.82), 7.408 (1.88),

7.416 (1.91), 7.434 (1.91), 7.441 (1.83), 7.480 (2.72), 7.494 (3.60), 7.502 (5.20), 7.508 (4.41), 7.519 (16.00), 7.529 (5.73), 7.830 (2.18), 7.835 (2.03), 7.853 (3.29), 7.858 (3.25), 7.928 (5.99), 7.950 (3.83), 8.845 (1.32), 8.860 (2.66), 8.874 (1.26), 12.066 (1.15).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.07 (br. s, 1H), 8.86 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.55-7.47 (m, 6H), 7.42 (dd, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 3.82-3.55 (m, 3H), 2.21-1.98 (m, 6H), 1.91-1.76 (m, 1H).

Пример 165

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (1.26 г, 98% чистоты, 1.97 ммоль, Пример 242A) в дихлорметане (14 мл) добавили TFA (3.0 мл, 39 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.03 г (98% чистоты, ее-значение 95%, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +20.1°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

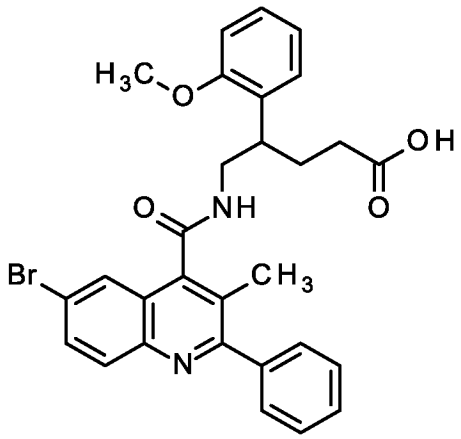
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 569/571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.01), 0.008 (1.76), 1.796 (0.49), 1.819 (1.03), 1.828 (0.64), 1.840 (1.24), 1.861 (0.71), 2.018 (0.76), 2.031 (1.00), 2.049 (1.19), 2.061 (2.63), 2.073 (0.82), 2.088 (2.31), 2.101 (2.07), 2.110 (2.51), 2.140 (8.28), 2.158 (2.73), 2.181 (0.94), 2.198 (0.45), 2.523 (0.64), 3.616 (1.00), 3.738 (2.38), 7.119 (0.77), 7.139 (1.37), 7.154 (0.82), 7.408 (1.85), 7.416 (1.90), 7.434 (1.90), 7.441 (1.82), 7.480 (2.76), 7.494 (3.67), 7.500 (5.17), 7.508 (4.41), 7.519 (16.00), 7.530 (5.70), 7.830 (2.31), 7.835 (2.07), 7.853 (3.49), 7.858 (3.30), 7.928 (6.23), 7.950 (3.98), 8.845 (1.30), 8.860 (2.64), 8.874 (1.26), 12.067 (1.03).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.07 (br. s, 1H), 8.86 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 6H), 7.42 (dd, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 3.83-3.54 (m, 3H), 2.22-1.99 (m, 6H), 1.90-1.76 (m, 1H).

Пример 166

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)пентаноата (40 мг, 98% чистоты, 64.9 мкмоль, Пример 243A) в дихлорметане (460 мкл) добавили TFA (100 мкл, 1.3 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 35 мг (98% чистоты, 96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 547/549 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.195 (0.72), 1.212 (0.73), 1.776 (0.74), 1.802 (1.20), 1.816 (1.27), 1.853 (0.50), 1.985 (1.24), 2.004 (1.49), 2.016 (2.88), 2.049 (4.81), 2.075 (3.56), 2.092 (1.80), 2.146 (7.88), 2.328 (0.67), 2.367 (0.76), 2.670 (0.44), 2.731 (1.81), 2.890 (2.22), 3.401 (1.49), 3.620 (0.86), 3.636 (1.30), 3.653 (1.88), 3.668 (2.28), 3.683 (1.42), 3.704 (1.55), 3.721 (2.03), 3.740 (2.03), 4.988 (0.72), 6.927 (1.69), 6.946 (3.49), 6.964 (2.23), 6.979 (3.61), 6.999 (4.03), 7.200 (1.99), 7.220 (3.32), 7.228 (4.01), 7.246 (3.29), 7.492 (2.11), 7.502 (5.02), 7.510 (5.09), 7.522 (16.00), 7.707 (1.77), 7.832 (2.38), 7.838 (2.30), 7.855 (3.59), 7.860 (3.61), 7.928 (6.05), 7.950 (4.12), 8.757 (1.62), 8.772 (2.96), 8.786 (1.60).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.77 (br. t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.71 (br. s, 1H), 7.57-7.46 (m, 5H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.02-6.89 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77-3.60 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.19-1.94 (m, 6H), 1.88-1.73 (m, 1H).

Пример 167

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)пентаноата (60 мг, 98% чистоты, 97.4 мкмоль, Пример 244A) в дихлорметане (690 мкл) добавили TFA (150 мкл, 1.9 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем снова TFA (150 мкл, 1.9 ммоль) прибавили, и смесь перемешивали дополнительные 3 ч при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 51 мг (98% чистоты, ее-значение 97%, 93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -12.6°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 547/549 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.92), 0.008 (1.56), 1.776 (0.63), 1.801 (1.03), 1.815 (1.14), 1.829 (0.88), 1.839 (0.64), 1.853 (0.42), 1.984 (0.94), 1.997 (1.05), 2.004 (1.10), 2.016 (2.66), 2.043 (3.49), 2.048 (4.43), 2.074 (3.42), 2.092 (1.49), 2.114 (0.98), 2.145 (7.48), 2.523 (1.02), 3.399 (1.46), 3.599 (0.77), 3.620 (1.26), 3.634 (1.77), 3.652 (2.54), 3.667 (3.10), 3.682 (2.34), 3.703 (2.65), 3.719 (3.18), 3.739 (3.19), 3.756 (2.77), 3.953 (0.59), 6.927 (1.56), 6.945 (3.49), 6.964 (2.06), 6.979 (3.60), 6.998 (4.19), 7.200 (1.81), 7.219 (3.06), 7.227 (3.89), 7.239 (1.91), 7.246 (3.28), 7.477 (0.49), 7.490 (1.47), 7.500 (4.51), 7.508 (4.29), 7.520 (16.00), 7.531 (6.55), 7.705 (1.50), 7.829 (2.44), 7.834 (2.20), 7.851 (3.77), 7.856 (3.62), 7.926 (6.85), 7.948 (4.37), 8.755 (1.48), 8.770 (2.95), 8.784 (1.47).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.00 (br. s, 1H), 8.77 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.71 (br. s, 1H), 7.55-7.46 (m, 5H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.01-6.91 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77-3.61 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 1H), 2.19-1.95 (m, 6H), 1.87-1.74 (m, 1H).

Пример 168

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)пентаноата (55 мг, 98% чистоты, 89.3 мкмоль, Пример 245A) в дихлорметане (630 мкл) добавили TFA (140 мкл, 1.8 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем снова прибавили TFA (140 мкл, 1.8 ммоль), и смесь перемешивали дополнительные 4 ч при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 46 мг (98% чистоты, ее-значение 99%, 92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +14.1°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

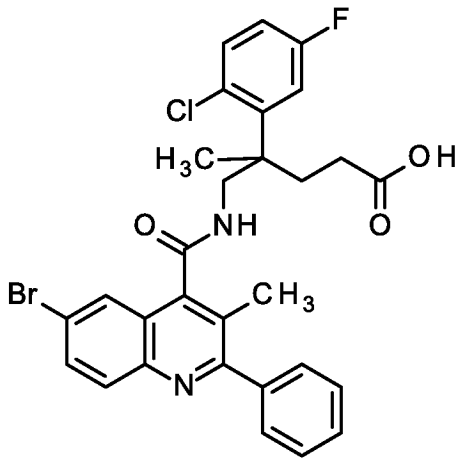
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 547/549 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.42), 1.802 (0.63), 1.815 (0.70), 1.828 (0.53), 1.984 (0.57), 1.997 (0.64), 2.004 (0.65), 2.016 (1.63), 2.043 (2.14), 2.048 (2.70), 2.074 (2.10), 2.092 (0.92), 2.114 (0.59), 2.145 (4.55), 2.524 (0.53), 3.400 (1.05), 3.431 (0.60), 3.619 (2.56), 3.633 (2.25), 3.652 (2.13), 3.667 (2.07), 3.682 (1.32), 3.703 (1.21), 3.719 (1.35), 3.739 (1.22), 3.756 (0.91), 3.776 (16.00), 6.927 (0.96), 6.946 (2.13), 6.964 (1.26), 6.979 (2.22), 6.998 (2.60), 7.200 (1.12), 7.219 (1.89), 7.227 (2.40), 7.239 (1.18), 7.246 (2.03), 7.490 (0.90), 7.500 (2.81), 7.508 (2.70), 7.520 (9.88), 7.527 (5.03), 7.531 (4.00), 7.534 (3.68), 7.704 (0.90), 7.829 (1.57), 7.834 (1.40), 7.851 (2.41), 7.856 (2.30), 7.926 (4.33), 7.948 (2.78), 8.755 (0.91), 8.770 (1.80), 8.784 (0.90).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 11.97 (br. s, 1H), 8.77 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.70 (br. s, 1H), 7.56-7.44 (m, 5H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.02-6.91 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76-3.61 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.20-1.94 (m, 6H), 1.87-1.73 (m, 1H).

Пример 169

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)-4-метилвалериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)-4-метилпентаноат (40 мг, 72% чистоты, 45.0 мкмоль, Пример 246A) в дихлорметане (320 мкл) добавили TFA (69 мкл, 900 мкмоль), и смесь перемешивали 48 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (69 мкл, 900 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 24 ч при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток смешали с этилацетатом и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (соответственно 10 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 10 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 25 мг (98% чистоты, 93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 583/585 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.233 (0.75), 1.334 (0.50), 1.475 (16.00), 1.555 (0.62), 1.592 (1.31), 1.617 (0.98), 1.853 (0.95), 1.877 (1.37), 1.914 (1.56), 1.951 (1.24), 2.146 (2.24), 2.259 (0.40), 2.327 (0.62), 2.366 (0.44), 2.669 (0.59), 2.710 (0.42), 3.327 (4.51), 3.698 (1.25), 4.301 (1.03), 7.119 (1.15), 7.139 (2.08), 7.160 (1.25), 7.217 (2.04), 7.246 (2.10), 7.445 (1.49), 7.468 (1.99), 7.484 (2.99), 7.499 (6.68), 7.504 (5.17), 7.518 (9.57), 7.532 (11.52), 7.644 (0.86), 7.820 (2.62), 7.825 (2.41), 7.842 (3.95), 7.847 (3.88), 7.921 (7.11), 7.943 (4.62), 9.110 (0.51).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.11 (br. s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.57-7.42 (m, 6H), 7.23 (br. d, 1H), 7.18-7.07 (m, 1H), 4.39-4.25 (m, 1H), 3.77-3.62 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H, частично скрыт), 2.15 (br. s, 3H), 2.02-1.79 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 1H), 1.47 (s, 3H).

Пример 170

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)-4-метилвалериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)-4-метилпентаноата (60 мг, 93.8 мкмоль, Пример 247A) в дихлорметане (690 мкл) добавили TFA (72 мкл, 940 мкмоль), и смесь оставили на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток смешали с этилацетатом и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (соответственно 10 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 10 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 48 мг (98% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -10.4°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 583/585 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.463 (16.00), 1.744 (1.05), 1.761 (1.23), 1.776 (0.90), 1.998 (1.25), 2.016 (1.10), 2.165 (5.53), 2.332 (1.41), 2.353 (1.27), 2.366 (1.37), 2.670 (0.74), 2.710 (0.64), 3.736 (0.94), 4.244 (0.86), 7.101 (1.05), 7.108 (1.30), 7.127 (2.15), 7.141 (1.37), 7.149 (1.42), 7.256 (1.82), 7.281 (1.92), 7.435 (1.75), 7.450 (2.12), 7.457 (2.03), 7.471 (2.15), 7.485 (2.13), 7.500 (7.01), 7.518 (8.09), 7.538 (9.99), 7.556 (2.99), 7.655 (3.04), 7.816 (2.46), 7.821 (2.31), 7.839 (3.72), 7.844 (3.66), 7.919 (6.26), 7.942 (4.16).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.45 (br. s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.58-7.41 (m, 6H), 7.27 (br. d, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 4.24 (br. s, 1H),

3.74 (br. s, 1H), 2.42-2.29 (m, 1H), 2.17 (br. s, 3H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.55-1.43 (m, 1H).

Пример 171

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)-4-метилвалериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)-4-метилпентаноата (80 мг, 125 мкмоль, Пример 248A) в дихлорметане (920 мкл) добавили TFA (96 мкл, 1.3 ммоль), и смесь оставили на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток смешали с этилацетатом и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (соответственно 10 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 10 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 68 мг (98% чистоты, 91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +14.5°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

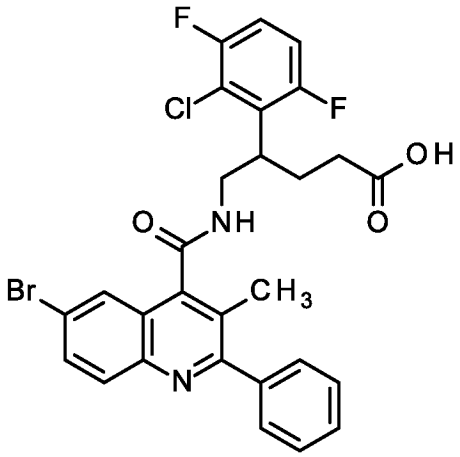
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 583/585 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.46), 0.147 (0.46), 1.462 (16.00), 1.743 (1.16), 1.761 (1.28), 2.007 (1.21), 2.168 (6.38), 2.327 (1.98), 2.366 (1.39), 2.669 (1.02), 2.689 (2.41), 2.710 (0.78), 2.731 (0.91), 2.890 (0.88), 3.731 (0.89), 4.213 (0.83), 7.109 (1.31), 7.128 (2.20), 7.142 (1.34), 7.148 (1.37), 7.261 (1.83), 7.286 (1.85), 7.435 (1.90), 7.450 (2.20), 7.457 (2.12), 7.472 (2.30), 7.485 (2.25), 7.500 (7.08), 7.518 (7.99), 7.539 (9.68), 7.558 (2.92), 7.656 (3.56), 7.816 (2.46), 7.821 (2.36), 7.838 (3.76), 7.843 (3.65), 7.919 (6.25), 7.941 (4.07), 9.524 (0.41).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.52 (br. s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.57-7.42 (m, 6H), 7.27 (br. d, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 4.22 (br. s, 1H), 3.73 (br. s, 1H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.17 (br. s, 3H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.46 (s, 3H).

Пример 172

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (100 мг, 155 мкмоль, Пример 249A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (120 мкл, 1.6 ммоль), и смесь оставили на 5 дней при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 81 мг (96% чистоты, 85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 587/589 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.48), 0.008 (2.23), 1.366 (1.46), 1.374 (1.01), 1.989 (0.64), 2.077 (1.02), 2.090 (1.26), 2.096 (1.29), 2.111 (2.28), 2.153 (8.77), 2.187 (1.59), 2.209 (0.60), 2.225 (0.43), 2.524 (0.98), 3.761 (1.41), 3.801 (1.14), 7.270 (0.60), 7.281 (0.72), 7.294 (1.33), 7.304 (1.38), 7.318 (1.03), 7.329 (0.90), 7.406 (1.25), 7.415 (1.25), 7.482 (0.54), 7.495 (1.55), 7.505 (4.63), 7.513 (4.55), 7.524 (16.00), 7.535 (6.42), 7.538 (5.67), 7.844 (2.39), 7.849 (2.16), 7.866 (3.69), 7.871 (3.52), 7.938 (6.67), 7.960 (4.19), 8.942 (1.21), 8.956 (2.17).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.96 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.56-7.48 (m, 5H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 3.95-3.68 (m, 3H), 2.26-1.92 (m, 7H).

Пример 173

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (240 мг, 373 мкмоль, Пример 250A) в дихлорметане (2.7 мл) добавили TFA (290 мкл, 3.7 ммоль), и смесь оставили на 2 дня при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 212 мг (100% чистоты, ее-значение >95%, 97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -39.2°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 587/589 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.93), 1.990 (0.67), 2.073 (3.12), 2.097 (1.31), 2.112 (2.29), 2.154 (9.13), 2.187 (1.62), 2.210 (0.58), 2.524 (0.76), 3.762 (1.50), 3.803 (1.22), 4.388 (0.53), 7.270 (0.59), 7.281 (0.72), 7.294 (1.36), 7.304 (1.41), 7.319 (1.05), 7.330 (0.90), 7.405 (1.27), 7.415 (1.22), 7.482 (0.54), 7.495 (1.55), 7.505 (4.66), 7.513 (4.50), 7.524 (16.00), 7.535 (6.51), 7.843 (2.34), 7.849 (2.11), 7.866 (3.63), 7.871 (3.44), 7.938 (6.46), 7.960 (4.05), 8.942 (1.26), 8.957 (2.25).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 11.97 (br. s, 1H), 8.96 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.57-7.47 (m, 5H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 1H), 3.94-3.67 (m, 3H), 2.25-1.90 (m, 7H).

Пример 174

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (250 мг, 388 мкмоль, Пример 251A) в дихлорметане (2.9 мл) добавили TFA (300 мкл, 3.9 ммоль), и смесь оставили на 2 дня при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в

ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 217 мг (100% чистоты, ее-значение 98%, 95% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +37.4°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

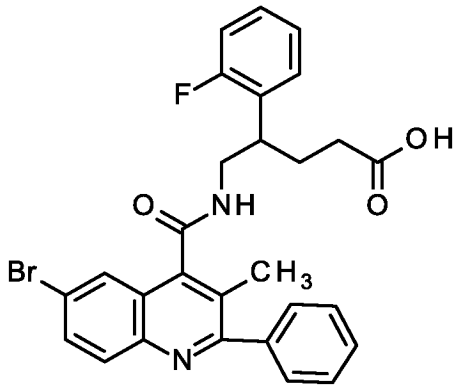
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 587/589 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.25), 0.008 (2.24), 1.990 (0.66), 2.073 (2.48), 2.097 (1.28), 2.111 (2.23), 2.153 (8.83), 2.186 (1.54), 2.209 (0.55), 2.524 (1.02), 3.740 (2.63), 7.270 (0.59), 7.281 (0.71), 7.294 (1.32), 7.304 (1.37), 7.319 (1.03), 7.329 (0.88), 7.405 (1.24), 7.415 (1.20), 7.494 (1.50), 7.504 (4.49), 7.512 (4.34), 7.523 (16.00), 7.535 (6.16), 7.842 (2.29), 7.847 (2.09), 7.864 (3.52), 7.870 (3.33), 7.936 (6.38), 7.959 (3.98), 8.940 (1.22), 8.955 (2.16).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.10 (br. s, 1H), 8.95 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.46-7.36 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 3.83-3.62 (m, 3H), 2.24-1.90 (m, 7H).

Пример 175

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-фторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-фторфенил)пентаноата (500 мг, 845 мкмоль, Пример 252A) в дихлорметане (6.2 мл) добавили TFA (650 мкл, 8.5 ммоль), и смесь оставили на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток

адсорбировали в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Лиофилизат смешали с этилацетатом и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (соответственно 10 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 10 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 449 мг (98% чистоты, 97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.90 мин; MS (ESIpos): m/z = 535/537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.788 (0.55), 1.805 (0.74), 1.814 (0.87), 1.828 (0.96), 1.839 (0.68), 1.850 (0.52), 2.033 (0.88), 2.045 (1.01), 2.060 (2.26), 2.069 (1.20), 2.086 (3.57), 2.094 (4.79), 2.117 (4.38), 2.134 (2.79), 2.155 (1.10), 3.347 (0.85), 3.359 (0.89), 3.368 (0.87), 3.637 (0.46), 3.651 (0.80), 3.670 (1.01), 3.684 (1.39), 3.697 (0.75), 3.735 (0.60), 3.753 (0.87), 3.771 (0.75), 7.144 (1.24), 7.166 (1.93), 7.191 (2.44), 7.208 (2.20), 7.226 (1.54), 7.271 (0.78), 7.286 (1.30), 7.302 (1.25), 7.324 (0.53), 7.401 (1.30), 7.404 (1.30), 7.419 (2.25), 7.438 (1.13), 7.490 (1.36), 7.502 (3.61), 7.510 (4.01), 7.520 (16.00), 7.834 (1.78), 7.839 (1.57), 7.857 (2.72), 7.861 (2.48), 7.929 (5.01), 7.951 (3.11), 8.853 (1.26), 8.868 (2.06), 8.882 (1.09).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.87 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.55-7.46 (m, 5H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.36-7.25 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 1H), 2.20-1.99 (m, 6H), 1.88-1.75 (m, 1H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (400 мг) растворили в метаноле (20 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 176 и 177) [колонка: Daicel Chiralpak AD, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 1.0 мл; элюент: 21% этанола / 79% диоксида углерода; продолжительность действия 13 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 176

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-фторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 175 разделении энантиомеров получили 128 мг (98% чистоты, ее-значение 96%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -32.2°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 535/537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.76), 0.008 (1.82), 1.785 (0.53), 1.812 (0.78), 1.826 (0.88), 1.847 (0.53), 2.030 (1.00), 2.056 (2.16), 2.073 (2.12), 2.083 (3.51), 2.092 (4.44), 2.114 (4.01), 2.131 (2.68), 2.523 (1.54), 3.530 (2.19), 3.634 (0.52), 3.648 (0.83), 3.667 (1.03), 3.681 (1.32), 3.695 (0.75), 3.732 (0.63), 3.750 (0.85), 7.144 (1.22), 7.165 (1.92), 7.189 (2.26), 7.206 (2.10), 7.225 (1.45), 7.285 (1.19), 7.302 (1.04), 7.399 (1.28), 7.418 (2.19), 7.436 (1.19), 7.486 (1.67), 7.499 (3.86), 7.506 (4.36), 7.517 (16.00), 7.527 (4.36), 7.828 (1.83), 7.833 (1.66), 7.850 (2.65), 7.855 (2.51), 7.924 (5.15), 7.946 (3.20), 8.848 (1.13), 8.863 (1.83), 8.877 (1.05), 12.048 (0.45).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.05 (br. s, 1H), 8.86 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.55-7.47 (m, 5H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.24-7.13 (m, 2H), 3.83-3.71 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H, частично скрыт), 2.20-1.99 (m, 6H), 1.88-1.75 (m, 1H).

Пример 177

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-фторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 175 разделении энантиомеров получили 130 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +36.9°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 535/537 $[M+H]^+$

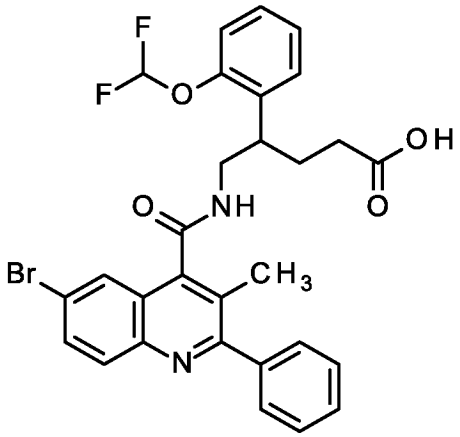
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.11), 0.008 (1.01), 1.786 (0.50), 1.803 (0.70), 1.813 (0.78), 1.825 (0.90), 1.836 (0.61), 1.848 (0.49), 2.031 (0.80), 2.043 (0.93),

2.056 (1.99), 2.067 (1.12), 2.073 (1.31), 2.084 (3.28), 2.092 (4.41), 2.115 (3.90), 2.131 (2.64), 2.152 (1.05), 2.523 (0.46), 3.635 (0.44), 3.648 (0.75), 3.667 (0.96), 3.681 (1.32), 3.695 (0.72), 3.733 (0.56), 3.752 (0.80), 3.769 (0.71), 7.144 (1.09), 7.165 (1.77), 7.190 (2.21), 7.206 (2.04), 7.225 (1.44), 7.271 (0.66), 7.285 (1.15), 7.301 (1.12), 7.322 (0.46), 7.399 (1.13), 7.403 (1.14), 7.418 (2.04), 7.421 (1.92), 7.436 (1.02), 7.480 (0.55), 7.486 (1.15), 7.499 (3.30), 7.506 (3.66), 7.517 (16.00), 7.523 (5.91), 7.528 (4.35), 7.828 (1.76), 7.833 (1.58), 7.850 (2.67), 7.855 (2.52), 7.924 (5.27), 7.947 (3.33), 8.849 (1.12), 8.864 (1.90), 8.878 (1.07).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.05 (br. s, 1H), 8.86 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.54-7.48 (m, 5H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H, частично скрыт), 2.22-1.98 (m, 6H), 1.89-1.75 (m, 1H).

Пример 178

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(дифторметокси)фенил]валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(дифторметокси)фенил]пентаноата (500 мг, 782 мкмоль, Пример 253A) в дихлорметане (5.7 мл) добавили TFA (600 мкл, 7.8 ммоль), и смесь оставили на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Лиофилизат смешали с этилацетатом и насыщенным раствором

гидрокарбоната натрия (соответственно 10 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 10 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 238 мг (98% чистоты, 51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 583/585 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.821 (0.58), 1.841 (1.12), 1.862 (1.43), 1.886 (0.90), 2.000 (0.42), 2.022 (1.00), 2.037 (3.07), 2.067 (3.02), 2.077 (4.34), 2.095 (2.55), 2.124 (4.67), 2.146 (2.22), 3.378 (1.23), 3.397 (1.28), 3.636 (0.63), 3.651 (1.02), 3.669 (1.45), 3.684 (1.78), 3.698 (0.98), 3.733 (1.04), 3.751 (1.49), 3.768 (1.39), 3.783 (0.87), 3.803 (0.56), 4.624 (1.03), 6.992 (2.69), 7.158 (3.03), 7.178 (9.00), 7.245 (1.19), 7.263 (3.01), 7.281 (2.28), 7.311 (2.07), 7.330 (2.45), 7.346 (0.98), 7.363 (2.70), 7.430 (3.02), 7.433 (3.12), 7.448 (2.55), 7.452 (2.49), 7.481 (0.55), 7.494 (1.58), 7.504 (4.68), 7.512 (4.55), 7.523 (15.91), 7.525 (16.00), 7.534 (6.68), 7.538 (5.96), 7.680 (0.71), 7.838 (2.34), 7.843 (2.22), 7.860 (3.62), 7.865 (3.62), 7.934 (6.72), 7.956 (4.28), 8.832 (1.55), 8.847 (2.98), 8.861 (1.52).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.85 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.56-7.48 (m, 5H), 7.44 (dd, 1H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.21-6.97 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.45-3.32 (m, 1H), 2.21-1.98 (m, 6H), 1.94-1.78 (m, 1H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (230 мг) растворили в метаноле (20 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 179 и 180 [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 1.0 мл; элюент: 25% изопропанола / 75% диоксида углерода; продолжительность действия 7 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 179

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(дифторметокси)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 178 разделении энантиомеров получили 60 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -17.7°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 583/585 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.52), 0.008 (1.39), 1.030 (4.20), 1.045 (4.27), 1.819 (0.56), 1.840 (1.09), 1.860 (1.40), 1.884 (0.90), 1.999 (0.40), 2.020 (0.94), 2.035 (3.03), 2.065 (2.88), 2.075 (4.17), 2.094 (2.50), 2.123 (4.63), 2.145 (2.12), 3.375 (1.26), 3.394 (1.29), 3.523 (0.73), 3.634 (0.59), 3.648 (0.97), 3.666 (1.40), 3.682 (1.74), 3.696 (0.94), 3.731 (1.00), 3.747 (1.42), 3.766 (1.36), 3.782 (0.83), 3.800 (0.53), 6.991 (2.74), 7.157 (2.98), 7.177 (9.10), 7.243 (1.17), 7.261 (2.98), 7.279 (2.29), 7.310 (2.02), 7.329 (2.40), 7.345 (0.97), 7.363 (2.73), 7.428 (3.01), 7.432 (3.03), 7.447 (2.55), 7.451 (2.44), 7.477 (0.57), 7.490 (1.52), 7.500 (4.55), 7.508 (4.30), 7.520 (16.00), 7.530 (6.42), 7.677 (0.70), 7.831 (2.27), 7.836 (2.11), 7.853 (3.48), 7.859 (3.41), 7.929 (6.63), 7.951 (4.24), 8.826 (1.52), 8.841 (2.91), 8.855 (1.50), 12.015 (2.69).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.02 (s, 1H), 8.84 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.56-7.48 (m, 5H), 7.44 (dd, 1H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.19-6.98 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.20-1.97 (m, 6H), 1.92-1.76 (m, 1H).

Пример 180

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(дифторметокси)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 178 разделении энантиомеров получили 67 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +16.8°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 583/585 $[M+H]^+$

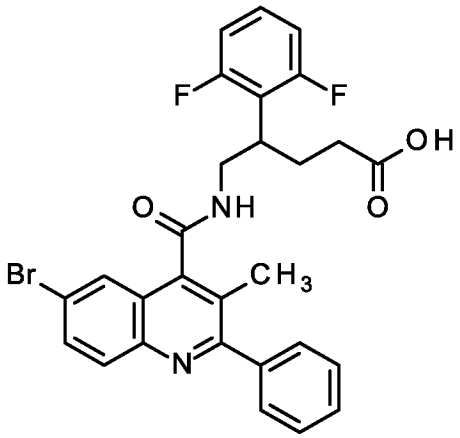
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.17), 0.008 (1.84), 1.030 (4.30), 1.045 (4.35), 1.819 (0.54), 1.839 (1.03), 1.859 (1.36), 1.883 (0.86), 2.020 (0.90), 2.035 (2.94), 2.075 (4.00), 2.093 (2.37), 2.122 (4.45), 3.374 (1.21), 3.394 (1.22), 3.633 (0.56), 3.648

(0.95), 3.666 (1.33), 3.681 (1.65), 3.696 (0.90), 3.730 (0.95), 3.747 (1.42), 3.766 (1.37), 3.779 (0.89), 3.800 (0.51), 4.325 (0.54), 4.336 (0.52), 6.991 (2.66), 7.156 (2.92), 7.177 (8.88), 7.243 (1.12), 7.260 (2.91), 7.278 (2.22), 7.310 (1.94), 7.328 (2.30), 7.344 (0.94), 7.362 (2.66), 7.428 (2.91), 7.431 (2.87), 7.447 (2.49), 7.477 (0.50), 7.490 (1.46), 7.500 (4.46), 7.508 (4.24), 7.520 (16.00), 7.531 (6.21), 7.677 (0.71), 7.831 (2.33), 7.836 (2.11), 7.853 (3.53), 7.859 (3.38), 7.928 (6.72), 7.951 (4.28), 8.826 (1.45), 8.841 (2.79), 8.855 (1.41), 12.014 (2.07).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.01 (s, 1H), 8.84 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.56-7.48 (m, 5H), 7.44 (dd, 1H), 7.38-7.22 (m, 2H), 7.20-6.96 (m, 2H), 3.83-3.71 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 2.20-1.96 (m, 6H), 1.94-1.77 (m, 1H).

Пример 181

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дифторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дифторфенил)пентаноата (500 мг, 820 мкмоль, Пример 254A) в дихлорметане (6.0 мл) добавили TFA (630 мкл, 8.2 ммоль), и смесь оставили на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Лиофилизат смешали с этилацетатом и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (соответственно 10 мл) и встряхнули. После разделения фаз

водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 10 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 442 мг (98% чистоты, 95% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 553/555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.64), 0.008 (0.51), 1.886 (0.55), 1.901 (0.72), 1.916 (0.93), 1.927 (0.87), 1.958 (0.42), 2.061 (0.90), 2.074 (1.15), 2.092 (1.18), 2.112 (1.59), 2.127 (5.66), 2.144 (7.80), 3.521 (0.88), 3.721 (0.74), 3.740 (1.31), 3.754 (1.85), 3.769 (1.54), 3.788 (1.01), 3.809 (0.81), 7.056 (2.54), 7.078 (4.69), 7.101 (3.00), 7.333 (0.88), 7.352 (1.17), 7.369 (0.79), 7.483 (0.41), 7.493 (1.20), 7.505 (3.76), 7.512 (3.82), 7.523 (16.00), 7.534 (5.28), 7.842 (2.02), 7.847 (1.84), 7.864 (3.16), 7.869 (3.07), 7.934 (5.90), 7.956 (3.70), 8.942 (1.26), 8.957 (2.42), 8.971 (1.26).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.96 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.71 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.40-7.29 (m, 1H), 7.08 (t, 2H), 3.86-3.68 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 6H), 1.98-1.85 (m, 1H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (380 мг) растворили в метаноле (20 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 182 и 183) [колонка: Daicel Chiralpak AD, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 1.0 мл; элюент: 25% изопропанола / 75% диоксида углерода; продолжительность действия 10 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 182

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 181 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера (ее-значение 99%). Затем очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Затем еще один раз дополнительно очистили посредством

препаративной ВЭЖХ (Метод 18). Получили 27 мг (98% чистоты) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -47.5°, 589 нм, c = 0.31 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 553/555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.36), 0.008 (3.27), 1.909 (0.80), 2.054 (0.74), 2.067 (0.89), 2.088 (1.10), 2.114 (4.71), 2.130 (4.70), 2.144 (4.68), 2.327 (0.54), 2.670 (0.59), 3.514 (0.89), 3.714 (0.65), 3.733 (1.16), 3.748 (1.58), 3.762 (1.27), 3.782 (0.91), 7.054 (2.15), 7.076 (4.00), 7.099 (2.52), 7.332 (0.78), 7.348 (1.00), 7.488 (1.07), 7.501 (3.22), 7.508 (3.48), 7.519 (16.00), 7.835 (1.80), 7.840 (1.66), 7.857 (2.81), 7.863 (2.74), 7.928 (5.21), 7.951 (3.25), 8.939 (1.07), 8.954 (1.99), 8.969 (1.07).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.00 (br. s, 1H), 8.95 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.70 (br. s, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.41-7.25 (m, 1H), 7.08 (t, 2H), 3.88-3.67 (m, 2H), 3.51 (br. s, 1H), 2.24-2.01 (m, 6H), 1.99-1.82 (m, 1H).

Пример 183

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 181 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера (ее-значение 99%). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 56 мг (98% чистоты) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +56.2°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 553/555 $[M+H]^+$

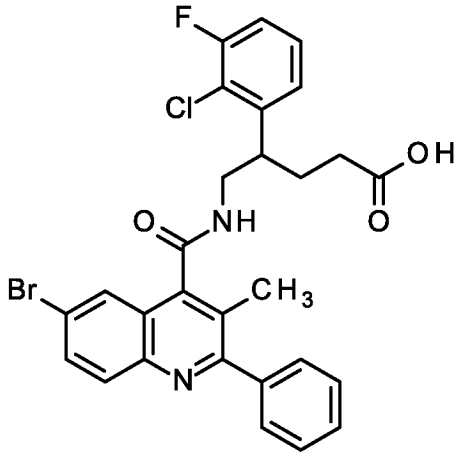
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.882 (0.61), 1.897 (0.80), 1.912 (1.00), 1.952 (0.41), 2.058 (1.06), 2.073 (2.93), 2.089 (1.45), 2.124 (5.99), 2.140 (7.91), 3.517 (0.98), 3.703 (0.47), 3.717 (0.82), 3.735 (1.41), 3.750 (1.92), 3.764 (1.59), 3.784 (1.10), 3.804 (0.85), 7.055 (2.46), 7.077 (4.38), 7.100 (2.65), 7.332 (0.99), 7.350 (1.19), 7.367 (0.78), 7.489 (1.84), 7.501 (4.01), 7.509 (4.54), 7.519 (16.00), 7.836 (1.87), 7.841 (1.61), 7.858

(2.80), 7.863 (2.43), 7.929 (4.66), 7.951 (2.85), 8.935 (1.35), 8.950 (2.28), 8.964 (1.15), 12.082 (1.35).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.08 (br. s, 1H), 8.95 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.70 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.41-7.29 (m, 1H), 7.08 (t, 2H), 3.87-3.67 (m, 2H), 3.52 (br. s, 1H), 2.21-2.02 (m, 6H), 1.98-1.83 (m, 1H).

Пример 184

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3-фторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3-фторфенил)пентаноата (100 мг, 160 мкмоль, Пример 255A) в дихлорметане (1.2 мл) добавили TFA (120 мкл, 1.6 ммоль), и смесь оставили на три дня при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 78 мг (100% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 569/571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.818 (0.64), 1.838 (1.05), 1.858 (1.38), 1.880 (0.81), 2.028 (0.44), 2.049 (0.90), 2.073 (2.99), 2.085 (1.48), 2.098 (3.43), 2.110 (5.48), 2.140 (5.75), 2.176 (1.34), 3.631 (1.74), 3.746 (1.83), 7.283 (0.98), 7.304 (2.11), 7.325 (1.39), 7.364 (1.57), 7.382 (3.21), 7.401 (1.38), 7.419 (1.64), 7.434 (1.44), 7.454 (0.55), 7.479 (0.61), 7.492 (1.67), 7.502 (4.92), 7.510 (4.75), 7.522 (16.00), 7.533 (6.95), 7.651

(0.43), 7.832 (2.36), 7.837 (2.13), 7.854 (3.59), 7.859 (3.37), 7.930 (6.74), 7.953 (4.29), 8.854 (1.51), 8.869 (2.99), 8.883 (1.46).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.09 (br. s, 1H), 8.87 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 3.87-3.35 (m, 3H, частично скрыт), 2.23-2.00 (m, 6H), 1.93-1.75 (m, 1H).

Пример 185

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3-фторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3-фторфенил)пентаноата (275 мг, 439 мкмоль, Пример 256A) в дихлорметане (3.7 мл) добавили TFA (740 мкл, 9.7 ммоль), и смесь оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 204 мг (100% чистоты, ее-значение 96%, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -18.3°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 569/571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.818 (0.61), 1.837 (1.07), 1.857 (1.36), 1.879 (0.84), 2.070 (2.64), 2.084 (1.42), 2.097 (3.39), 2.109 (5.38), 2.140 (5.93), 3.640 (1.33), 3.745 (1.77), 7.283 (1.02), 7.304 (2.13), 7.326 (1.43), 7.364 (1.63), 7.382 (3.24), 7.400 (1.44), 7.419 (1.73), 7.434 (1.48), 7.454 (0.60), 7.491 (1.75), 7.502 (4.64), 7.509 (4.71), 7.522 (16.00), 7.643 (0.42), 7.831 (2.09), 7.836 (2.04), 7.853 (3.22), 7.858 (3.21), 7.929 (5.64), 7.952 (3.62), 8.853 (1.50), 8.868 (2.89), 8.881 (1.45), 12.068 (0.80).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.07 (br. s, 1H), 8.87 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 3.87-3.55 (m, 3H), 2.22-1.99 (m, 6H), 1.92-1.76 (m, 1H).

Пример 186

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3-фторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3-фторфенил)пентаноата (290 мг, 463 мкмоль, Пример 257A) в дихлорметане (3.9 мл) добавили TFA (790 мкл, 10 ммоль), и смесь оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 266 мг (100% чистоты, ее-значение 98%, 100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +18.0°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

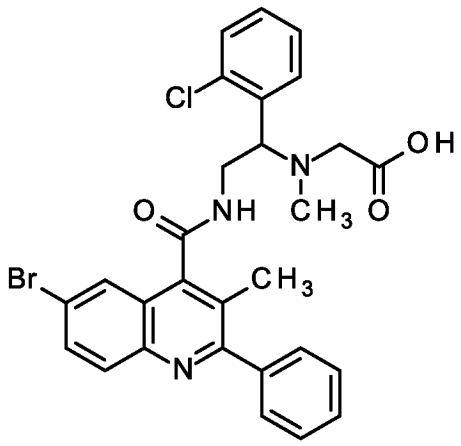
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 569/571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.818 (0.65), 1.838 (1.11), 1.858 (1.42), 1.880 (0.84), 2.029 (0.40), 2.049 (0.92), 2.071 (2.77), 2.085 (1.40), 2.099 (3.51), 2.110 (5.62), 2.141 (6.00), 2.176 (1.41), 3.518 (2.35), 3.640 (1.85), 7.283 (1.02), 7.304 (2.17), 7.325 (1.44), 7.364 (1.67), 7.382 (3.38), 7.401 (1.44), 7.419 (1.73), 7.434 (1.50), 7.454 (0.57), 7.479 (0.64), 7.492 (1.68), 7.503 (4.84), 7.510 (4.62), 7.522 (16.00), 7.533 (7.15), 7.646 (0.41), 7.832 (2.25), 7.837 (2.05), 7.855 (3.46), 7.860 (3.27), 7.930 (6.14), 7.953 (3.94), 8.855 (1.57), 8.870 (3.08), 8.884 (1.51).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.10 (br. s, 1H), 8.87 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 3.87-3.58 (m, 3H, частично скрыт), 2.22-2.00 (m, 6H), 1.93-1.76 (m, 1H).

Пример 187

(+/-)-*N*-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]-*N*-метилглицин *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-*N*-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]-*N*-метилглицината (150 мг, 241 мкмоль, Пример 258A) в дихлорметане (1.8 мл) добавили TFA (190 мкл, 2.4 ммоль), и смесь оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Затем остаток смешали с этилацетатом и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (соответственно 10 мл), встряхнули, и водную фазуn после разделения фаз дважды экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 106 мг (98% чистоты, 76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.54 мин; MS (ESIpos): m/z = 566/568 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.089 (7.35), 2.644 (1.80), 4.062 (0.43), 4.161 (0.56), 5.018 (0.45), 7.434 (1.06), 7.454 (1.84), 7.473 (1.43), 7.513 (16.00), 7.552 (1.61), 7.572 (1.18), 7.676 (0.54), 7.761 (0.86), 7.778 (0.78), 7.834 (1.30), 7.839 (1.23), 7.856 (2.01), 7.861 (2.01), 7.926 (3.68), 7.948 (2.25), 8.881 (1.00).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.88 (br. s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.56 (br. d, 1H), 7.53-7.40 (m, 7H), 5.02 (br. s, 1H), 4.12 (br. d, 2H), 3.70 (br. d, 2H), 2.64 (br. s, 3H), 2.09 (s, 3H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (70 мг) растворили в метаноле (10 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 188 и 189) [колонка: Daicel Chiralpak AD, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 1.0 мл; элюент: 25% изопропанола / 75% диоксида углерода; продолжительность действия 9 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 188

(-)-*N*-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]-*N*-метилглицин *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 187 разделении энантиомеров получили 22 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -27.9°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.81 мин; MS (ESIpos): m/z = 566/568 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.35), 0.008 (1.09), 2.152 (14.46), 2.327 (0.41), 2.362 (16.00), 2.523 (1.06), 3.149 (1.90), 3.191 (2.75), 3.353 (4.75), 3.396 (2.42), 3.827 (0.54), 3.979 (0.65), 4.631 (1.23), 4.648 (1.83), 4.665 (1.11), 7.306 (0.72), 7.310 (0.81), 7.325 (1.95), 7.329 (1.97), 7.344 (1.76), 7.348 (1.69), 7.366 (1.51), 7.384 (2.16), 7.400 (0.94), 7.465 (2.88), 7.468 (2.88), 7.485 (3.05), 7.488 (3.02), 7.500 (3.68), 7.507 (3.24), 7.519 (8.83), 7.524 (8.36), 7.532 (5.29), 7.544 (1.15), 7.577 (2.10), 7.581 (2.12), 7.596 (1.80), 7.600 (1.70), 7.742 (1.68), 7.827 (1.80), 7.832 (1.58), 7.849 (2.77), 7.854 (2.62), 7.923 (4.87), 7.945 (3.12), 8.726 (1.02), 8.741 (2.04), 8.755 (0.99).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.19 (br. s, 1H), 8.74 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.74 (br. s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.56-7.49 (m, 5H), 7.48 (dd, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.33 (td, 1H), 4.65 (t, 1H), 3.98 (br. s, 1H), 3.83 (br. s, 1H), 3.37 (d, 1H, частично скрыт), 3.17 (d, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Пример 189

(+)-*N*-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]-*N*-метилглицин *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 187 разделении энантиомеров получили 19 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +27.1°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

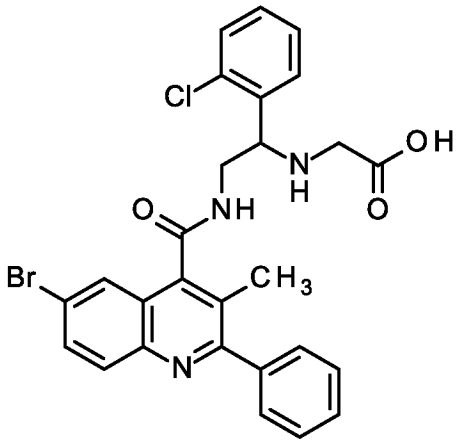
LC-MS (Метод 2): R_t = 0.81 мин; MS (ESIpos): m/z = 566/568 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.13), 2.152 (14.59), 2.327 (0.43), 2.362 (16.00), 3.149 (1.93), 3.191 (2.73), 3.353 (4.74), 3.396 (2.45), 3.823 (0.54), 3.979 (0.64), 4.631 (1.21), 4.648 (1.81), 4.666 (1.16), 7.310 (0.79), 7.325 (1.94), 7.329 (1.97), 7.344 (1.73), 7.348 (1.72), 7.366 (1.55), 7.385 (2.19), 7.399 (0.90), 7.465 (3.00), 7.468 (3.11), 7.485 (3.09), 7.488 (3.18), 7.500 (3.65), 7.507 (3.20), 7.519 (8.85), 7.524 (8.42), 7.532 (5.37), 7.580 (2.11), 7.596 (1.77), 7.742 (1.80), 7.827 (1.91), 7.832 (1.64), 7.849 (2.86), 7.854 (2.70), 7.923 (5.10), 7.945 (3.24), 8.727 (1.00), 8.741 (2.02), 8.756 (0.97).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.15 (br. s, 1H), 8.74 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.74 (br. s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.55-7.49 (m, 5H), 7.48 (dd, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.33 (td, 1H), 4.65 (t, 1H), 3.98 (br. s, 1H), 3.82 (br. s, 1H), 3.37 (d, 1H, частично скрыт), 3.17 (d, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Пример 190

(+/-)-*N*-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]глицин *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-*N*-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]глицината (150 мг, 246 мкмоль, Пример 259A) в дихлорметане (1.8 мл) добавили TFA (190 мкл, 2.5 ммоль), и смесь

оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Затем остаток смешали с этилацетатом и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (соответственно 10 мл), встряхнули, и водную фазуn после разделения фаз дважды экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 52 мг (98% чистоты, 37% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

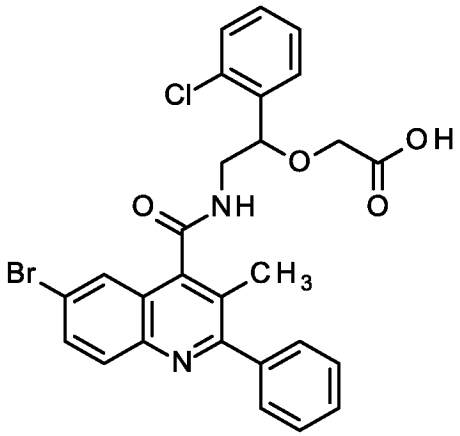
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.47 мин; MS (ESIpos): m/z = 552/554 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.75), 0.146 (0.72), 1.235 (1.11), 1.365 (0.81), 1.876 (0.72), 2.283 (16.00), 2.327 (2.01), 2.366 (1.42), 2.670 (1.90), 2.690 (1.92), 2.709 (1.64), 2.731 (2.26), 2.761 (2.70), 2.802 (2.51), 2.890 (2.01), 3.569 (1.62), 3.667 (1.39), 4.302 (2.31), 7.289 (2.79), 7.306 (2.34), 7.345 (2.23), 7.362 (3.21), 7.419 (4.13), 7.438 (3.99), 7.510 (6.94), 7.529 (5.97), 7.567 (7.41), 7.672 (2.59), 7.690 (2.51), 7.842 (2.51), 7.865 (3.43), 7.903 (3.51), 7.939 (4.32), 7.960 (2.70), 9.456 (1.23).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.46 (br. s, 1H), 7.99-7.81 (m, 3H), 7.68 (br. d, 1H), 7.61-7.25 (m, 9H), 4.30 (br. s, 1H), 3.67 (br. s, 1H), 3.54 (br. s, 1H), 2.84-2.60 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

Пример 191

(+/-)-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этокси]уксусная кислота *(рацемат)*



Раствор из (+/-)-этил-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этокси]ацетата (179 мг, 307 мкмоль, Пример 260A) в смеси из ТГФ (3 мл) и метанола (1 мл) смешали с 1 М раствора едкого натра (1.2 мл, 1.2 ммоль) при перемешивании, и смесь оставили на 1.5 ч при КТ. Затем смесь смешали с TFA (97 мкл, 1.3 ммоль) и непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 164 мг (100% чистоты, 96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 553/555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.217 (0.41), 2.263 (16.00), 3.910 (3.67), 3.951 (5.90), 4.039 (6.43), 4.080 (4.00), 5.166 (1.86), 5.180 (3.39), 5.194 (1.77), 7.376 (1.03), 7.391 (2.46), 7.395 (2.47), 7.409 (2.68), 7.414 (2.90), 7.421 (2.41), 7.437 (2.78), 7.455 (1.35), 7.493 (4.12), 7.496 (4.26), 7.516 (8.14), 7.536 (6.88), 7.558 (7.92), 7.579 (5.24), 7.599 (2.67), 7.824 (2.67), 7.851 (2.45), 7.856 (1.90), 7.874 (3.42), 7.879 (2.91), 7.949 (4.95), 7.971 (3.19), 8.946 (1.54), 8.960 (2.80), 8.974 (1.44).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.66 (br. s, 1H), 8.96 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.82 (br. s, 1H), 7.63-7.48 (m, 7H), 7.47-7.35 (m, 2H), 5.18 (t, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.79 (br. s, 2H), 2.26 (s, 3H).

Пример 192

(+)-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этокси]уксусная кислота *(энантиомер 1)*

Раствор из (+)-этил-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этокси]ацетата (415 мг, 713 мкмоль, Пример 261A) в ТГФ (7.0 мл) и метанола (2.3 мл) при КТ смешали с 1 М раствора едкого натра (2.9 мл, 2.9 ммоль) и оставили на 1.5 ч при КТ. Затем смесь смешали с трифторуксусной кислотой (230 мкл, 2.9 ммоль) и непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 308 мг (100% чистоты, ее-значение 99%, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +53.0°, 589 нм, c = 0.46 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 553/555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.47), 2.263 (16.00), 3.783 (2.00), 3.904 (2.71), 3.945 (4.66), 4.035 (5.37), 4.076 (3.05), 5.163 (1.64), 5.177 (3.23), 5.191 (1.60), 7.371 (0.76), 7.375 (0.85), 7.390 (2.20), 7.394 (2.26), 7.408 (2.32), 7.413 (2.47), 7.421 (2.04), 7.437 (2.44), 7.440 (2.62), 7.455 (1.11), 7.492 (3.62), 7.496 (4.22), 7.514 (7.64), 7.533 (6.13), 7.556 (6.82), 7.560 (5.89), 7.580 (4.34), 7.599 (2.27), 7.603 (2.04), 7.822 (2.29), 7.847 (2.38), 7.853 (1.67), 7.870 (3.34), 7.875 (2.84), 7.946 (5.43), 7.968 (3.50), 8.977 (1.70), 12.693 (2.36).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.69 (s, 1H), 8.98 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.82 (br. s, 1H), 7.62-7.47 (m, 7H), 7.47-7.36 (m, 2H), 5.18 (t, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.78 (br. s, 2H), 2.26 (s, 3H).

Пример 193

(-)-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этокси]уксусная кислота *(энантиомер 2)*

Раствор из (-)-этил-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этокси]ацетата (390 мг, 670 мкмоль, Пример 262A) в ТГФ (6.5 мл) и метанола (2.2 мл) при КТ смешали с 1 М раствора едкого натра (2.7 мл, 2.7 ммоль) и оставили на 1.5 ч при КТ. Затем смесь смешали с трифторуксусной кислотой (210 мкл, 2.7 ммоль) и непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 307 мг (100% чистоты, ее-значение 99%, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -54.3°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

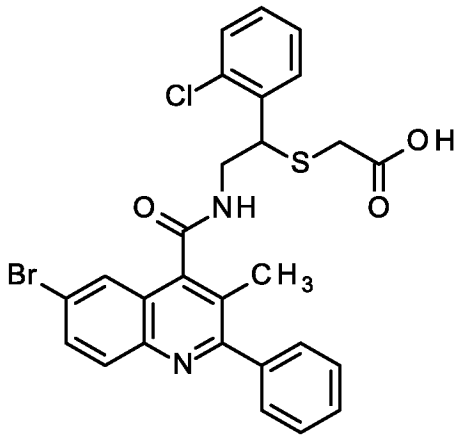
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 553/555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.08), 2.263 (16.00), 3.783 (1.96), 3.905 (2.66), 3.946 (4.56), 4.036 (5.22), 4.077 (2.98), 5.163 (1.60), 5.177 (3.16), 5.191 (1.54), 7.371 (0.78), 7.376 (0.89), 7.390 (2.23), 7.395 (2.31), 7.409 (2.37), 7.414 (2.54), 7.422 (2.07), 7.437 (2.40), 7.440 (2.66), 7.455 (1.10), 7.492 (3.75), 7.496 (4.41), 7.514 (7.86), 7.534 (6.17), 7.556 (7.02), 7.560 (6.04), 7.580 (4.26), 7.599 (2.27), 7.603 (2.05), 7.822 (2.33), 7.848 (2.53), 7.853 (1.75), 7.870 (3.52), 7.875 (2.97), 7.946 (5.67), 7.968 (3.63), 8.961 (1.03), 8.975 (1.90), 8.989 (0.98), 12.693 (2.11).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.69 (br. s, 1H), 8.97 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.82 (br. s, 1H), 7.62-7.48 (m, 7H), 7.47-7.36 (m, 2H), 5.18 (t, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.78 (br. s, 2H), 2.26 (s, 3H).

Пример 194

(+/-)-{[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]сульфанил}уксусная кислота *(рацемат)*



Раствор из (+/-)-метил-{[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]сульфанил}ацетата (388 мг, 87% чистоты, 578 мкмоль, Пример 263A) в ТГФ (4.9 мл) и метанола (2.5 мл) при КТ смешали с 1 М раствора едкого натра (3.5 мл, 3.5 ммоль) и перемешивали 16 ч при КТ. Затем смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 19). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 310 мг (98% чистоты, 92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.06 мин; MS (ESIpos): m/z = 569/571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.073 (0.84), 2.147 (8.51), 3.201 (3.59), 3.239 (5.50), 3.357 (5.53), 3.395 (3.63), 3.986 (2.19), 4.816 (1.34), 4.835 (2.38), 4.854 (1.22), 7.306 (0.88), 7.324 (2.07), 7.342 (1.55), 7.385 (1.44), 7.404 (2.33), 7.421 (1.11), 7.473 (3.71), 7.476 (3.66), 7.493 (3.82), 7.496 (4.49), 7.500 (4.38), 7.508 (4.14), 7.518 (16.00), 7.529 (5.23), 7.532 (4.74), 7.609 (2.61), 7.625 (2.21), 7.777 (0.53), 7.831 (2.28), 7.836 (1.94), 7.853 (3.32), 7.859 (3.04), 7.928 (5.63), 7.951 (3.58), 9.024 (1.27), 9.039 (2.50), 9.053 (1.20).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.65 (br. s, 1H), 9.04 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.78 (br. s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.55-7.46 (m, 6H), 7.40 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 4.84 (t, 1H), 3.99 (br. s, 2H), 3.37 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 2.15 (s, 3H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (250 мг) растворили в метаноле (15 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 195 и 196) [колонка: Daicel AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.5 мл; элюент: 25% изопропанола / 75% диоксида углерода; продолжительность действия 13.2 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 195

(+)-{[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]сульфанил}уксусная кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 194 разделении энантиомеров получили 110 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +22.8°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 569/571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.70), 1.030 (0.60), 1.046 (0.60), 2.059 (0.59), 2.073 (0.43), 2.145 (8.31), 2.523 (0.40), 3.199 (3.42), 3.236 (5.29), 3.353 (5.58), 3.391 (3.45), 3.582 (0.55), 3.983 (1.61), 4.812 (1.30), 4.831 (2.31), 4.850 (1.17), 7.305 (0.86), 7.322 (2.04), 7.341 (1.53), 7.384 (1.42), 7.402 (2.32), 7.420 (1.13), 7.472 (3.68), 7.475 (3.49), 7.495 (4.93), 7.506 (4.01), 7.516 (16.00), 7.527 (5.22), 7.606 (2.57), 7.624 (2.17), 7.773 (0.52), 7.828 (2.15), 7.833 (1.84), 7.850 (3.13), 7.856 (2.89), 7.926 (5.32), 7.948 (3.38), 9.025 (1.18), 9.040 (2.35), 9.054 (1.21).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.65 (br. s, 1H), 9.04 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.77 (br. s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55-7.45 (m, 6H), 7.40 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 4.83 (t, 1H), 3.98 (br. s, 2H), 3.37 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 2.15 (s, 3H).

Пример 196

(-)-{[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]сульфанил}уксусная кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 194 разделении энантиомеров получили 70 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -25.4°, 589 нм, c = 0.28 г/100 мл, метанол

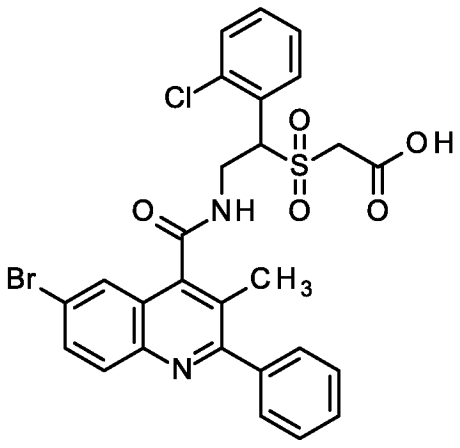
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 569/571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.20), 0.008 (0.96), 1.151 (0.48), 2.058 (0.42), 2.146 (8.57), 2.523 (0.60), 3.194 (3.65), 3.232 (5.76), 3.344 (6.61), 3.382 (3.69), 3.980 (1.60), 4.806 (1.31), 4.825 (2.35), 4.844 (1.18), 7.304 (0.87), 7.322 (2.08), 7.340 (1.56), 7.383 (1.46), 7.402 (2.36), 7.419 (1.13), 7.471 (3.88), 7.474 (3.73), 7.491 (3.92), 7.495 (4.69), 7.498 (4.45), 7.506 (4.11), 7.517 (16.00), 7.527 (5.22), 7.530 (4.79), 7.605 (2.60), 7.622 (2.20), 7.776 (0.56), 7.828 (2.40), 7.833 (1.99), 7.850 (3.49), 7.856 (3.13), 7.925 (5.97), 7.948 (3.77), 9.041 (1.14), 9.055 (2.19), 9.069 (1.09).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.69 (br. s, 1H), 9.06 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.78 (br. s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.56-7.45 (m, 6H), 7.40 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 4.83 (t, 1H), 3.98 (br. s, 2H), 3.36 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 2.15 (s, 3H).

Пример 197

(+/-)-{[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]сульфонил}уксусная кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-метил-{[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]сульфонил}ацетата (50 мг, 93% чистоты, 75.5 мкмоль, Пример 264A) в ТГФ (740 мкл) и метанола (250 мкл) добавили 1 М раствора едкого натра (300 мкл, 300 мкмоль), и смесь оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 40 мг (98% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 601/603 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.23 (br. s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.76-7.57 (m, 2H), 7.56-7.38 (m, 8H), 5.87 (t, 1H), 4.42-4.18 (m, 3H), 4.00-3.83 (m, 1H), 2.01 (br. s, 3H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (35 мг) растворили в смеси из этанола (1 мл) и дихлорметана (2 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 198 и 199) [колонка: Daicel Chiralpak IF, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 35 °C; ввод проб: 0.50 мл; элюент: 60% гептана / 40% (этанол + 0.2% TFA); продолжительность действия 12 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 198

(+)-{[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]сульфонил}уксусная кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 197 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера (ее-значение 99%). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 18). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 23 мг (95% чистоты, содержащий растворитель laut ^{1}H-NMR) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +17.2°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.78 мин; MS (ESIpos): m/z = 601/603 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.32 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.56-7.37 (m, 9H), 6.02-5.93 (m, 1H), 4.41-4.15 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 2.03 (br. s, 3H).

Пример 199

{[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-хлорфенил)этил]сульфонил}уксусная кислота *(энантиомер 2)*

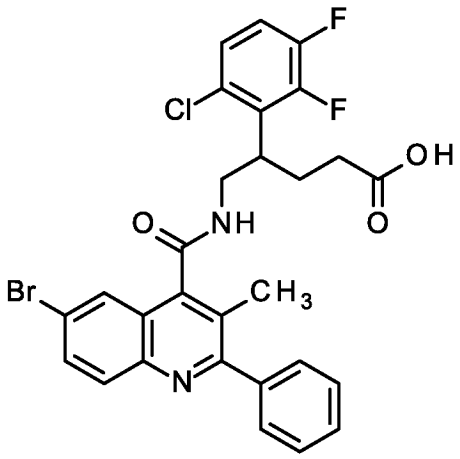
При описанном в Примере 197 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера (ее-значение 99%). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 18). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 23 мг (95% чистоты) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.78 мин; MS (ESIpos): m/z = 601/603 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.42-9.32 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.56-7.31 (m, 9H), 5.98 (dd, 1H), 4.44-4.28 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 2.04 (br. s, 3H).

Пример 200

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)пентаноата (121 мг, 188 мкмоль, Пример 265A) в дихлорметане (1.6 мл) добавили TFA (320 мкл, 4.1 ммоль), и смесь оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 81 мг (100% чистоты, 73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 587/589 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.62), 1.988 (0.64), 2.073 (0.98), 2.084 (1.18), 2.103 (1.23), 2.121 (2.06), 2.156 (10.15), 2.183 (2.38), 2.206 (0.95), 2.524 (0.67), 3.730 (1.05), 3.766 (0.80), 3.814 (1.72), 7.350 (0.69), 7.373 (2.16), 7.384 (2.42), 7.406 (1.29), 7.426 (1.00), 7.491 (1.49), 7.502 (4.34), 7.510 (4.30), 7.521 (16.00), 7.532 (5.94), 7.838 (2.39), 7.844 (2.04), 7.861 (3.68), 7.866 (3.33), 7.933 (6.34), 7.955 (3.93), 8.940 (1.24), 8.954 (2.38), 8.968 (1.16).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.10 (br. s, 1H), 8.95 (br. t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.57-7.46 (m, 5H), 7.46-7.32 (m, 2H), 3.96-3.61 (m, 3H), 2.27-1.85 (m, 7H).

Пример 201

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)пентаноата (140 мг, 217 мкмоль, Пример 266A) в дихлорметане (3.8 мл) добавили TFA (170 мкл, 2.2 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 93 мг (98% чистоты, ее-значение 99%, 71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -31.6°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 587/569 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.991 (0.63), 2.071 (0.93), 2.083 (1.12), 2.102 (1.18), 2.118 (1.94), 2.156 (10.24), 2.179 (2.39), 3.730 (1.04), 3.766 (0.82), 3.813 (1.70), 7.372 (2.13), 7.384 (2.40), 7.405 (1.29), 7.426 (1.00), 7.491 (1.42), 7.502 (4.04), 7.509 (3.99), 7.521 (16.00), 7.838 (2.18), 7.843 (2.00), 7.861 (3.31), 7.866 (3.21), 7.932 (5.89), 7.955 (3.64), 8.940 (1.16), 8.955 (2.24), 8.969 (1.13).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.11 (br. s, 1H), 8.96 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.55-7.46 (m, 5H), 7.46-7.33 (m, 2H), 3.92-3.63 (m, 3H), 2.28-1.82 (m, 7H).

Пример 202

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)пентаноата (145 мг, 225 мкмоль, Пример 267A) в дихлорметане (4.0 мл) добавили TFA (170 мкл, 2.3 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 94 мг (98% чистоты, ее-значение 93%, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +34.9°, 589 нм, c = 0.28 г/100 мл, метанол

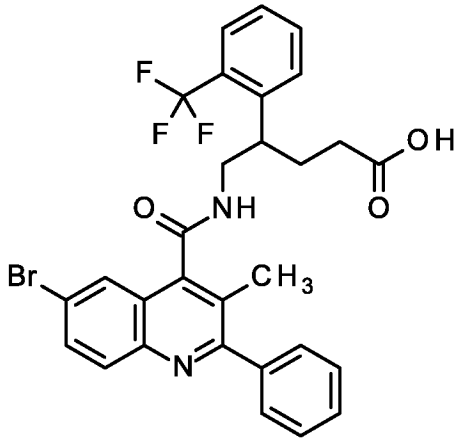
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 587/589 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.153 (0.91), 1.180 (0.64), 1.992 (0.63), 2.074 (0.95), 2.087 (1.14), 2.105 (1.16), 2.125 (1.89), 2.156 (10.43), 2.188 (2.43), 2.210 (0.95), 3.731 (1.05), 3.768 (0.82), 3.815 (1.72), 7.373 (2.18), 7.385 (2.46), 7.406 (1.30), 7.428 (1.04), 7.492 (1.55), 7.503 (4.33), 7.510 (4.32), 7.522 (16.00), 7.532 (6.01), 7.840 (2.40), 7.845 (2.15), 7.862 (3.65), 7.867 (3.48), 7.934 (6.44), 7.956 (3.98), 8.940 (1.22), 8.955 (2.34), 8.969 (1.15).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.08 (br. s, 1H), 8.95 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.55-7.47 (m, 5H), 7.45-7.33 (m, 2H), 3.93-3.62 (m, 3H), 2.28-1.87 (m, 7H).

Пример 203

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-метил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (500 мг, 96% чистоты, 801 мкмоль, Пример 268A) в ТГФ (7.8 мл) и метанола (2.6 мл) добавили 1 М раствора едкого натра (3.2 мл, 3.2 ммоль), и смесь оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 415 мг (98% чистоты, 87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 585/587 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.38), 0.008 (2.76), 1.667 (1.46), 1.681 (1.85), 1.691 (2.53), 1.714 (2.17), 1.725 (1.83), 1.758 (0.78), 1.780 (1.28), 1.820 (5.23), 1.832 (2.78), 1.844 (2.63), 1.856 (1.82), 1.879 (0.92), 1.968 (1.06), 1.982 (1.59), 1.996 (1.85), 2.014 (1.74), 2.026 (2.03), 2.179 (5.86), 2.258 (0.88), 2.328 (0.58), 2.366 (0.51), 2.670 (0.56), 2.710 (0.46), 3.606 (1.44), 3.622 (1.90), 3.638 (2.00), 3.719 (1.35), 3.735 (2.21), 3.751 (2.00), 3.767 (1.50), 7.426 (1.77), 7.440 (3.06), 7.458 (2.01), 7.472 (1.21), 7.476 (1.17), 7.488 (3.64), 7.499 (5.24), 7.504 (11.48), 7.509 (8.35), 7.523 (13.20), 7.542

(16.00), 7.561 (4.59), 7.661 (1.58), 7.681 (7.35), 7.694 (15.24), 7.710 (6.12), 7.826 (4.03), 7.831 (3.77), 7.849 (6.03), 7.854 (5.92), 7.929 (10.87), 7.952 (7.22), 9.401 (2.02).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.40 (br. s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.80-7.58 (m, 4H), 7.57-7.39 (m, 6H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.37-3.24 (m, 1H, скрытый), 2.18 (br. s, 3H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 1H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (380 мг) адсорбировали в метаноле (30 мл), отфильтровали и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 204 и 205) [колонка: Daicel Chiralcel AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; ввод проб: 0.50 мл; элюент: 25% изопропанола / 75% диоксида углерода; продолжительность действия 6 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 204

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 203 разделении энантиомеров получили 122 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -21.3°, 589 нм, c = 0.29 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 585/587 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.59), 0.008 (1.00), 1.030 (1.73), 1.046 (1.73), 1.876 (2.12), 1.889 (2.92), 1.904 (2.98), 1.926 (2.60), 1.983 (1.27), 2.004 (2.14), 2.027 (2.52), 2.042 (1.42), 2.063 (2.62), 2.084 (1.71), 2.097 (1.99), 2.105 (2.02), 2.164 (4.49), 2.248 (0.63), 2.328 (0.41), 2.524 (1.71), 2.670 (0.40), 3.625 (1.75), 3.643 (2.03), 3.657 (2.01), 3.762 (2.00), 3.778 (1.81), 3.794 (1.41), 7.446 (1.79), 7.465 (3.56), 7.488 (4.35), 7.499 (5.24), 7.504 (8.90), 7.510 (7.19), 7.523 (13.11), 7.536 (16.00), 7.555 (3.03), 7.624 (0.60), 7.678 (2.04), 7.698 (4.60), 7.711 (6.35), 7.729 (8.88), 7.748 (2.18), 7.830 (3.68), 7.836 (3.32), 7.853 (5.27), 7.858 (4.94), 7.934 (9.75), 7.956 (6.33), 8.991 (2.64).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.99 (br. t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.78-7.57 (m, 4H), 7.57-7.42 (m, 6H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H, частично скрыт), 2.23-1.96 (m, 5H), 1.95-1.83 (m, 2H).

Пример 205

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 203 разделении энантиомеров получили 109 мг (98% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +22.7°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

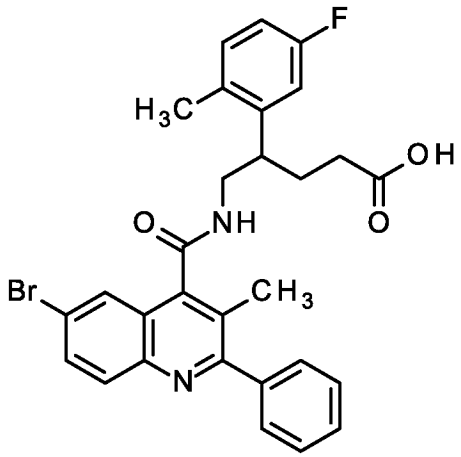
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 585/587 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.81), 1.031 (3.90), 1.046 (3.97), 1.858 (0.66), 1.889 (1.78), 1.909 (2.85), 1.926 (2.61), 1.938 (1.68), 1.949 (2.14), 2.004 (1.36), 2.023 (2.06), 2.046 (2.38), 2.062 (1.51), 2.080 (2.49), 2.109 (1.99), 2.118 (2.20), 2.166 (4.52), 2.250 (0.57), 3.631 (1.49), 3.648 (1.82), 3.664 (1.87), 3.766 (1.88), 3.774 (1.80), 3.782 (1.72), 3.799 (1.33), 7.450 (1.66), 7.469 (3.74), 7.489 (4.62), 7.505 (8.38), 7.511 (6.77), 7.524 (12.77), 7.537 (16.00), 7.555 (3.12), 7.629 (0.55), 7.682 (1.86), 7.701 (4.31), 7.715 (6.05), 7.734 (8.49), 7.755 (2.27), 7.832 (3.52), 7.837 (3.31), 7.854 (5.18), 7.859 (5.12), 7.935 (9.70), 7.957 (6.31), 8.942 (1.72), 8.955 (3.21), 8.969 (1.68).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.96 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.78-7.58 (m, 4H), 7.57-7.43 (m, 6H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 2.23-1.99 (m, 5H), 1.98-1.82 (m, 2H).

Пример 206

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(5-фтор-2-метилфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(5-фтор-2-метилфенил)пентаноата (122 мг, 202 мкмоль, Пример 269A) в дихлорметане (1.7 мл) добавили TFA (340 мкл, 4.4 ммоль), и смесь оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 91 мг (100% чистоты, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 549/551 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.76), 0.969 (0.40), 1.773 (0.79), 1.788 (0.99), 1.796 (1.02), 1.807 (1.15), 1.812 (1.15), 1.830 (0.89), 1.845 (0.48), 1.981 (0.45), 2.001 (1.09), 2.013 (1.39), 2.032 (1.49), 2.051 (1.65), 2.080 (5.67), 2.096 (8.09), 2.112 (4.66), 2.295 (14.18), 2.524 (0.71), 3.505 (0.93), 3.518 (1.31), 3.538 (1.41), 3.552 (1.61), 3.565 (0.95), 3.724 (0.98), 3.743 (1.45), 3.762 (1.27), 3.776 (1.15), 3.796 (0.69), 6.920 (0.96), 6.941 (1.82), 6.957 (1.03), 7.156 (2.15), 7.162 (2.21), 7.183 (2.42), 7.190 (4.02), 7.207 (2.52), 7.211 (2.39), 7.227 (1.87), 7.478 (0.56), 7.491 (1.66), 7.501 (4.98), 7.509 (4.71), 7.520 (16.00), 7.531 (7.07), 7.648 (0.56), 7.833 (2.49), 7.838 (2.35), 7.855 (3.81), 7.860 (3.73), 7.932 (6.89), 7.954 (4.42), 8.836 (1.61), 8.852 (2.38), 8.865 (1.56).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.06 (br. s, 1H), 8.85 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.24-7.13 (m, 2H), 6.94 (td, 1H), 3.76 (td, 1H), 3.54 (td, 1H), 3.42-3.30 (1H, скрытый), 2.30 (s, 3H), 2.16-1.96 (m, 6H), 1.87-1.73 (m, 1H).

Пример 207

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(5-фтор-2-метилфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(5-фтор-2-метилфенил)пентаноата (112 мг, 185 мкмоль, Пример 270A) в дихлорметане (1.6 мл) добавили TFA (310 мкл, 4.1 ммоль), и смесь оставили на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 95 мг (100% чистоты, ее-значение 99%, 93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -20.0°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 549/551 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.08), 1.769 (0.75), 1.784 (1.00), 1.792 (1.01), 1.807 (1.16), 1.822 (0.89), 1.841 (0.49), 1.976 (0.49), 1.996 (1.09), 2.009 (1.38), 2.028 (1.46), 2.036 (1.15), 2.046 (1.73), 2.073 (5.26), 2.089 (7.14), 2.105 (5.18), 2.294 (14.25), 3.503 (0.90), 3.516 (1.28), 3.537 (1.37), 3.550 (1.61), 3.564 (0.94), 3.724 (0.98), 3.742 (1.45), 3.762 (1.25), 3.775 (1.14), 3.796 (0.69), 6.918 (0.95), 6.939 (1.84), 6.954 (1.05), 7.154 (2.15), 7.160 (2.16), 7.181 (2.40), 7.188 (3.89), 7.205 (2.56), 7.209 (2.38), 7.226 (1.89), 7.477 (0.54), 7.490 (1.62), 7.500 (4.98), 7.508 (4.63), 7.520 (16.00), 7.531 (7.15), 7.647 (0.58), 7.832 (2.54), 7.837 (2.31), 7.854 (3.87), 7.859 (3.68), 7.931 (6.92), 7.953 (4.45), 8.838 (1.58), 8.853 (2.39), 8.866 (1.54).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.11 (br. s, 1H), 8.85 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.56-7.44 (m, 5H), 7.25-7.11 (m, 2H), 6.94 (td, 1H), 3.82-3.69 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.4-3.3 (1H, скрытый), 2.29 (s, 3H), 2.18-1.95 (m, 6H), 1.86-1.73 (m, 1H).

Пример 208

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(5-фтор-2-метилфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(5-фтор-2-метилфенил)пентаноата (110 мг, 182 мкмоль,

Пример 271A) в дихлорметане (1.5 мл) добавили TFA (310 мкл, 4.0 ммоль), и смесь оставили на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 93 мг (100% чистоты, ее-значение 97%, 93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +16.3°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

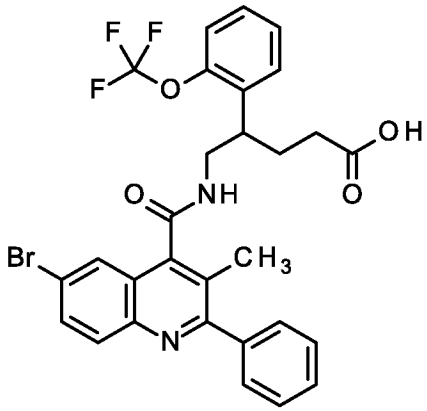
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 549/551 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.069 (0.42), 1.771 (0.79), 1.787 (1.01), 1.794 (1.04), 1.805 (1.19), 1.825 (0.92), 1.843 (0.50), 1.979 (0.49), 1.998 (1.12), 2.012 (1.42), 2.030 (1.52), 2.049 (1.74), 2.077 (5.56), 2.093 (7.82), 2.109 (5.15), 2.294 (14.31), 3.504 (0.87), 3.517 (1.27), 3.537 (1.36), 3.551 (1.60), 3.565 (0.93), 3.724 (0.97), 3.742 (1.47), 3.761 (1.28), 3.775 (1.15), 3.796 (0.67), 6.919 (1.00), 6.939 (1.89), 6.956 (1.07), 7.155 (2.18), 7.161 (2.23), 7.189 (4.00), 7.206 (2.58), 7.226 (1.83), 7.476 (0.63), 7.490 (1.71), 7.500 (5.00), 7.508 (4.64), 7.520 (16.00), 7.647 (0.60), 7.832 (2.38), 7.837 (2.20), 7.854 (3.59), 7.859 (3.49), 7.931 (6.51), 7.953 (4.17), 8.837 (1.60), 8.851 (2.45), 8.865 (1.55).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.08 (br. s, 1H), 8.85 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.25-7.13 (m, 2H), 6.94 (td, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.4-3.3 (1H, скрытый), 2.29 (s, 3H), 2.19-1.95 (m, 6H), 1.86-1.71 (m, 1H).

Пример 209

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (250 мг, 380 мкмоль, Пример 272A) в дихлорметане (5.0 мл) добавили TFA (290 мкл, 3.8 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 192 мг (98% чистоты, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.15 мин; MS (ESIpos): m/z = 601/603 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.826 (1.37), 1.836 (1.46), 1.847 (1.91), 1.870 (1.28), 2.054 (2.96), 2.062 (2.63), 2.082 (10.68), 2.109 (2.89), 2.146 (4.05), 2.525 (1.39), 3.412 (2.61), 3.627 (0.95), 3.642 (1.39), 3.660 (2.20), 3.676 (2.63), 3.691 (1.67), 3.703 (1.63), 3.720 (2.17), 3.738 (1.79), 3.754 (1.04), 3.772 (0.61), 7.341 (2.05), 7.359 (3.90), 7.381 (1.83), 7.400 (5.00), 7.409 (4.18), 7.418 (4.79), 7.437 (1.32), 7.478 (1.54), 7.490 (2.82), 7.494 (2.85), 7.504 (7.28), 7.511 (6.65), 7.523 (16.00), 7.529 (14.55), 7.536 (9.55), 7.548 (2.33), 7.565 (3.86), 7.581 (2.94), 7.588 (2.71), 7.655 (0.64), 7.835 (3.21), 7.841 (2.87), 7.858 (4.67), 7.863 (4.30), 7.934 (8.58), 7.957 (5.43), 8.864 (2.03), 8.879 (3.53), 8.893 (1.77).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.07 (br. s, 1H), 8.88 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.60-7.46 (m, 6H), 7.45-7.31 (m, 3H), 3.86-3.56 (m, 2H), 3.48-3.33 (m, 1H, частично скрыт), 2.25-1.97 (m, 6H), 1.91-1.76 (m, 1H).

Пример 210

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (1.00 г, 1.52 ммоль, Пример 273A) в дихлорметане (10 мл) добавили TFA (1.2 мл, 15 ммоль), и смесь оставили на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 19). Объединенные целевые фракции

сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 782 мг (98% чистоты, 94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +20.8°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 601/603 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.23), 0.008 (1.09), 1.827 (1.38), 1.838 (1.41), 1.849 (1.97), 1.872 (1.34), 2.058 (2.52), 2.074 (4.27), 2.086 (11.66), 2.112 (2.61), 2.146 (3.88), 2.333 (0.49), 3.415 (1.70), 3.429 (1.69), 3.628 (1.61), 3.643 (2.22), 3.661 (3.30), 3.677 (3.96), 3.692 (3.02), 3.703 (3.03), 3.720 (3.62), 3.738 (3.22), 3.754 (2.28), 3.772 (1.71), 7.341 (1.76), 7.360 (3.77), 7.381 (1.51), 7.400 (4.95), 7.410 (4.07), 7.419 (4.86), 7.437 (1.15), 7.479 (0.88), 7.490 (2.03), 7.504 (6.72), 7.511 (5.87), 7.524 (16.00), 7.529 (14.91), 7.536 (9.93), 7.548 (2.26), 7.566 (3.87), 7.582 (3.03), 7.589 (2.94), 7.658 (0.62), 7.837 (3.15), 7.842 (2.93), 7.859 (4.76), 7.864 (4.68), 7.935 (9.45), 7.958 (6.02), 8.862 (1.93), 8.877 (3.73), 8.891 (1.94).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.11 (br. s, 1H), 8.88 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.60-7.47 (m, 6H), 7.45-7.31 (m, 3H), 3.79-3.61 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.24-1.99 (m, 6H), 1.92-1.75 (m, 1H).

Пример 211

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (1.00 г, 1.52 ммоль, Пример 274A) в дихлорметане (9.4 мл) добавили TFA (1.2 мл, 15 ммоль), и смесь оставили на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 19). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 726 мг (98% чистоты, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -18.6°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

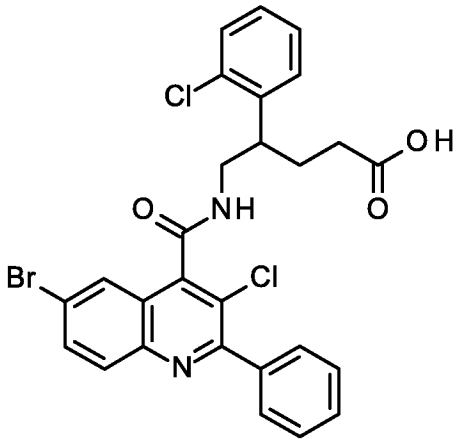
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 601/603 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.09), 0.008 (1.21), 1.814 (0.89), 1.825 (1.42), 1.837 (1.47), 1.848 (1.95), 1.871 (1.29), 2.019 (0.40), 2.058 (2.85), 2.063 (2.58), 2.085 (11.46), 2.112 (2.86), 2.145 (3.97), 3.627 (0.89), 3.642 (1.34), 3.661 (2.18), 3.676 (2.64), 3.691 (1.66), 3.702 (1.64), 3.719 (2.17), 3.737 (1.80), 3.752 (1.00), 3.771 (0.61), 7.341 (1.92), 7.356 (3.21), 7.360 (3.85), 7.363 (3.12), 7.381 (1.75), 7.400 (4.97), 7.409 (4.13), 7.419 (4.77), 7.437 (1.16), 7.478 (1.32), 7.490 (2.64), 7.493 (2.63), 7.504 (7.12), 7.511 (6.61), 7.523 (16.00), 7.528 (14.76), 7.536 (9.48), 7.548 (2.27), 7.565 (3.91), 7.582 (2.98), 7.589 (2.80), 7.652 (0.61), 7.836 (3.23), 7.841 (2.90), 7.858 (4.74), 7.864 (4.41), 7.934 (8.93), 7.957 (5.65), 8.861 (2.07), 8.875 (3.64), 8.889 (1.81).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.06 (br. s, 1H), 8.88 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.61-7.47 (m, 6H), 7.45-7.31 (m, 3H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.5-3.4 (1H, скрытый), 2.24-2.00 (m, 6H), 1.91-1.76 (m, 1H).

Пример 212

(+/-)-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (150 мг, 239 мкмоль, Пример 275A) в дихлорметане (2.0 мл) добавили TFA (370 мкл, 4.8 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 100 мг (100% чистоты, 73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 571/573/575 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.13 (br. s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.70-7.63 (m, 3H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.47 (dd, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.20 (m, 1H), 3.80-3.52 (m, 3H), 2.15-1.92 (m, 3H), 1.90-1.77 (m, 1H).

Пример 213

(-)-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (715 мг, 1.14 ммоль, Пример 276A) в дихлорметане (8.8 мл) добавили TFA (1.9 мл, 25 ммоль), и смесь оставили на 22 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в 6 мЛ ацетонитрилв. 2 мЛ этого полученного раствора сырого продукта очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17), и объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 337 мг (100% чистоты, 52% теор. вых., смотрите раздел Аналитика) первой фракции указанного в заголовке соединения. Из оставшегося раствора сырого продукта (4 мл) выпало твердое вещество, которое даже после добавления еще 2 мЛ ацетонитрила больше не переходило в раствор. Поэтому после 3 ч нахождения при КТ, твердое вещество отфильтровали, один раз промыли ацетонитрилом (1 мл) и высушили в вакууме. Получили 197 мг (100% чистоты, 30% теор. вых.) второй партии указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -10.6°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 571/573/575 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.365 (0.80), 1.832 (1.80), 1.857 (2.81), 1.880 (1.60), 1.901 (0.60), 2.050 (1.74), 2.063 (3.99), 2.074 (3.56), 2.090 (7.57), 2.114 (4.60), 2.123 (3.87), 2.149 (2.58), 2.171 (1.21), 3.615 (2.49), 3.714 (4.45), 3.726 (5.85), 7.257 (2.21), 7.275 (5.13), 7.293 (3.66), 7.360 (3.07), 7.379 (5.51), 7.397 (2.83), 7.450 (6.62), 7.470 (5.52), 7.498 (5.87), 7.520 (5.94), 7.530 (14.76), 7.536 (16.00), 7.545 (12.64), 7.662 (9.54), 7.667 (11.41), 7.676 (12.92), 7.942 (3.25), 7.947 (3.02), 7.965 (6.62), 7.969 (6.33), 8.006 (10.46), 8.028 (5.08), 8.991 (2.69), 9.005 (5.23), 9.019 (2.56), 12.041 (0.92).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.04 (br. s, 1H), 9.00 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.71-7.64 (m, 3H), 7.59-7.43 (m, 5H), 7.38 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 3.81-3.66 (m, 2H), 3.65-3.54 (m, 1H), 2.22-1.99 (m, 3H), 1.93-1.75 (m, 1H).

Пример 214

(+)-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (735 мг, 1.17 ммоль, Пример 277A) в дихлорметане (9.0 мл) добавили TFA (2.0 мл, 26 ммоль), и смесь оставили на 22 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток адсорбировали в 8 мЛ ацетонитрила. Эту смесь при повышенной температуре обработали ультразвуком и затем оставили на 3 ч при КТ. Имеющееся твердое вещество отфильтровали, дважды промыли ацетонитрилом (соответственно 1 мл) и высушили в вакууме. Получили 522 мг (100% чистоты, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +11.7°, 589 нм, c = 0.53 г/100 мл, метанол

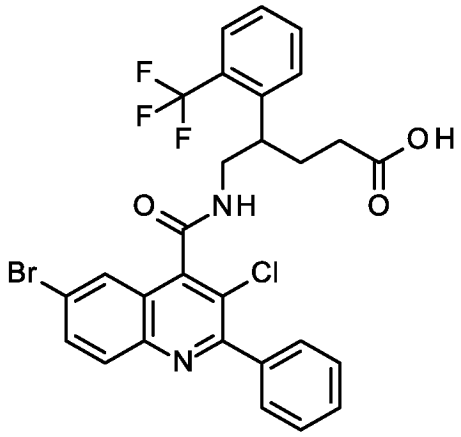
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 571/573/575 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.365 (0.85), 1.832 (1.62), 1.847 (1.64), 1.858 (2.62), 1.880 (1.50), 1.901 (0.55), 2.050 (1.57), 2.063 (3.64), 2.074 (2.95), 2.080 (2.51), 2.090 (6.93), 2.100 (4.42), 2.114 (4.05), 2.123 (3.57), 2.149 (2.48), 2.159 (1.28), 2.171 (1.18), 3.616 (2.16), 3.713 (3.90), 3.726 (5.23), 7.255 (1.92), 7.258 (2.17), 7.277 (4.93), 7.293 (3.39), 7.296 (3.52), 7.361 (2.97), 7.380 (5.38), 7.398 (2.68), 7.449 (6.16), 7.452 (6.60), 7.469 (5.16), 7.472 (5.38), 7.500 (5.52), 7.520 (5.31), 7.530 (14.83), 7.536 (16.00), 7.547 (12.13), 7.555 (3.66), 7.571 (0.74), 7.653 (1.69), 7.661 (8.93), 7.667 (10.86), 7.676 (12.18), 7.685 (7.49), 7.942 (3.44), 7.947 (3.32), 7.965 (6.91), 7.970 (7.12), 8.006 (11.94), 8.028 (5.78), 8.990 (2.47), 9.005 (5.10), 9.019 (2.45), 12.042 (2.44).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.04 (br. s, 1H), 9.00 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72-7.63 (m, 3H), 7.58-7.43 (m, 5H), 7.38 (t, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 1H), 2.20-1.98 (m, 3H), 1.92-1.78 (m, 1H).

Пример 215

(+/-)-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (80 мг, 121 мкмоль, Пример 280A) в дихлорметане (1.0 мл) добавили TFA (200 мкл, 2.7 ммоль), и смесь оставили на 3.5 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 57 мг (100% чистоты, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 605/607 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.917 (1.64), 1.926 (1.70), 1.939 (3.77), 1.953 (2.29), 1.970 (3.17), 1.982 (1.57), 1.994 (2.62), 2.006 (1.90), 2.038 (1.64), 2.057 (2.56), 2.065 (1.57), 2.081 (2.75), 2.097 (1.35), 2.121 (1.21), 2.144 (1.04), 2.156 (1.46), 2.168 (1.72), 2.181 (1.71), 2.190 (1.70), 2.229 (0.47), 3.640 (0.79), 3.656 (1.32), 3.673 (2.34), 3.689 (2.73), 3.706 (1.75), 3.718 (1.78), 3.734 (2.68), 3.751 (2.16), 3.768 (1.32), 3.783 (0.71), 7.466 (2.15), 7.484 (4.72), 7.503 (2.97), 7.537 (14.63), 7.542 (16.00), 7.551 (11.33), 7.553 (11.19), 7.574 (0.99), 7.623 (3.21), 7.679 (8.09), 7.684 (9.17), 7.692 (9.95), 7.703 (6.72), 7.712 (5.60), 7.732 (9.29), 7.753 (11.58), 7.772 (3.08), 7.951 (3.64), 7.956 (3.38), 7.973 (6.89), 7.978 (6.87), 8.018 (11.35), 8.040 (5.77), 9.055 (2.33), 9.069 (4.61), 9.084 (2.26).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.06 (br. s, 1H), 9.07 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.81-7.43 (m, 10H), 3.87-3.56 (m, 2H), 3.4-3.3 (1H, скрытый), 2.26-1.82 (m, 4H).

Пример 216

(-)-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (85 мг, 128 мкмоль, Пример 281A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (220 мкл, 2.8 ммоль), и смесь оставили на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 62 мг (100% чистоты, 80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -15.0°, 589 нм, c = 0.22 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 605/607 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.236 (1.00), 1.917 (1.50), 1.943 (3.67), 1.957 (2.00), 1.974 (3.20), 1.987 (1.36), 1.998 (2.60), 2.010 (1.91), 2.041 (1.57), 2.060 (2.55), 2.068 (1.50), 2.084 (2.74), 2.100 (1.29), 2.123 (1.22), 2.146 (0.98), 2.158 (1.36), 2.170 (1.63), 2.182 (1.54), 2.192 (1.54), 2.231 (0.45), 2.328 (0.46), 2.670 (0.50), 3.641 (0.73), 3.657 (1.19), 3.674 (2.22), 3.690 (2.57), 3.706 (1.64), 3.718 (1.67), 3.733 (2.53), 3.750 (2.02), 3.767 (1.19), 3.783 (0.62), 7.467 (2.09), 7.485 (4.66), 7.504 (2.87), 7.536 (14.83), 7.542 (16.00), 7.550 (10.71), 7.553 (11.29), 7.562 (3.32), 7.577 (0.86), 7.623 (3.10), 7.669 (1.40), 7.678 (8.29), 7.683 (9.37), 7.692 (9.37), 7.702 (6.59), 7.713 (5.25), 7.733 (9.14), 7.754 (11.35), 7.773 (2.88), 7.951 (3.80), 7.956 (3.60), 7.973 (7.06), 7.978 (7.33), 8.018 (12.32), 8.040 (6.20), 9.049 (2.26), 9.064 (4.63), 9.079 (2.22), 12.023 (2.74).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.02 (br. s, 1H), 9.06 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.81-7.44 (m, 10H), 3.82-3.60 (m, 2H), 3.4-3.3 (m, 1H, частично скрыт), 2.26-1.85 (m, 4H).

Пример 217

(+)-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (85 мг, 128 мкмоль, Пример 282A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (220 мкл, 2.8 ммоль), и смесь оставили на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 62 мг (100% чистоты, 80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +14.3°, 589 нм, c = 0.43 г/100 мл, метанол

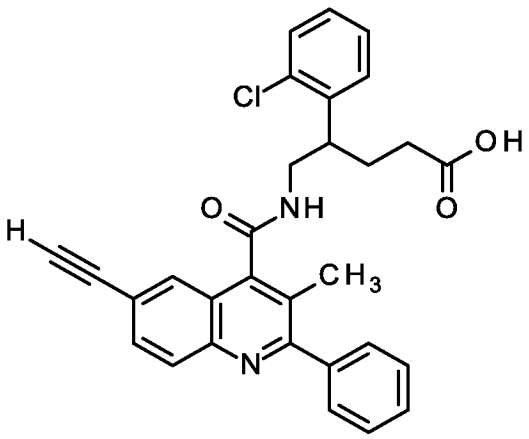
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 605/607 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.235 (0.71), 1.917 (1.81), 1.941 (3.98), 1.955 (2.36), 1.972 (3.30), 1.984 (1.60), 1.995 (2.69), 2.007 (1.95), 2.039 (1.80), 2.058 (2.66), 2.082 (2.81), 2.098 (1.37), 2.122 (1.27), 2.145 (1.18), 2.158 (1.55), 2.169 (1.82), 2.181 (1.75), 2.191 (1.71), 2.328 (0.42), 3.640 (0.93), 3.655 (1.46), 3.673 (2.46), 3.689 (2.81), 3.706 (1.88), 3.718 (1.89), 3.734 (2.72), 3.750 (2.15), 3.767 (1.29), 7.466 (2.34), 7.485 (4.91), 7.503 (3.34), 7.536 (15.16), 7.542 (16.00), 7.550 (11.28), 7.553 (11.15), 7.562 (3.43), 7.575 (1.00), 7.623 (3.41), 7.678 (8.94), 7.684 (9.79), 7.692 (10.30), 7.702 (7.12), 7.712 (5.76), 7.732 (9.48), 7.753 (11.47), 7.772 (2.96), 7.950 (3.82), 7.956 (3.60), 7.973 (6.94), 7.978 (6.88), 8.018 (11.31), 8.040 (5.66), 9.052 (2.48), 9.067 (4.61), 9.081 (2.21), 12.038 (0.76).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.04 (br. s, 1H), 9.07 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.80-7.43 (m, 10H), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.4-3.3 (m, 1H, частично скрыт), 2.26-1.86 (m, 4H).

Пример 218

(+/-)-4-(2-хлорфенил)-5-{[(6-этинил-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлорфенил)-5-{[(6-этинил-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}пентаноата (130 мг, 235 мкмоль, Пример 283A) в дихлорметане (2.0 мл) добавили TFA (400 мкл, 5.2 ммоль), и смесь оставили на 3.5 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 69 мг (100% чистоты, 59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.88 мин; MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.801 (0.56), 1.822 (1.23), 1.844 (1.55), 1.867 (0.84), 2.028 (0.84), 2.048 (3.24), 2.082 (3.52), 2.098 (3.73), 2.126 (4.59), 2.144 (3.85), 2.168 (1.41), 3.611 (1.29), 3.670 (0.59), 3.683 (0.89), 3.703 (1.37), 3.716 (1.78), 3.729 (1.06), 3.767 (1.15), 3.782 (0.98), 4.414 (6.20), 7.239 (1.05), 7.258 (2.20), 7.277 (1.56), 7.353 (1.29), 7.371 (2.26), 7.389 (1.23), 7.429 (3.77), 7.449 (3.09), 7.497 (6.68), 7.507 (4.98), 7.519 (16.00), 7.706 (2.76), 7.728 (3.22), 7.956 (4.41), 7.977 (3.77), 8.822 (1.51), 8.837 (2.81), 8.850 (1.42).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.06 (br. s, 1H), 8.84 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.7-7.4 (br. m, 1H), 7.56-7.47 (m, 6H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.90-3.47 (m, 3H), 2.31-1.99 (m, 6H), 1.94-1.61 (m, 1H).

Пример 219

(-)-4-(2-хлорфенил)-5-{[(6-этинил-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-4-(2-хлорфенил)-5-{[(6-этинил-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}пентаноата (185 мг, 334 мкмоль, Пример 284A) в дихлорметане (2.8 мл) добавили TFA (570 мкл, 7.4 ммоль), и смесь оставили на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 126 мг (100% чистоты, 76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -20.3°, 589 нм, c = 0.41 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.88 мин; MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.802 (0.53), 1.823 (1.17), 1.845 (1.47), 1.867 (0.80), 2.050 (3.23), 2.085 (3.29), 2.100 (3.72), 2.128 (4.42), 2.147 (3.44), 2.171 (1.30), 3.612 (1.21), 3.671 (0.55), 3.684 (0.83), 3.703 (1.29), 3.717 (1.70), 3.730 (1.00), 3.766 (1.09), 4.414 (7.46), 7.238 (0.99), 7.258 (2.14), 7.277 (1.51), 7.353 (1.23), 7.371 (2.17), 7.389 (1.18), 7.429 (3.88), 7.449 (3.19), 7.498 (6.54), 7.507 (4.77), 7.519 (16.00), 7.706 (3.04), 7.728 (3.50), 7.956 (4.48), 7.978 (3.78), 8.821 (1.46), 8.835 (2.75), 8.849 (1.39), 12.049 (0.97).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.05 (br. s, 1H), 8.84 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.7-7.4 (br. m, 1H), 7.56-7.47 (m, 6H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.87-3.48 (m, 3H), 2.27-1.95 (m, 6H), 1.92-1.70 (m, 1H).

Пример 220

(+)-4-(2-хлорфенил)-5-{[(6-этинил-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-4-(2-хлорфенил)-5-{[(6-этинил-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}пентаноата (185 мг, 334 мкмоль, Пример 285A) в дихлорметане (2.8 мл) добавили TFA (570 мкл, 7.4 ммоль), и смесь оставили на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 152 мг (100% чистоты, 91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +20.2°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

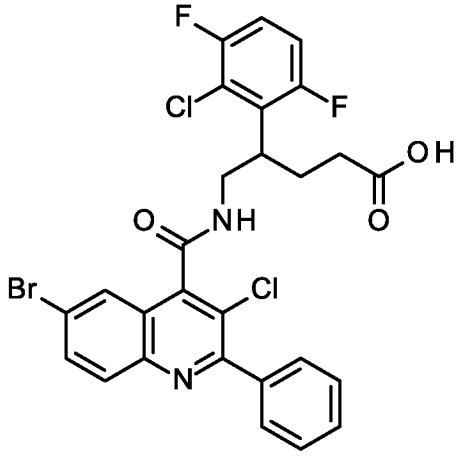
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.88 мин; MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.802 (0.55), 1.823 (1.21), 1.845 (1.53), 1.868 (0.84), 2.030 (0.81), 2.038 (0.93), 2.051 (3.31), 2.086 (3.46), 2.101 (3.94), 2.128 (4.59), 2.148 (3.59), 2.171 (1.36), 3.613 (1.28), 3.670 (0.59), 3.684 (0.90), 3.703 (1.37), 3.717 (1.79), 3.730 (1.07), 3.750 (0.88), 3.766 (1.13), 3.782 (0.97), 4.414 (6.81), 7.239 (1.01), 7.258 (2.19), 7.277 (1.54), 7.353 (1.26), 7.372 (2.24), 7.390 (1.22), 7.429 (3.97), 7.449 (3.25), 7.498 (6.77), 7.507 (4.77), 7.519 (16.00), 7.706 (2.80), 7.728 (3.25), 7.956 (4.78), 7.978 (4.08), 8.820 (1.55), 8.835 (2.96), 8.849 (1.51).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.04 (br. s, 1H), 8.83 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.7-7.4 (br. m, 1H), 7.57-7.47 (m, 6H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.88-3.53 (m, 3H), 2.25-1.96 (m, 6H), 1.93-1.71 (m, 1H).

Пример 221

(+/-)-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (65 мг, 98 мкмоль, Пример 286A) в дихлорметане (830 мкл) добавили TFA (170 мкл, 2.2 ммоль), и смесь оставили на 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции

сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 34 мг (100% чистоты, 56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 607/609/611 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.981 (1.03), 2.074 (1.54), 2.093 (1.50), 2.109 (3.76), 2.146 (8.52), 2.174 (2.16), 2.189 (1.98), 2.212 (0.70), 2.695 (0.74), 3.755 (2.13), 3.774 (2.01), 3.819 (2.95), 7.268 (1.40), 7.279 (1.57), 7.291 (2.84), 7.302 (2.94), 7.317 (2.27), 7.328 (2.13), 7.382 (1.83), 7.393 (2.11), 7.404 (2.97), 7.415 (2.88), 7.425 (1.53), 7.437 (1.31), 7.531 (14.68), 7.537 (16.00), 7.547 (12.47), 7.569 (0.76), 7.657 (8.52), 7.663 (9.38), 7.672 (8.91), 7.681 (6.87), 7.694 (3.13), 7.956 (3.51), 7.961 (3.33), 7.978 (7.36), 7.983 (7.60), 8.015 (12.42), 8.037 (5.55), 9.088 (2.21), 9.102 (4.20), 9.115 (2.13), 12.096 (8.00).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.10 (s, 1H), 9.10 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.41 (td, 1H), 7.30 (td, 1H), 3.95-3.67 (m, 3H), 2.27-2.05 (m, 3H), 2.04-1.89 (m, 1H).

Пример 222

(-)-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (45 мг, 68 мкмоль, Пример 287A) в дихлорметане (520 мкл) добавили TFA (110 мкл, 1.5 ммоль), и смесь оставили на 22 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 34 мг (100% чистоты, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -33.3°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 607/609/611 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.235 (0.82), 1.980 (1.02), 2.093 (1.51), 2.109 (3.71), 2.146 (8.29), 2.189 (1.92), 2.212 (0.68), 3.753 (2.12), 3.775 (2.01), 3.819 (2.95), 7.268 (1.36), 7.279 (1.56), 7.292 (2.78), 7.303 (2.89), 7.317 (2.23), 7.329 (2.09), 7.382 (1.79), 7.393 (2.05), 7.404 (2.89), 7.415 (2.80), 7.426 (1.49), 7.437 (1.25), 7.522 (1.82),

7.531 (14.85), 7.538 (16.00), 7.546 (11.67), 7.548 (12.40), 7.569 (0.72), 7.649 (1.59), 7.658 (8.50), 7.663 (9.30), 7.672 (8.78), 7.681 (6.87), 7.694 (3.02), 7.956 (3.50), 7.961 (3.35), 7.978 (7.36), 7.984 (7.66), 8.015 (12.07), 8.037 (5.42), 9.088 (2.19), 9.102 (4.15), 9.116 (2.11), 12.097 (2.42).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.10 (s, 1H), 9.10 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74-7.63 (m, 3H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.41 (td, 1H), 7.30 (td, 1H), 3.94-3.67 (m, 3H), 2.26-2.06 (m, 3H), 1.98 (br. s, 1H).

Пример 223

(+)-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-хлор-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (45 мг, 68 мкмоль, Пример 288A) в дихлорметане (520 мкл) добавили TFA (110 мкл, 1.5 ммоль), и смесь оставили на 22 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 17). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 29 мг (100% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +35.3°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

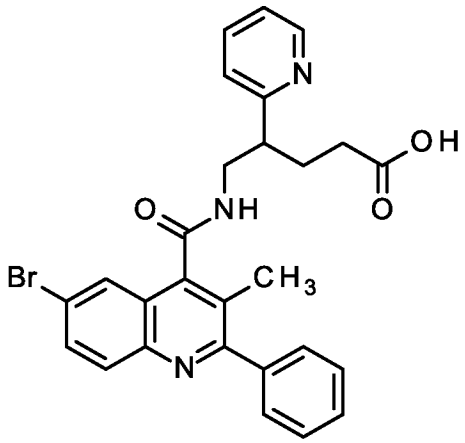
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 607/609/611 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.62), 1.235 (0.56), 1.977 (0.97), 2.108 (3.49), 2.142 (8.02), 2.186 (1.89), 2.209 (0.65), 3.750 (2.03), 3.774 (1.91), 3.817 (2.76), 7.267 (1.37), 7.278 (1.54), 7.291 (2.80), 7.302 (2.88), 7.317 (2.23), 7.328 (2.12), 7.381 (1.76), 7.393 (2.01), 7.403 (2.88), 7.414 (2.78), 7.425 (1.49), 7.436 (1.23), 7.522 (1.67), 7.531 (15.31), 7.537 (16.00), 7.547 (12.27), 7.555 (3.68), 7.569 (0.74), 7.648 (1.53), 7.657 (8.76), 7.662 (9.30), 7.672 (8.81), 7.681 (6.84), 7.693 (3.00), 7.956 (3.75), 7.961 (3.45), 7.978 (7.82), 7.983 (7.97), 8.015 (12.92), 8.037 (5.78), 9.088 (2.12), 9.102 (4.02), 9.116 (2.04), 12.106 (0.55).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.11 (br. s, 1H), 9.10 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74-7.63 (m, 3H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.41 (td, 1H), 7.30 (td, 1H), 3.94-3.67 (m, 3H), 2.25-2.06 (m, 3H), 1.98 (br. s, 1H).

Пример 224

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(пиридин-2-ил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(пиридин-2-ил)пентаноата (100 мг, 174 мкмоль, Пример 289A, с неисправленной чистотой) в дихлорметане (750 мкл) добавили TFA (270 мкл, 3.5 ммоль), и смесь перемешивали 7 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 x 30 мм; градиент 20% → 60% ацетонитрила в 0.1 % водного раствора аммиака). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 46 мг (92% чистоты, 49% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 5): R_t = 0.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 518/520 $[M+H]^+$

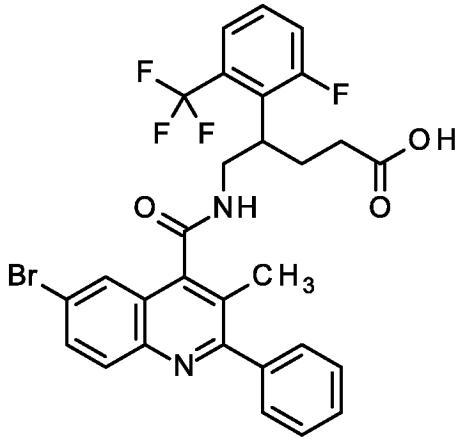
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (12.82), 1.737 (0.48), 1.882 (0.41), 1.905 (0.87), 1.914 (0.67), 1.924 (1.29), 1.938 (0.95), 1.945 (0.81), 1.967 (0.78), 1.982 (0.86), 1.988 (1.35), 1.995 (1.12), 2.000 (1.11), 2.011 (1.20), 2.021 (2.54), 2.047 (2.18), 2.059 (1.78), 2.067 (1.57), 2.079 (2.19), 2.102 (2.39), 2.108 (2.79), 2.125 (4.18), 2.147 (2.08), 2.518 (2.49), 2.523 (1.57), 2.539 (1.37), 3.202 (0.98), 3.619 (0.83), 3.638 (0.87), 3.652 (1.11), 3.794 (0.70), 7.247 (1.05), 7.263 (1.42), 7.276 (1.14), 7.312 (1.73), 7.331 (1.84), 7.472 (0.45), 7.475 (0.48), 7.481 (0.73), 7.485 (1.28), 7.487 (1.44), 7.498 (4.79), 7.506 (4.67), 7.516 (16.00), 7.518 (15.39), 7.523 (7.66), 7.528 (5.83), 7.532 (5.46), 7.539 (1.18), 7.737 (1.28), 7.752 (1.95), 7.772 (1.02), 7.829 (2.64), 7.834 (2.35), 7.851 (3.81), 7.856

(3.77), 7.922 (7.82), 7.944 (4.82), 8.579 (2.37), 8.589 (2.35), 8.796 (1.37), 8.811 (2.19), 8.825 (1.33), 12.041 (1.59).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.04 (br. s, 1H), 8.81 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.55-7.45 (m, 5H), 7.32 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 3.88-3.73 (m, 1H), 3.71-3.55 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 1H), 2.23-1.86 (m, 7H).

Пример 225

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(рацемат)*



(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноатв (80 мг, 93% чистоты, 113 мкмоль, Пример 290A) растворили в дихлорметане (1.5 мл). При КТ добавили TFA (850 мкл, 11.28 ммоль), и смесь перемешивали 1 ч при КТ. Затем летучие компоненты удалили на ротационном выпарном аппарате. Остаток трижды смешали с некоторым количеством толуола и снова сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Соответствующие фракции объединили и сконцентрировали в вакууме. Остаток высушили в вакууме. Получили 63 мг (100% чистоты, 93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 603/605 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.11 (br. s, 1H), 8.96 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.75-7.46 (m, 9H), 3.95 (br. s, 1H), 3.72 (br. s, 1H), 3.31 (1H, скрытый, опытным путем), 2.25-1.98 (m, 7H).

Пример 226

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*

трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (440 мг, 667 мкмоль, Пример 291A, *Энантиомер 1*) растворили в дихлорметане (8.9 мл). При КТ добавили TFA (5 мл, 66.7 ммоль), и смесь перемешивали 1 ч при КТ. Затем летучие компоненты удалили на ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 29). Соответствующие фракции объединили и сконцентрировали в вакууме. Остаток высушили в вакууме. Получили 356 мг (98% чистоты, 87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 603/605 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.06 (br. s, 1H), 8.95 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.78-7.44 (m, 9H), 3.96 (br. s, 1H), 3.73 (br. s, 1H), 3.32 (1H, скрытый, опытным путеме), 2.24-2.00 (m, 7H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +45.6°, 589 нм, c = 0.415 г/100 мл, метанол

Пример 227

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат (412 мг, 625 мкмоль, Пример 292A, Энантиомер 2) растворили в дихлорметане (8.3 мл). При КТ добавили TFA (4.6 мл, 62.5 ммоль), и смесь перемешивали 1 ч при КТ. Затем летучие компоненты удалили на ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 29). Соответствующие фракции объединили и в вакууме сконцентрировали. Остаток высушили в вакууме. Получили 344 мг (98% чистоты, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

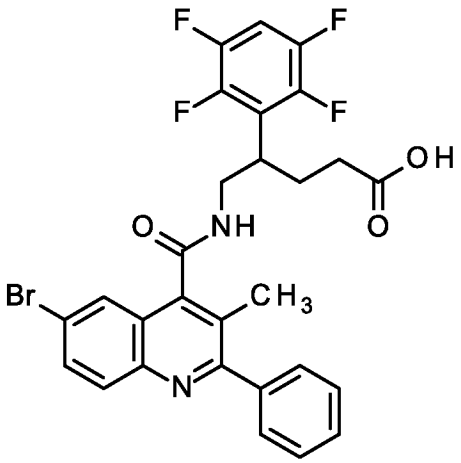
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 603/605 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.06 (br. s, 1H), 8.95 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.80-7.44 (m, 9H), 3.96 (br. s, 1H), 3.73 (br. s, 1H), 3.33 (1H, частично скрыт, опытным путеме), 2.24-2.00 (m, 7H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -45.6°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

Пример 228

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5,6-тетрафторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5,6-тетрафторфенил)пентаноата (25 мг, 38.7 мкмоль, Пример 293A) растворили в дихлорметане (520 мкл). При КТ добавили TFA (290 мкл, 3.8 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем летучие компоненты удалили на ротационном выпарном аппарате. Остаток многократно смешали с некоторым количеством толуола и снова сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 17 мг (100% чистоты, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 589/591 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12.13 (br. s, 1H), 8.98 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.8-7.6 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 5H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 2.27-2.04 (m, 6H), 2.00-1.90 (m, 1H).

Пример 229

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5,6-тетрафторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5,6-тетрафторфенил)пентаноата (265 мг, 410 мкмоль, Пример 294A, *Энантиомер 1*) растворили в дихлорметане (5.5 мл). При КТ добавили TFA (3.1 мл, 41.0 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем летучие компоненты удалили на ротационном выпарном аппарате. Остаток многократно смешали с некоторым количеством толуола и снова сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Соответствующие фракции объединили и сконцентрировали в вакууме. Остаток высушили в вакууме. Получили 237 мг (98% чистоты, 96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -50.9°, 589 нм, c = 0.45 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 589/591 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.12), 0.008 (1.97), 1.922 (0.60), 1.956 (1.02), 1.981 (0.92), 1.997 (0.53), 2.074 (1.06), 2.088 (1.41), 2.107 (1.34), 2.128 (1.19), 2.158 (6.34), 2.202 (3.94), 2.219 (5.66), 2.238 (2.23), 2.328 (0.54), 2.366 (0.44), 2.669 (0.47), 2.710 (0.41), 3.167 (0.95), 3.558 (1.10), 3.794 (2.43), 3.810 (3.34), 7.495 (1.52), 7.506 (4.54), 7.514 (4.40), 7.525 (16.00), 7.536 (6.45), 7.539 (5.76), 7.800 (1.00), 7.848 (2.66), 7.853 (2.35), 7.870 (3.85), 7.875 (3.72), 7.940 (7.13), 7.963 (4.44), 8.155 (0.67), 8.969 (1.31), 8.984 (2.59), 8.998 (1.30).

Пример 230

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5,6-тетрафторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5,6-тетрафторфенил)пентаноата (274 мг, 99% чистоты, 420 мкмоль, Пример 295A, *Энантиомер 2*) растворили в дихлорметане (5.6 мл). При КТ добавили TFA (3.2 мл, 42.0 ммоль), и смесь на протяжении ночи при КТ перемешивали Затем летучие компоненты удалили на ротационном выпарном аппарате. Остаток

многократно смешали с некоторым количеством толуола и снова сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Соответствующие фракции объединили и сконцентрировали в вакууме. Остаток высушили в вакууме. Получили 235 мг (99% чистоты, 94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

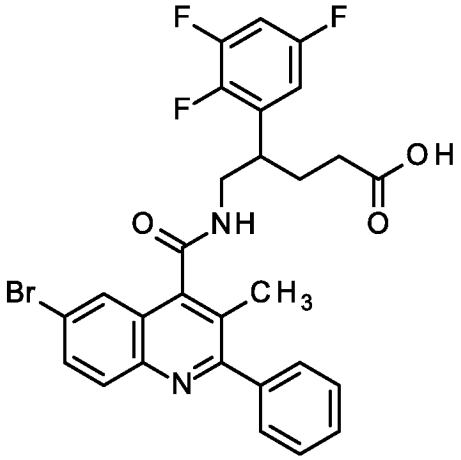
$[\alpha]_D^{20}$ = +47.2°, 589 нм, c = 0.445 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 589/591 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.64), 0.008 (1.47), 1.923 (0.61), 1.957 (1.04), 1.981 (0.93), 1.998 (0.52), 2.056 (0.44), 2.075 (1.06), 2.089 (1.38), 2.107 (1.35), 2.126 (1.21), 2.159 (6.40), 2.202 (3.92), 2.219 (5.62), 2.238 (2.22), 2.329 (0.43), 3.559 (1.10), 3.794 (2.44), 3.809 (3.34), 7.495 (1.49), 7.506 (4.49), 7.514 (4.34), 7.525 (16.00), 7.536 (6.42), 7.539 (5.68), 7.799 (1.00), 7.848 (2.55), 7.853 (2.31), 7.870 (3.72), 7.875 (3.60), 7.941 (6.90), 7.963 (4.29), 8.969 (1.33), 8.984 (2.61), 8.998 (1.28), 12.153 (0.46).

Пример 231

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5-трифторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5-трифторфенил)пентаноата (25 мг, 39.8 мкмоль, Пример 296A) растворили в дихлорметане (530 мкл). При КТ добавили TFA (40 мкл, 3.1 ммоль), и смесь перемешивали 1 ч при КТ. Поскольку осуществление не было полным (контроль ВЭЖХ), добавили дополнительные порции трифтоуксусной кислоты (всего 230

мкл). Смесь дополнительно перемешивали до тех пор, пока исходный материал не был обнаружен по ВЭЖХ (4 ч). Затем летучие компоненты удалили на ротационном выпарном аппарате. Остаток многократно смешали с некоторым количеством толуола и снова сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 20 мг (100% чистоты, 88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 571/573 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12.10 (br. s, 1H), 8.89 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.81-7.56 (br. s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.46-7.35 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 3.84-3.66 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 1H), 2.24-1.98 (m, 6H), 1.88-1.77 (m, 1H).

Пример 232

5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5-трифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5-трифторфенил)пентаноат (38 мг, 60.2 мкмоль, Пример 297A, *Энантиомер 1*) растворили в дихлорметане (800 мкл). При КТ добавили TFA (450 мкл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем летучие компоненты удалили на ротационном выпарном аппарате. Остаток многократно смешали с некоторым количеством толуола и снова сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Объединенные целевые фракции сконцентрировали в вакууме, и остаток высушили в вакууме. Получили 29 мг (100% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 571/573 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (2.16), 1.798 (0.71), 1.834 (1.03), 1.849 (0.83), 1.872 (0.53), 2.018 (1.07), 2.031 (1.34), 2.051 (1.41), 2.073 (9.44), 2.082 (1.24), 2.124 (4.71), 2.145 (7.02), 2.327 (0.68), 2.366 (0.51), 2.670 (0.61), 2.709 (0.50), 3.428 (1.17), 3.682 (0.83), 3.703 (1.26), 3.716 (1.82), 3.729 (1.15), 3.763 (0.91), 7.223 (1.35), 7.411 (1.03), 7.494 (1.56), 7.504 (4.57), 7.512 (4.41), 7.523 (16.00), 7.534 (6.76), 7.837

(2.19), 7.842 (2.04), 7.859 (3.36), 7.864 (3.29), 7.933 (6.54), 7.956 (4.15), 8.875 (1.32), 8.890 (2.48), 8.903 (1.37), 12.092 (0.68).

Пример 233

5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5-трифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

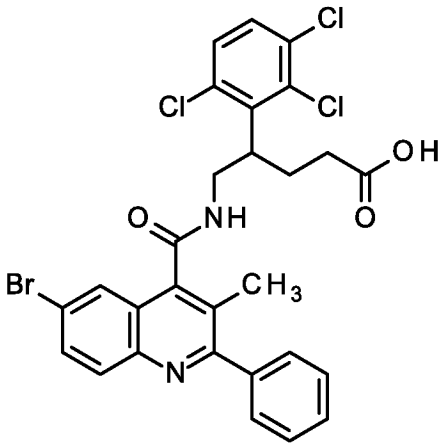
трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,5-трифторфенил)пентаноат (40 мг, 62.8 мкмоль, Пример 298A, *Энантиомер 2*) растворили в дихлорметане (840 мкл). При КТ прибавили трифторуксусная кислота (470 мкл) и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем летучие компоненты удалили на ротационном выпарном аппарате. Остаток многократно смешали с некоторым количеством толуола и снова сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Объединенные целевые фракции сконцентрировали в вакууме, и остаток высушили в вакууме. Получили 25 мг (100% чистоты, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 571/573 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.73), -0.008 (16.00), 0.008 (15.95), 0.146 (1.73), 1.825 (0.98), 2.022 (1.21), 2.041 (1.17), 2.060 (1.31), 2.117 (3.50), 2.140 (3.50), 2.327 (1.77), 2.366 (1.82), 2.670 (1.96), 2.710 (2.01), 3.411 (1.35), 3.713 (1.63), 7.225 (1.35), 7.395 (1.07), 7.503 (4.34), 7.511 (4.10), 7.523 (14.23), 7.836 (2.19), 7.841 (2.01), 7.859 (3.17), 7.864 (3.08), 7.932 (6.30), 7.955 (4.10), 8.908 (2.10).

Пример 234

(+/-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (80 мг, 118 мкмоль, Пример 299A) растворили в дихлорметане (1.6 мл). При КТ добавили TFA (880 мкл, 11.8 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при КТ. Летучие компоненты удалили на ротационном выпарном аппарате, и остаток высушили в вакууме. Затем сырой продукт в небольшом количестве DMSO растворили и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 29). Объединенные целевые фракции сконцентрировали в вакууме, и остаток высушили в вакууме. Получили 66 мг (100% чистоты, 90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 619/621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12.11 (br. s, 1H), 8.99-8.87 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.82-7.64 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 6H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.94-3.79 (m, 1H), 2.35-2.03 (m, 7H).

Пример 235

(+)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат (227 мг, 95% чистоты, 319 мкмоль, Пример 300A, *энантиомер 1*) растворили в дихлорметане (2.7 мл). При КТ добавили TFA (2.4 мл), и смесь перемешивали 2 ч при КТ Затем летучие компоненты удалили на ротационном выпарном аппарате. Остаток дважды смешали с некоторым количеством толуола и снова сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили

посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 30). Объединенные целевые фракции сконцентрировали в вакууме, и остаток высушили в вакууме. Получили 148 мг (96% чистоты, 73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +34.1°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 619/621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.073 (8.70), 2.095 (2.02), 2.108 (2.74), 2.128 (3.53), 2.153 (5.13), 2.164 (4.58), 2.180 (9.66), 2.212 (1.42), 2.237 (0.76), 2.283 (1.22), 2.311 (1.53), 2.328 (1.16), 2.670 (0.67), 3.832 (0.83), 3.850 (1.05), 3.863 (1.16), 3.876 (1.10), 4.087 (1.55), 4.111 (1.70), 4.141 (0.81), 7.476 (1.72), 7.504 (5.34), 7.509 (4.33), 7.513 (4.34), 7.528 (16.00), 7.551 (5.39), 7.586 (2.11), 7.593 (2.25), 7.607 (1.58), 7.695 (0.45), 7.741 (0.47), 7.840 (1.67), 7.846 (2.40), 7.863 (2.55), 7.868 (3.83), 7.874 (2.07), 7.935 (4.34), 7.940 (3.94), 7.957 (2.78), 7.963 (2.48), 8.927 (1.77), 8.940 (2.09), 12.107 (1.53).

Пример 236

(-)-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

трет-бутил-5-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат (280 мг, 99% чистоты, 410 мкмоль, Пример 301A, *Энантиомер 2*) растворили в дихлорметане (3.5 мл). При КТ добавили TFA (3.1 мл), и смесь перемешивали 2 ч при КТ Затем летучие компоненты удалили на ротационном выпарном аппарате. Остаток дважды смешали с некоторым количеством толуола и снова сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 31). Объединенные целевые фракции сконцентрировали в вакууме, и остаток высушили в вакууме. Получили 214 мг (100% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -33.9°, 589 нм, c = 0.19 г/100 мл, метанол

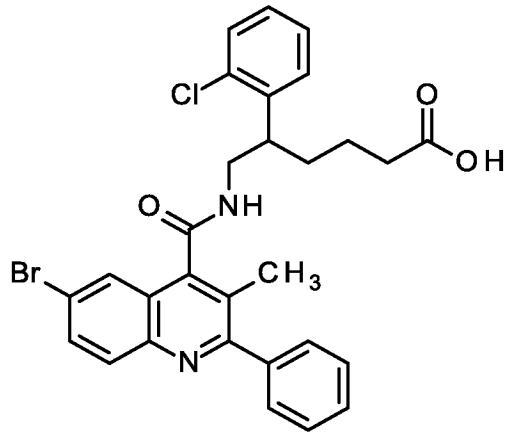
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 619/621/623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.76), -0.008 (6.72), 0.008 (7.91), 0.146 (0.78), 2.073 (5.46), 2.082 (1.42), 2.095 (2.02), 2.108 (2.66), 2.128 (3.53), 2.153 (5.18), 2.164 (4.61), 2.180 (9.99), 2.212 (1.38), 2.237 (0.78), 2.284 (1.19), 2.310 (1.54),

2.327 (1.49), 2.366 (0.71), 2.670 (1.10), 2.710 (0.64), 3.832 (0.80), 3.863 (1.17), 4.088 (1.56), 4.111 (1.77), 4.140 (0.85), 7.476 (1.77), 7.504 (5.32), 7.510 (4.24), 7.513 (4.22), 7.528 (16.00), 7.551 (5.89), 7.593 (2.27), 7.607 (1.58), 7.746 (0.46), 7.840 (1.83), 7.846 (2.52), 7.852 (1.40), 7.863 (2.73), 7.869 (4.03), 7.875 (2.13), 7.935 (4.52), 7.940 (4.06), 7.957 (2.87), 7.963 (2.48), 8.926 (1.83), 8.940 (2.27), 12.111 (1.05).

Пример 237

(+/-)-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-(2-хлорфенил)гексановой кислоты *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-(2-хлорфенил)гексаноата (100 мг, 161 мкмоль, Пример 302A) в дихлорметане (1.2 мл) добавили TFA (120 мкл, 1.6 ммоль), и смесь оставили на три дня при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 73 мг (100% чистоты, 80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 11.97 (br. s, 1H), 8.85 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.56-7.42 (m, 7H), 7.37 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 3.80-3.35 (m, 3H, частично скрыт), 2.27-2.06 (m, 5H), 1.87-1.72 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.53-1.25 (m, 2H).

Пример 238

(-)-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-(2-хлорфенил)гексановой кислоты *(энантиомер 1)*

К раствору из *трет*-бутил-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-(2-хлорфенил)гексаноата (460 мг, 740 мкмоль, Пример 303A, *Энантиомер 1*) в дихлорметане (6.2 мл) добавили TFA (1.3 мл, 16 ммоль), и смесь оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 367 мг (100% чистоты, 88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -12.4°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.326 (0.41), 1.339 (0.80), 1.358 (1.09), 1.370 (1.18), 1.384 (1.22), 1.398 (0.94), 1.422 (0.87), 1.438 (1.19), 1.449 (1.18), 1.457 (1.11), 1.464 (1.30), 1.481 (1.04), 1.497 (0.61), 1.594 (0.46), 1.628 (1.23), 1.640 (1.09), 1.652 (1.32), 1.664 (1.00), 1.675 (0.67), 1.687 (0.47), 1.742 (0.66), 1.755 (1.22), 1.769 (1.35), 1.782 (1.33), 1.802 (0.95), 1.815 (0.72), 2.150 (6.24), 2.187 (4.80), 2.205 (8.14), 2.224 (3.74), 2.248 (0.42), 3.170 (9.01), 3.548 (1.70), 3.587 (3.08), 3.601 (3.03), 3.965 (0.54), 7.235 (1.26), 7.254 (2.76), 7.273 (1.90), 7.349 (1.67), 7.368 (3.04), 7.386 (1.62), 7.432 (4.96), 7.452 (4.08), 7.486 (5.02), 7.502 (8.76), 7.508 (6.18), 7.521 (16.00), 7.525 (15.01), 7.723 (0.62), 7.835 (2.89), 7.840 (2.55), 7.857 (4.35), 7.862 (4.06), 7.932 (8.15), 7.954 (5.11), 8.834 (1.76), 8.849 (3.52), 8.863 (1.67).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 11.95 (br. s, 1H), 8.85 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.56-7.42 (m, 7H), 7.37 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 3.77-3.51 (m, 3H, частично скрыт), 2.25-2.09 (m, 5H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 1H), 1.53-1.25 (m, 2H).

Пример 239

(+)-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-(2-хлорфенил)гексановой кислоты *(энантиомер 2)*

К раствору из *трет*-бутил-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-(2-хлорфенил)гексаноат (415 мг, 667 мкмоль, Пример 304A, Энантиомер 2) в дихлорметане (5.6 мл) добавили TFA (11.1 мл, 15 ммоль), и смесь оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 367 мг (100% чистоты, 88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +13.6°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

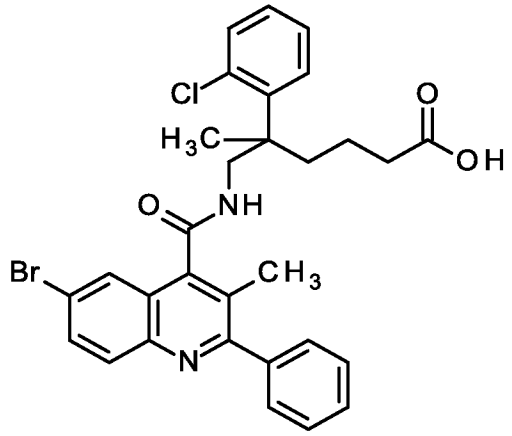
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.03), 1.337 (0.89), 1.356 (1.15), 1.369 (1.22), 1.382 (1.24), 1.396 (0.97), 1.421 (0.94), 1.436 (1.25), 1.447 (1.20), 1.455 (1.14), 1.462 (1.28), 1.480 (1.00), 1.495 (0.57), 1.592 (0.56), 1.626 (1.26), 1.640 (1.11), 1.650 (1.31), 1.662 (0.99), 1.687 (0.45), 1.741 (0.75), 1.754 (1.29), 1.768 (1.40), 1.780 (1.32), 1.814 (0.72), 2.149 (6.09), 2.185 (4.76), 2.204 (7.72), 2.222 (3.48), 2.248 (0.41), 3.547 (0.97), 3.584 (1.69), 3.698 (2.95), 7.234 (1.33), 7.253 (2.63), 7.272 (1.78), 7.349 (1.71), 7.368 (2.91), 7.386 (1.57), 7.431 (4.72), 7.451 (3.97), 7.485 (5.40), 7.501 (8.92), 7.508 (6.68), 7.520 (16.00), 7.532 (7.56), 7.699 (0.61), 7.834 (2.92), 7.839 (2.51), 7.856 (4.20), 7.861 (3.76), 7.930 (7.74), 7.952 (4.78), 8.832 (1.79), 8.847 (3.30), 8.860 (1.53).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 11.95 (br. s, 1H), 8.85 (t, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.56-7.42 (m, 7H), 7.37 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.78-3.50 (m, 3H), 2.24-2.09 (m, 5H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.54-1.27 (m, 2H).

Пример 240

(+/-)-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-(2-хлорфенил)-5-метилгексановой кислоты *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-(2-хлорфенил)-5-метилгексаноата (866 мг, „1.36 ммоль“, с неисправленной чистотой, первая смешанная фракция из Примера 305A) в дихлорметане (10 мл) добавили TFA (1.0 мл, 14 ммоль), и смесь оставили на два дня при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Три фракции сконцентрировали. После сушки в вакууме из первой фракции получили 189 мг (100% чистоты) первой партии дехлорированного продукта ((+/-)-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-метил-5-фенилгексановой кислоты, смотрите Пример 243). Из третьей фракции получили 282 мг (96% чистоты) первой партии указанного в заголовке соединения. Среднюю фракцию снова очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 26). После концентрации соответствующих целевых фракций и сушки в вакууме получили 61 мг (100% чистоты) второй партии дехлорированного продукта ((+/-)-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-метил-5-фенилгексановой кислоты, смотрите Пример 243). Кроме того, получили 67 мг (100% чистоты, смотрите раздел Аналитика) второй партии указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 579/581 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (2.57), 1.047 (0.92), 1.066 (1.29), 1.079 (1.36), 1.098 (1.09), 1.110 (0.75), 1.315 (1.08), 1.335 (1.35), 1.347 (1.37), 1.366 (1.11), 1.391 (1.30), 1.529 (16.00), 1.600 (1.04), 1.611 (1.11), 1.633 (1.91), 1.644 (1.75), 1.666 (1.15), 1.676 (0.94), 2.085 (10.08), 2.138 (5.60), 2.156 (9.00), 2.175 (4.42), 2.282 (0.46), 2.327 (0.47), 2.366 (0.42), 2.397 (0.92), 2.418 (1.50), 2.450 (0.85), 3.666 (1.69), 3.678

(1.84), 3.698 (2.02), 3.712 (1.97), 3.852 (1.49), 4.292 (1.78), 4.309 (1.97), 4.326 (1.79), 4.343 (1.64), 5.754 (8.27), 7.242 (1.04), 7.260 (2.63), 7.279 (2.41), 7.292 (2.38), 7.310 (3.20), 7.327 (1.59), 7.413 (3.43), 7.432 (6.46), 7.451 (3.16), 7.474 (0.83), 7.486 (2.00), 7.500 (6.53), 7.507 (5.67), 7.518 (14.80), 7.524 (13.14), 7.680 (0.60), 7.829 (2.76), 7.833 (2.56), 7.851 (4.25), 7.856 (4.03), 7.925 (7.72), 7.947 (4.86), 8.590 (1.85), 8.605 (3.26), 8.619 (1.86).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.01 (br. s, 1H), 8.62 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.56-7.39 (m, 7H), 7.35-7.21 (m, 2H), 4.31 (dd, 1H), 3.69 (dd, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.24-2.02 (m, 5H), 1.64 (td, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.43-1.25 (m, 1H), 1.15-0.99 (m, 1H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (247 мг) растворили в метаноле (15 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 241 и 242) [колонка: Daicel Chiralcel IC, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; ввод проб: 0.30 мл; элюент: 25% этанола / 75% диоксида углерода; продолжительность действия 19 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующий остаток высушили в вакууме.

Пример 241

(-)-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-(2-хлорфенил)-5-метилгексановой кислоты *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 240 разделении энантиомеров получили 66 мг (95% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -27.7°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 579/581 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.048 (0.93), 1.065 (1.23), 1.077 (1.29), 1.095 (1.07), 1.233 (0.55), 1.314 (1.06), 1.332 (1.34), 1.345 (1.33), 1.363 (1.09), 1.390 (1.60), 1.527 (16.00), 1.601 (1.01), 1.610 (1.08), 1.633 (1.83), 1.642 (1.71), 1.665 (1.04), 2.133 (4.41), 2.151 (5.76), 2.278 (0.54), 2.391 (1.00), 2.414 (1.60), 2.422 (1.59), 2.447 (0.93), 3.667 (1.35), 3.679 (1.46), 3.700 (1.57), 3.712 (1.44), 4.289 (1.68), 4.306 (1.85), 4.322

(1.69), 4.340 (1.55), 7.241 (1.11), 7.259 (2.75), 7.278 (2.56), 7.290 (2.48), 7.309 (3.37), 7.326 (1.71), 7.343 (0.60), 7.411 (3.64), 7.431 (6.51), 7.451 (3.18), 7.472 (0.93), 7.498 (6.58), 7.505 (5.67), 7.517 (14.29), 7.523 (13.42), 7.672 (0.63), 7.826 (2.64), 7.848 (4.09), 7.923 (6.70), 7.945 (4.28), 8.596 (1.73), 8.610 (3.12), 8.624 (1.78).

Пример 242

(+)-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-(2-хлорфенил)-5-метилгексановой кислоты *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 240 разделении энантиомеров получили 60 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

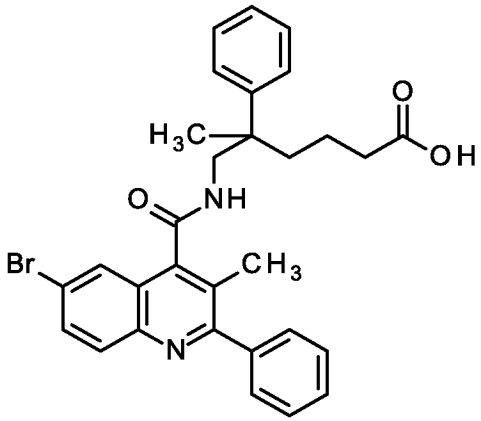
$[\alpha]_D^{20}$ = +25.7°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 579/581 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.05), 0.008 (1.72), 1.077 (1.24), 1.113 (0.92), 1.232 (0.71), 1.332 (1.25), 1.527 (16.00), 1.611 (1.06), 1.633 (1.68), 1.664 (0.94), 2.149 (4.91), 2.277 (0.62), 2.327 (0.64), 2.387 (1.03), 2.414 (1.57), 2.443 (0.98), 2.670 (0.47), 3.540 (1.21), 3.668 (1.34), 3.680 (1.37), 3.701 (1.51), 4.288 (1.61), 4.305 (1.81), 4.322 (1.67), 4.338 (1.52), 7.241 (1.12), 7.259 (2.88), 7.278 (2.66), 7.291 (2.48), 7.308 (3.45), 7.326 (1.62), 7.411 (3.37), 7.431 (6.32), 7.451 (3.15), 7.472 (1.00), 7.484 (2.24), 7.498 (6.98), 7.505 (5.98), 7.516 (14.63), 7.523 (13.31), 7.667 (0.64), 7.825 (3.06), 7.830 (2.78), 7.848 (4.56), 7.853 (4.27), 7.923 (8.71), 7.945 (5.48), 8.600 (1.77), 8.615 (2.99), 8.630 (1.66).

Пример 243

(+/-)-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-метил-5-фенилгексановой кислоты *(рацемат)*



Как описано в Примере 240, получили 189 мг (100% чистоты, смотрите раздел Аналитика) первой партии указанного в заголовке соединения и 61 мг (100% чистоты) второй партии указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 545/547 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.16), 0.007 (1.24), 0.146 (0.16), 1.141 (0.62), 1.160 (0.85), 1.173 (0.93), 1.192 (0.80), 1.204 (0.51), 1.334 (0.82), 1.353 (1.06), 1.366 (1.17), 1.391 (16.00), 1.529 (0.36), 1.586 (0.62), 1.597 (0.70), 1.619 (1.29), 1.629 (1.23), 1.651 (0.85), 1.661 (0.68), 1.774 (0.75), 1.784 (0.82), 1.806 (1.18), 1.816 (1.12), 1.838 (0.58), 2.085 (1.70), 2.118 (4.12), 2.136 (6.68), 2.155 (3.41), 2.331 (0.27), 2.346 (0.24), 2.365 (0.43), 2.669 (0.18), 2.709 (0.18), 3.169 (2.40), 3.538 (1.47), 3.551 (1.61), 3.571 (1.97), 3.584 (1.97), 3.655 (1.18), 3.833 (1.50), 3.850 (1.59), 3.866 (1.33), 3.883 (1.21), 3.964 (0.23), 4.527 (0.14), 5.753 (0.28), 7.196 (0.88), 7.213 (2.20), 7.231 (1.49), 7.325 (2.43), 7.344 (4.84), 7.363 (2.95), 7.412 (6.54), 7.431 (4.28), 7.473 (0.54), 7.485 (1.44), 7.500 (4.46), 7.507 (3.68), 7.518 (8.57), 7.528 (8.40), 7.570 (0.34), 7.588 (0.28), 7.667 (0.57), 7.827 (1.92), 7.833 (1.76), 7.850 (2.94), 7.855 (2.81), 7.928 (5.42), 7.950 (3.54), 8.598 (1.29), 8.613 (2.28), 8.628 (1.26).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 11.97 (br. s, 1H), 8.61 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.59-7.46 (m, 5H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.34 (t, 2H), 7.22 (t, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.56 (dd, 1H), 2.25-1.98 (m, 5H), 1.81 (td, 1H), 1.62 (td, 1H), 1.45-1.29 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.25-1.09 (m, 1H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (160 мг) растворили в метаноле (20 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 244 и 245) [колонка: Daicel Chiralpak AD, 250 мм x 20 мм;

поток: 80 мл/мин; ввод проб: 0.50 мл; элюент: 12% этанола / 88% диоксида углерода; продолжительность действия 22 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующий остаток высушили в вакууме.

Пример 244

(-)-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-метил-5-фенилгексановой кислоты *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 243 разделении энантиомеров получили 56 мг (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -18.7°, 589 нм, c = 0.40 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 545/547 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.29), 0.008 (1.06), 1.030 (0.82), 1.045 (0.85), 1.140 (0.68), 1.160 (0.92), 1.172 (1.00), 1.191 (0.83), 1.333 (0.83), 1.352 (1.07), 1.390 (16.00), 1.585 (0.67), 1.597 (0.76), 1.618 (1.35), 1.629 (1.28), 1.650 (0.90), 1.661 (0.71), 1.773 (0.78), 1.782 (0.87), 1.805 (1.23), 1.814 (1.18), 1.837 (0.61), 1.846 (0.52), 2.072 (1.18), 2.115 (4.26), 2.133 (6.73), 2.152 (3.32), 2.730 (1.67), 2.889 (1.91), 3.538 (1.13), 3.551 (1.24), 3.572 (1.45), 3.585 (1.34), 3.833 (1.37), 3.850 (1.52), 3.866 (1.24), 3.883 (1.12), 7.196 (1.02), 7.213 (2.47), 7.231 (1.65), 7.324 (2.71), 7.344 (5.30), 7.363 (3.21), 7.412 (6.82), 7.431 (4.23), 7.472 (0.60), 7.484 (1.69), 7.499 (5.05), 7.506 (4.13), 7.517 (9.35), 7.527 (9.32), 7.545 (1.74), 7.669 (0.66), 7.826 (2.19), 7.831 (1.97), 7.848 (3.28), 7.853 (3.08), 7.927 (6.46), 7.949 (4.33), 8.602 (1.35), 8.617 (2.32), 8.632 (1.27).

Пример 245

(+)-6-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-5-метил-5-фенилгексановой кислоты *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 243 разделении энантиомеров получили 35 мг (100% чистоты, ее-значение 94%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

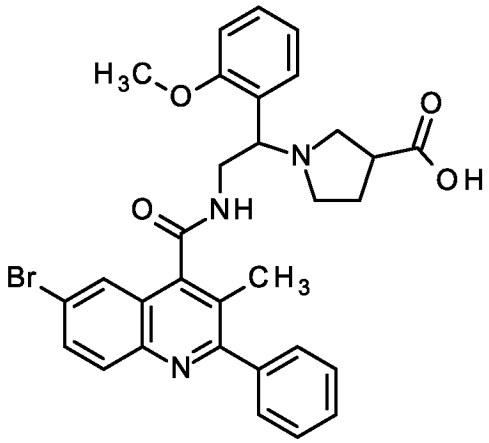
$[\alpha]_D^{20}$ = +18.0°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 545/547 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.141 (0.68), 1.161 (0.94), 1.173 (1.04), 1.192 (0.85), 1.334 (0.85), 1.353 (1.12), 1.391 (16.00), 1.587 (0.64), 1.597 (0.75), 1.619 (1.37), 1.629 (1.29), 1.651 (0.91), 1.662 (0.72), 1.784 (0.88), 1.806 (1.25), 1.816 (1.20), 1.839 (0.64), 2.118 (4.31), 2.137 (6.84), 2.155 (3.37), 2.731 (0.94), 2.890 (1.03), 3.537 (1.19), 3.551 (1.22), 3.571 (1.40), 3.585 (1.31), 3.833 (1.37), 3.850 (1.49), 3.866 (1.25), 3.883 (1.15), 7.196 (1.01), 7.214 (2.46), 7.232 (1.68), 7.325 (2.70), 7.344 (5.36), 7.363 (3.26), 7.412 (6.97), 7.432 (4.22), 7.473 (0.59), 7.485 (1.59), 7.500 (4.92), 7.506 (4.04), 7.518 (9.53), 7.528 (9.42), 7.667 (0.68), 7.827 (2.12), 7.831 (1.97), 7.849 (3.18), 7.854 (3.09), 7.927 (6.17), 7.949 (4.02), 8.598 (1.37), 8.613 (2.42), 8.628 (1.31), 11.939 (1.52).

Пример 246

1-[2-{[(6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-1-(2-метоксифенил)этил]пирролидин-3-карбоновая кислота



К смеси из 6-бром-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (75 мг, 219 мкмоль, получаемой согласно WO 2016 146602 A1, стр. 51, Пример 3A) в ДМФ (2 мл) добавили HATU (125 мг, 329 мкмоль) и DIPEA (110 мкл, 660 мкмоль), и смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем прибавили 1-[2-амино-1-(2-метоксифенил)этил]пирролидин-3-карбоновую кислоту (102 мг, 85% чистоты, 329 мкмоль, CAS-RN 886363-84-4, коммерчески доступный), растворенную в ДМФ (1 мл), и смесь перемешивали 3 ч при 60 °C. Затем смесь смешали с этилацетатом и водой (соответственно 20 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. При концентрации выпало

твердое вещество, которое отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан / этилацетат 85:15, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 16). Затем снова дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Затем снова дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 25). Получили 4 мг (90% чистоты, 3% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.80 & 0.82 мин; MS (ESIpos): m/z = 588/590 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.236 (0.85), 1.886 (1.62), 1.899 (1.67), 2.167 (12.14), 2.183 (2.43), 2.256 (0.64), 2.328 (0.71), 2.366 (0.76), 2.403 (0.48), 2.421 (0.53), 2.451 (0.74), 2.569 (2.03), 2.589 (1.30), 2.637 (0.52), 2.670 (0.72), 2.710 (0.41), 2.765 (2.17), 2.774 (4.88), 2.834 (1.19), 2.872 (0.89), 2.905 (1.19), 2.939 (2.25), 2.958 (5.33), 3.724 (0.92), 3.783 (16.00), 3.910 (0.82), 4.181 (1.03), 4.195 (1.76), 4.208 (0.91), 4.256 (0.68), 6.928 (1.16), 6.947 (2.36), 6.965 (1.35), 7.003 (2.11), 7.023 (2.44), 7.232 (1.32), 7.250 (2.08), 7.270 (0.95), 7.337 (0.85), 7.354 (1.91), 7.370 (1.78), 7.385 (0.70), 7.474 (0.63), 7.487 (1.71), 7.501 (4.65), 7.506 (4.14), 7.520 (8.73), 7.531 (9.03), 7.795 (1.46), 7.836 (2.96), 7.860 (3.31), 7.926 (4.22), 7.948 (2.61), 8.584 (1.09), 8.599 (1.48), 8.614 (0.99).

B. Анализ фармакологической эффективности

Фармакологическую активность соединений согласно изобретению можно доказать с помощью исследований *in vitro* и *in vivo*, которые известны специалисту. Следующие примеры применения описывают биологическое действие соединений согласно изобретению, не ограничивая при этом изобретение этими примерами.

Сокращения и аббревиатуры:

CRTH2	хемоаттрактант гомологичной молекулы рецептора, экспрессированной на 2 клетках Т-хелпера
DMEM	Среда Игла в модификации Дульбекко
ДМСО	диметилсульфоксид
DP	PGD2-рецептор (рецептор простагландина D2, тип 2)
EC_{50}	полумаксимальная эффективная концентрация

Em	Эмиссия
EP	PGE2-рецептор (рецептор простагландина E2)
Ex	возбуждение
Fa.	Фирма (фирма-поставщик)
FCS	плодная телячья сыворотка
FP	PGF2α-рецептор
HEPES	2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновая кислота
IC_{50}	полумаксимальная ингибирующая концентрация
IP	PGI2-рецептор (рецептор простациклина)
Lit.	литературный источник
MES	2-(*N*-морфолино)этансульфоновая кислота
Pen/Strep	пенициллин/стрептомицин
PGD2	Простагландин D2
PGE2	Простагландин E2
PGF2α	Простагландин F2α
PGI2	Простагландин I2
TC	культура тканей
TP	Рецептора тромбоксана A2
Tris	Трис(гидроксиметил)аминометан
об./об.	объем к соотношению объема (раствора)
мас./мас.	масса к соотношению массы (раствора)

B-1. Испытание *In vitro*-Test на блокирование активности FP-рецептора человека

Для характеристики испытуемого вещества на FP-несовместимость применяли PGF2α-индуцированный поток кальция в FP-экспримированных CHEM1-клетках (миллипоры, HTS093C).

3000 клеток в 30 мкл полной среды (DMEM F12, 10% FCS, 1.35 мм Na-пируват, 20 мм HEPES, 4 мм GlutaMAX™, 2% бикарбоната натрия, 1 % Pen/Strep, 1 % 100x неэссенциальных аминокислот) высеяли в углубления 384 микротитровочного планшета (фирма Greiner, TC Platte, черный с прозрачным дном) и инкубировали при 33°C, 5 % CO_2 в течение 24 ч. Перед измерением среду заменили 30 мкл среды для измерения (Optimem) и инкубировали при 33°C, 5 % CO_2 в течение 24 часов. Перед измерением среду заменили 30 мкл Fluo-8 AM-загрузочным буферным

раствором [безкальциевый раствор Тироде (130 мм NaCl, 5 мм KCl, 20 мм HEPES, 1 мм $MgCl_2$, 4.8 мм $NaHCO_3$, pH 7.4), 2 мм $CaCl_2$, 6.3 мм пробенецида, 5 мкм Fluo-8 AM, 0.0112% Pluronic®] и инкубировали при 37°C, 5% CO_2 в течение 30 минут. Испытуемое вещество предварительно подготовили в ДМСО в различных вариантах концентраций (начальная концентрация 10 мм, фактор разбавления 3.16) в виде кривой доза-воздействие и предварительно разбавили 1:50 с не содержащим кальций раствором Тироде, 2 мм $CaCl_2$, 0.002% SmartBlock (фирма ООО CANDOR). 10 мкл предварительно разбавленного раствора вещества добавили к Fluo-8-загруженным клеткам и инкубировали при 37°C, 5% CO_2 в течение 10 минут. FP-рецептор активировали добавлением 40 мкл 2 нм (окончательная концентрация) PGF2α в не содержащем кальций растворе Тироде, 2 мм $CaCl_2$, 0.002% SmartBlock, и определили поток кальция с помощью измерения флуоресценции при Ex. 470 нм / Em. 525 нм в течение 120 секунд в приборе, измеряющем флуоресценцию (FLIPR Tetra®, Molecular Devices).

В следующей Таблице 1 представлены значения IC_{50}, полученные на основе индивидуальных примеров выполнения изобретения из этого испытания (частично в виде средних величин множества независимых отдельных значений):

Таблица 1

Прим. №	**FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/Л]**	**Прим. №**	**FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/Л]**	**Прим. №**	**FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/Л]**
1	0,13	12	0,18	23	0,53
2	0,16	13	0,094	24	0,58
3	0,27	14	0,053	25	>1,0
4	0,031	15	0,19	26	0,044
5	0,037	16	0,17	27	0,053
6	0,032	17	0,26	28	0,10
7	0,024	18	0,12	29	0,14
8	0,13	19	0,15	30	0,34
9	0,0072	20	0,097	31	0,068
10	0,32	21	0,17	32	0,15
11	0,47	22	0,076	33	0,19

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/Л]
34	0,13
35	0,19
36	0,81
37	0,16
38	0,047
39	0,14
40	0,034
41	0,13
42	0,12
43	0,14
44	0,19
45	0,60
46	0,23
47	0,043
48	0,033
49	0,069
50	0,079
51	0,042
52	0,071
53	0,18
54	0,50
55	0,078
56	0,021
57	0,21
58	0,0097
59	0,39
60	0,12
61	0,23
62	0,043
63	0,34
64	0,34

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/Л]
65	0,22
66	0,50
67	0,37
68	>1,0
69	0,048
70	0,032
71	0,036
72	0,045
73	0,086
74	0,079
75	0,069
76	0,023
77	0,085
78	0,10
79	0,14
80	0,051
81	0,19
82	0,22
83	0,28
84	0,016
85	0,016
86	0,24
87	0,023
88	0,019
89	0,027
90	0,47
91	0,46
92	0,32
93	0,080
94	0,096
95	0,084

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/Л]
96	0,023
97	0,12
98	0,0090
99	0,028
100	0,020
101	0,032
102	0,46
103	0,29
104	>1,0
105	0,092
106	0,28
107	0,051
108	0,078
109	0,075
110	0,075
111	0,089
112	0,092
113	0,062
114	0,018
115	0,031
116	0,074
117	0,24
118	0,28
119	0,15
120	0,030
121	0,010
122	0,46
123	0,011
124	0,0053
125	0,097
126	0,039

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/Л]
127	0,025
128	0,11
129	0,13
130	0,32
131	0,099
132	0,032
133	0,047
134	0,80
135	0,013
136	0,013
137	0,44
138	0,042
139	0,028
140	>1,0
141	0,024
142	0,015
143	0,0068
144	0,13
145	0,049
146	>1,0
147	>1,0
148	0,042
149	>1,0
150	0,96
151	0,0078
152	0,0079
153	0,0090
154	0,015
155	0,060
156	0,0080
157	0,0037

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/Л]
158	0,0035
159	0,024
160	0,013
161	0,0082
162	0,033
163	0,0087
164	0,015
165	0,0066
166	0,0061
167	0,026
168	0,0036
169	0,026
170	0,11
171	0,011
172	0,0032
173	0,0011
174	0,019
175	0,015
176	0,012
177	0,019
178	0,0065
179	0,0041
180	0,0082
181	0,0092
182	0,0072
183	0,023
184	0,0077
185	0,0039
186	0,017
187	0,036
188	0,054

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/Л]
189	0,062
190	0,067
191	0,10
192	0,042
193	0,15
194	0,0079
195	0,0080
196	0,012
197	0,021
198	0,40
199	0,025
200	0,0036
201	0,0012
202	0,0062
203	0,0076
204	0,0037
205	0,022
206	0,013
207	0,010
208	0,011
209	0,0018
210	0,0061
211	0,0017
212	0,0066
213	0,0028
214	0,0044
215	0,0054
216	0,0050
217	0,019
218	0,013
219	0,010

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/Л]
220	0,0080
221	0,0024
222	0,00096
223	0,012
224	0,10
225	0,0047
226	0,10
227	0,0016
228	0,0042
229	0,0027
230	0,049

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/Л]
231	0,022
232	0,0088
233	0,025
234	0,0072
235	0,032
236	0,0020
237	0,0052
238	0,0043
239	0,010
240	0,024
241	0,068

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/Л]
242	0,016
243	0,031
244	0,020
245	0,063
246	0,094
247	0,0072
248	0,013
249	0,0028
250	0,017
251	0,015
252	0,014

B-2. *Испытание In vitro* ингибирование связи FP-рецептора

Для испытания для FP-рецептора связи использовали человеческие рекомбинантные простаноидные FP-рецепторы, которые экспримировали в HEK293-клетках, в модифицированном MES-буферном растворе, pH 6.0. Проведение этого теста уже предложено (фирма Eurofins Panlabs, каталог #268510). 80 мкг мембраны инкубировали с 1 нм [^{3}H]-PGF2α в течение 60 минут при 25°C. Количество мембранного белка может варьироваться лота к лоту и, при необходимости, согласовывается. Неспецифическую связь определяют в присутствии 1 мкм клопростенола. Мембраны отфильтровали, промыли и затем провели измерения, чтобы определить специфическую связь [^{3}H]-PGF2α. Вещества протестировали на ингибирующую активность при концентрации 10 мкм или в виде различных вариантах концентраций [Лит.: Abramovitz et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (4): 2632].

B-3. *Испытание In vitro* ингибирование связи CRTH2-рецептора

Для этого испытания использовали человеческие рекомбинантные простаноидные FP-рецепторы, которые экспримировали в CHO-K1-клетках, в модифицированном трис-HCl-буферном растворе, pH 7.4. Проведение этого теста уже предложено

(фирма Eurofins Panlabs, каталог #268030). 4 мкг мембраны инкубировали с 1 нм [^{3}H]-PGF2 в течение 120 минут при 25°C. Количество мембранного белка может варьироваться лота к лоту и, при необходимости, согласовывается. Неспецифическую связь определяют в присутствии 1 мкм PGD2. Мембраны отфильтровали, промыли и затем провели измерения, чтобы определить специфическую связь [^{3}H]-PGF2. Вещества протестировали на ингибирующую активность при концентрации 10 мкм или в виде различных вариантах концентраций [Лит.: Sugimoto et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305 (1): 347].

B-4. *Испытание In vitro* ингибирование связи DP-рецептора

Для этого испытания использовали человеческие рекомбинантные простаноидные DP-рецепторы, которые экспримировали в Chem-1-клетках, в модифицированном HEPES-буферном растворе, pH 7.4. Проведение этого теста уже предложено (фирма Eurofins Panlabs, каталог #268060). 10 мкг мембраны инкубировали с 2 нм [^{3}H]-PGF2 в течение 120 минут при 25°C. Количество мембранного белка может варьироваться лота к лоту и, при необходимости, согласовывается. Неспецифическую связь определяют в присутствии 1 мкм PGD2. Мембраны отфильтровали, промыли и затем провели измерения, чтобы определить специфическую связь [^{3}H]-PGF2. Вещества протестировали на ингибирующую активность при концентрации 10 мкм или в виде различных вариантах концентраций [Лит.: Wright et al., *Br. J. Pharmacol.* 1998, 123 (7): 1317; Sharif et al., *Br. J. Pharmacol.* 2000, 131 (6): 1025].

B-5. *Испытание In vitro* ингибирование связи EP1-рецептора

Для этого испытания использовали человеческие рекомбинантные простаноидные EP1-рецепторы, которые экспримировали в HEK293-клетках, в модифицированном MES-буферном растворе, pH 6.0. Проведение этого теста уже предложено (фирма Eurofins Panlabs, каталог #268110). 14 мкг мембраны инкубировали с 1 нм [^{3}H]-PGF2 в течение 60 минут при 25°C. Количество мембранного белка может варьироваться лота к лоту и, при необходимости, согласовывается. Неспецифическую связь определяют в присутствии 10 мкм PGE2. Мембраны отфильтровали, промыли и затем провели измерения, чтобы определить специфическую связь [^{3}H]-PGF2. Вещества протестировали на ингибирующую активность при концентрации 10 мкм или в виде различных вариантах

концентраций [Лит.: Abramovitz et al., *Biochim. Biophys. Acta* 2000, 1483 (2): 285; Funk et al., *J. Biol. Chem.* 1993, 268 (35): 26767].

B-6. *Испытание In vitro* ингибирование связи EP2-рецептора

Для этого испытания использовали человеческие рекомбинантные простаноидные EP2-рецепторы, которые экспримировали в HEK293-клетках, в модифицированном MES/KOH-буферном растворе, pH 6.0. Проведение этого теста уже предложено (фирма Eurofins Panlabs, каталог #268200). 25 мг/мл мембраны инкубировали с 4 нм [^{3}H]-PGF2 в течение 120 минут при 25°C. Количество мембранного белка может варьироваться лота к лоту и, при необходимости, согласовывается. Неспецифическую связь определяют в присутствии 10 мкм PGE2. Мембраны отфильтровали, промыли и затем провели измерения, чтобы определить специфическую связь [^{3}H]-PGF2. Вещества протестировали на ингибирующую активность при концентрации 10 мкм или в виде различных вариантах концентраций [Лит.: Bastien et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (16): 11873; Boie et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 340 (2-3): 227].

B-7. *Испытание In vitro* ингибирование связи EP3-рецептора

Для этого испытания использовали человеческие рекомбинантные простаноидные EP3-рецепторы, которые экспримировали в HEK293-клетках, в модифицированном MES-буферном растворе, pH 6.0. Проведение этого теста уже предложено (фирма Eurofins Panlabs, каталог #268310). 3 мкг мембраны инкубировали с 0.5 нм [^{3}H]-PGF2 в течение 120 минут при 25°C. Количество мембранного белка может варьироваться лота к лоту и, при необходимости, согласовывается. Неспецифическую связь определяют в присутствии 10 мкм PGE2. Мембраны отфильтровали, промыли и затем провели измерения, чтобы определить специфическую связь [^{3}H]-PGF2. Вещества протестировали на ингибирующую активность при концентрации 10 мкм или в виде различных вариантах концентраций [Лит.: Schmidt et al., *Eur. J. Biochem.* 1995, 228 (1): 23].

B-8. *Испытание In vitro* ингибирование связи EP4-рецептора

Для этого испытания использовали человеческие рекомбинантные простаноидные EP4-рецепторы, которые экспримировали в Chem-1-клетках, в модифицированном MES-буферном растворе, pH 6.0. Проведение этого теста уже предложено (фирма Eurofins Panlabs, каталог #268420). 3 мкг мембраны инкубировали с 1 нм [^{3}H]-PGF2

в течение 120 минут при 25°C. Количество мембранного белка может варьироваться лота к лоту и, при необходимости, согласовывается. Неспецифическую связь определяют в присутствии 10 мкм PGE2. Мембраны отфильтровали, промыли и затем провели измерения, чтобы определить специфическую связь [^{3}H]-PGF2. Вещества протестировали на ингибирующую активность при концентрации 10 мкм или в виде различных вариантах концентраций [Лит.: Davis et al., *Br. J. Pharmacol.* 2000, 130 (8): 1919].

B-9. *Испытание In vitro* ингибирование связи IP-рецептора

Для этого испытания использовали человеческие рекомбинантные простаноидные IP-рецепторы, которые экспримировали в HEK293-клетках, в модифицированном HEPES-буферном растворе, pH 6.0. Проведение этого теста уже предложено (фирма Eurofins Panlabs, каталог #268600). 15 мкг мембраны инкубировали с 5 нм [^{3}H]-илопроста в течение 60 минут при 25°C. Количество мембранного белка может варьироваться лота к лоту и, при необходимости, согласовывается. Неспецифическую связь определяют в присутствии 10 мкм илопроста. Мембраны отфильтровали, промыли и затем провели измерения, чтобы определить специфическую связь [^{3}H]-илопроста. Вещества протестировали на ингибирующую активность при концентрации 10 мкм или в виде различных вариантах концентраций [Лит.: Armstrong et al., *Br. J. Pharmacol.* 1989, 97 (3): 657; Boie et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (16): 12173].

B-10. *Испытание In vitro* ингибирование связи TP-рецептора

Для этого испытания использовали человеческие рекомбинантные простаноидные TP-рецепторы, которые экспримировали в HEK-293 EBNA-клетках, в модифицированном трис-HCl-буферном растворе, pH 7.4. Проведение этого теста уже предложено (фирма Eurofins Panlabs, каталог #285510). 18.4 мкг мембраны инкубировали с 5 нм [^{3}H]-SQ-29,548 в течение 30 минут при 25°C. Количество мембранного белка может варьироваться лота к лоту и, при необходимости, согласовывается. Неспецифическую связь определяют в присутствии 1 мкм SQ-29,548. Мембраны отфильтровали, промыли и затем провели измерения, чтобы определить специфическую связь [^{3}H]-SQ-29,548. Вещества протестировали на ингибирующую активность при концентрации 10 мкм или в виде различных вариантах концентраций [Лит.: Saussy Jr. et al., *J. Biol. Chem.* 1986, 261: 3025; Hedberg et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988, 245: 786].

B-11. Испытание *In vitro* на DP-агонизм и -несовместимость

Для характеристики испытуемого вещества на DP-агонизм и -несовместимость применяли PGD2-индуцированный поток кальция в DP-экспримированных CHEM1-клетках (миллипоры, HTS091C): 3000 клеток в 25 мкл полной среды [DMEM, 4.5 г/л глюкозы, 10% неактивированной при повышении температуры FCS, 1% 100x неэссенциальных аминокислот, 10 мм HEPES, 0.25 мг/мл генетицина (G418), 100 об/мл пенициллина и стрептомицина] высеяли в углубления 384 микротитровочного планшета (фирма Greiner, TC Platte, черный с прозрачным дном) и инкубировали при 37°C, 5 % CO_2 в течение 24 ч. Перед измерением среду заменили 30 мкл загрузочного буферного раствора кальция-красителя (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) и инкубировали при 37°C, 5 % CO_2 в течение 60 минут. Испытуемое вещество предварительно подготовили в ДМСО в различных вариантах концентраций (начальная концентрация 10 мм, фактор разбавления 3.16) в виде кривой доза-воздействие и предварительно разбавили 1:50 с, например, не содержащим кальций раствором Тироде (130 мм NaCl, 5 мм KCl, 20 мм HEPES, 1 мм $MgCl_2$, 4.8 мм $NaHCO_3$, pH 7.4) / 2 мм $CaCl_2$. Для определения DP-агонизма в устройстве для измерения флуоресценции (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 мкл предварительно разбавленного раствора вещества добавили к загруженным кальцием-красителем клеткам и определили поток кальция при измерении флуоресценции при Ex. 470 нм / Em. 525 нм за 120 секунд. Затем клетки инкубировали при 37°C / 5% CO_2 в течение 10 минут. Для определения DP-несовместимости активировали DP-рецептор в FLIPR Tetra®добавлением 20 мкл ~76 нм (2 x EC_{50}, окончательная концентрация) PGD2 в, например, не содержащем кальций растворе Тироде / 2 мм $CaCl_2$ и определили поток кальция с помощью измерения флуоресценции при Ex. 470 нм / Em. 525 нм за 120 секунд. [Лит.: T. Matsuoka et al. (2000) *Science* 287: 2013-2017; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30].

B-12. Испытание *In vitro* на EP1-агонизм и -несовместимость

Для характеристики испытуемого вещества на EP1-агонизм и -несовместимость применяли PGD2-индуцированный поток кальция в EP1-экспримированных CHEM1-клетках (миллипоры, HTS099C): 3000 клеток в 25 мкл полной среды [DMEM, 4.5 г/л глюкозы, 10% неактивированной при повышении температуры FCS, 1% 100x неэссенциальных аминокислот, 10 мм HEPES, 0.25 мг/мл генетицина

(G418), 100 об/мл пенициллина и стрептомицина] высеяли в углубления 384 микротитровочного планшета (фирма Greiner, TC Platte, черный с прозрачным дном) и инкубировали при 37°C, 5 % CO_2 в течение 24 ч. Перед измерением среду заменили 30 мкл загрузочного буферного раствора кальция-красителя (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) и инкубировали при 37°C, 5 % CO_2 в течение 60 минут. Испытуемое вещество предварительно подготовили в ДМСО в различных вариантах концентраций (начальная концентрация 10 мм, фактор разбавления 3.16) в виде кривой доза-воздействие и предварительно разбавили 1:50 с, например, не содержащим кальций раствором Тироде (130 мм NaCl, 5 мм KCl, 20 мм HEPES, 1 мм $MgCl_2$, 4.8 мм $NaHCO_3$, pH 7.4) / 2 мм $CaCl_2$. Для определения EP1-агонизма в устройстве для измерения флуоресценции (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 мкл предварительно разбавленного раствора вещества добавили к загруженным кальцием-красителем клеткам и определили поток кальция при измерении флуоресценции при Ex. 470 нм / Em. 525 нм за 120 секунд. Затем клетки инкубировали при 37°C / 5% CO_2 в течение 10 минут. Для определения EP1-несовместимости активировали EP1-рецептор в FLIPR Tetra®добавлением 20 мкл ~6 нм (2 x EC_{50}, окончательная концентрация) PGE2 в, например, не содержащем кальций растворе Тироде / 2 мм $CaCl_2$ и определили поток кальция с помощью измерения флуоресценции при Ex. 470 нм / Em. 525 нм за 120 секунд. [Лит.: Y. Matsuoka et al. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 16066-16071; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; K. Watanabe et al. (1999) *Cancer Res.* 59: 5093-5096].

B-13. Испытание *In vitro* на EP2-агонизм и -несовместимость

Для характеристики испытуемого вещества на EP2-агонизм и -несовместимость применяли PGE2-индуцированный поток кальция в EP2-экспримированных CHEM9-клетках (миллипоры, HTS185C): 3000 клеток в 25 мкл разведенной среды [DMEM, 4.5 г/л глюкозы, 4% глютамина, 10% неактивированной при повышении температуры FCS, 1% 100x неэссенциальных аминокислот, 10 мм HEPES, 100 об/мл пенициллина и стрептомицина] высеяли в углубления 384 микротитровочного планшета (фирма Greiner, TC Platte, черный с прозрачным дном) и инкубировали при 37°C / 5 % CO_2 в течение 24 ч. Перед измерением среду заменили 30 мкл загрузочного буферного раствора кальция-красителя (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) и инкубировали при 37°C, 5 % CO_2 в течение 60

минут. Испытуемое вещество предварительно подготовили в ДМСО в различных вариантах концентраций (начальная концентрация 10 мм, фактор разбавления 3.16) в виде кривой доза-воздействие и предварительно разбавили 1:50 с, например, не содержащим кальций раствором Тироде (130 мм NaCl, 5 мм KCl, 20 мм HEPES, 1 мм $MgCl_2$, 4.8 мм $NaHCO_3$, pH 7.4) / 2 мм $CaCl_2$. Для определения EP2-агонизма в устройстве для измерения флуоресценции (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 мкл предварительно разбавленного раствора вещества добавили к загруженным кальцием-красителем клеткам и определили поток кальция при измерении флуоресценции при Ex. 470 нм / Em. 525 нм за 120 секунд. Затем клетки инкубировали при 37°C / 5% CO_2 в течение 10 минут. Для определения EP2-несовместимости активировали EP2-рецептор в FLIPR Tetra®добавлением 20 мкл ~22 нм (2 x EC_{50}, окончательная концентрация) PGE2 в, например, не содержащем кальций растворе Тироде / 2 мм $CaCl_2$ и определили поток кальция с помощью измерения флуоресценции при Ex. 470 нм / Em. 525 нм за 120 секунд. [Лит.: C. R. Kennedy et al. (1999) *Nat. Med.* 5: 217-220; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; N. Yang et al. (2003) *J. Clin. Invest.* 111: 727-735].

B-14. Испытание *In vitro* на EP3-агонизм и -несовместимость

Для характеристики испытуемого вещества на EP3-агонизм и -несовместимость применяли PGE22-индуцированный поток кальция в EP3 (вариант сплайсирования 6)-экспримированных CHEM1-клетках (миллипоры, HTS092C): 3000 клеток в 25 мкл разведенной среды [DMEM, 4.5 г/л глюкозы, 4% глютамина, 10% неактивированной при повышении температуры FCS, 1% 100x неэссенциальных аминокислот, 10 мм HEPES, 100 об/мл пенициллина и стрептомицина] высеяли в углубления 384 микротитровочного планшета (фирма Greiner, TC Platte, черный с прозрачным дном) и инкубировали при 37°C / 5 % CO_2 в течение 24 ч. Перед измерением среду заменили 30 мкл загрузочного буферного раствора кальция-красителя (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) и инкубировали при 37°C, 5 % CO_2 в течение 60 минут. Испытуемое вещество предварительно подготовили в ДМСО в различных вариантах концентраций (начальная концентрация 10 мм, фактор разбавления 3.16) в виде кривой доза-воздействие и предварительно разбавили 1:50 с, например, не содержащим кальций раствором Тироде (130 мм NaCl, 5 мм KCl, 20 мм HEPES, 1 мм $MgCl_2$, 4.8 мм $NaHCO_3$, pH 7.4) / 2 мм $CaCl_2$. Для определения EP3-агонизма в устройстве для измерения флуоресценции (FLIPR

Tetra®, Molecular Devices) 10 мкл предварительно разбавленного раствора вещества добавили к загруженным кальцием-красителем клеткам и определили поток кальция при измерении флуоресценции при Ex. 470 нм / Em. 525 нм за 120 секунд. Затем клетки инкубировали при 37°C / 5% CO_2 в течение 10 минут. Для определения EP3-несовместимости активировали EP3-рецептор в FLIPR Tetra®добавлением 20 мкл ~2 нм (2 x EC_{50}, окончательная концентрация) PGE2 в, например, не содержащем кальций растворе Тироде / 2 мм $CaCl_2$ и определили поток кальция с помощью измерения флуоресценции при Ex. 470 нм / Em. 525 нм за 120 секунд. [Лит.: M. Kotani et al. (1995) *Mol. Pharmacol.* 48: 869-879; M. Kotani et al. (1997) *Genomics* 40: 425-434; T. Kunikata et al. (2005) *Nat. Immunol.* 6: 524-531; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; F. Ushikubi et al. (1998) *Nature* 395: 281-284].

B-15. Испытание *In vitro* на EP4-агонизм и -несовместимость

Для характеристики испытуемого вещества на EP4-агонизм и -несовместимость применяли PGE2-индуцированный поток кальция в EP4-экспримированных CHEM1-клетках (миллипоры, HTS142C): 3000 клеток в 25 мкл разведенной среды [DMEM, 4.5 г/л глюкозы, 4% глютамина, 10% неактивированной при повышении температуры FCS, 1% 100x неэссенциальных аминокислот, 10 мм HEPES, 100 об/мл пенициллина и стрептомицина] высеяли в углубления 384 микротитровочного планшета (фирма Greiner, TC Platte, черный с прозрачным дном) и инкубировали при 37°C / 5 % CO_2 в течение 24 ч. Перед измерением среду заменили 30 мкл загрузочного буферного раствора кальция-красителя (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) и инкубировали при 37°C, 5 % CO_2 в течение 60 минут. Испытуемое вещество предварительно подготовили в ДМСО в различных вариантах концентраций (начальная концентрация 10 мм, фактор разбавления 3.16) в виде кривой доза-воздействие и предварительно разбавили 1:50 с, например, не содержащим кальций раствором Тироде (130 мм NaCl, 5 мм KCl, 20 мм HEPES, 1 мм $MgCl_2$, 4.8 мм $NaHCO_3$, pH 7.4) / 2 мм $CaCl_2$. Для определения EP4-агонизма в устройстве для измерения флуоресценции (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 мкл предварительно разбавленного раствора вещества добавили к загруженным кальцием-красителем клеткам и определили поток кальция при измерении флуоресценции при Ex. 470 нм / Em. 525 нм за 120 секунд. Затем клетки инкубировали при 37°C / 5% CO_2 в течение 10 минут. Для определения EP4-

несовместимости активировали EP4-рецептор в FLIPR Tetra®добавлением 20 мкл ~26 нм (2 x EC_{50}, окончательная концентрация) PGE2 в, например, не содержащем кальций растворе Тироде / 2 мм $CaCl_2$ и определили поток кальция с помощью измерения флуоресценции при Ex. 470 нм / Em. 525 нм за 120 секунд. [Лит.: S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; M. Nguyen et al. (1997) *Nature* 390: 78-81; K. Yoshida et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 4580-4585].

B-16. Испытание *In vitro* на IP-агонизм и -несовместимость

Для характеристики испытуемого вещества на IP-агонизм и -несовместимость применяли индуцированный илопростом поток кальция в IP-экспримированных CHEM1-клетках (миллипоры, HTS131C): 3000 клеток в 25 мкл разведенной среды [DMEM, 4.5 г/л глюкозы, 4% глютамина, 10% неактивированной при повышении температуры FCS, 1% 100x неэссенциальных аминокислот, 10 мм HEPES, 100 об/мл пенициллина и стрептомицина] высеяли в углубления 384 микротитровочного планшета (фирма Greiner, TC Platte, черный с прозрачным дном) и инкубировали при 37°C / 5 % CO_2 в течение 24 ч. Перед измерением среду заменили 30 мкл загрузочного буферного раствора кальция-красителя (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) и инкубировали при 37°C, 5 % CO_2 в течение 60 минут. Испытуемое вещество предварительно подготовили в ДМСО в различных вариантах концентраций (начальная концентрация 10 мм, фактор разбавления 3.16) в виде кривой доза-воздействие и предварительно разбавили 1:50 с, например, не содержащим кальций раствором Тироде (130 мм NaCl, 5 мм KCl, 20 мм HEPES, 1 мм $MgCl_2$, 4.8 мм $NaHCO_3$, pH 7.4) / 2 мм $CaCl_2$. Для определения IP-агонизма в устройстве для измерения флуорестенции (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 мкл предварительно разбавленного раствора вещества добавили к загруженным кальцием-красителем клеткам и определили поток кальция измерением флуорестенции при Ex. 470 нм / Em. 525 нм за 120 секунд. Затем клетки инкубировали при 37°C / 5% CO_2 в течение 10 минут. Для определения IP-несовместимости активировали IP-рецептор в FLIPR Tetra®добавлением 20 мкл ~106 нм (2 x EC_{50}, окончательная концентрация) илопроста в, например, не содержащем кальций растворе Тироде / 2 мм $CaCl_2$ и определили поток кальция с помощью измерения флуоресценции при Ex. 470 нм / Em. 525 нм за 120 секунд. [Лит.: S. Narumiya et al. (1999) *Physiol. Rev.* 79: 1193-1226; T. Murata et al. (1997)

Nature 388: 678-682; Y. Cheng et al. (2002) *Science* 296: 539-541; C. H. Xiao et al. (2001) *Circulation* 104: 2210-2215; G. A. Fitzgerald (2004) *N. Engl. J. Med.* 351: 1709-1711].

B-17. Испытание *In vitro* на TP-агонизм и -несовместимость

Для характеристики испытуемого вещества на TP-агонизм и -несовместимость применяли U46619-индуцированный поток кальция в TP-экспримированных CHEM1-клетках (миллипоры, HTS081C): 3000 клеток в 25 мкл разведенной среды [DMEM, 10% неактивированной при повышении температуры FCS, 1% 100x неэссенциальных аминокислот, 10 мм HEPES, 0.25 мг/мл генетицина (G418), 100 об/мл пенициллина и стрептомицина] высеяли в углубления 384 микротитровочного планшета (фирма Greiner, TC Platte, черный с прозрачным дном) и инкубировали при 37°C, 5 % CO_2 в течение 24 ч. Перед измерением среду заменили 30 мкл загрузочного буферного раствора кальция-красителя (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) и инкубировали при 37°C, 5 % CO_2 в течение 60 минут. Испытуемое вещество предварительно подготовили в ДМСО в различных вариантах концентраций (начальная концентрация 10 мм, фактор разбавления 3.16) в виде кривой доза-воздействие и предварительно разбавили 1:50 с, например, не содержащим кальций раствором Тироде (130 мм NaCl, 5 мм KCl, 20 мм HEPES, 1 мм $MgCl_2$, 4.8 мм $NaHCO_3$, pH 7.4) / 2 мм $CaCl_2$. Для определения TP-агонизма в устройстве для измерения флуоресценции (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 мкл предварительно разбавленного раствора вещества добавили к загруженным кальцием-красителем клеткам и определили поток кальция измерением флуоресценции при Ex. 470 нм / Em. 525 нм за 120 секунд. Затем клетки инкубировали при 37°C / 5% CO_2 в течение 10 минут. Для определения TP-несовместимости активировали TP-рецептор в FLIPR Tetra®добавлением 20 мкл ~88 нм (2 x EC_{50}, окончательная концентрация) U46619 в, например, не содержащем кальций растворе Тироде / 2 мм $CaCl_2$ и определили поток кальция с помощью измерения флуоресценции при Ex. 470 нм / Em. 525 нм за 120 секунд. [Лит.: S. Ali et al. (1993) *J. Biol. Chem.* 268: 17397-17403; K. Hanasaki et al. (1989) *Biochem. Pharmacol.* 38: 2967-2976; M. Hirata et al. (1991) *Nature* 349: 617-620].

B-18. Животная модель блеомицин-индуцированного легочного фиброза

Блеомицин-индуцированный фиброз легких у мышей или крыс является широко распространенной моделью животных для фиброза легких. Блеомицин является антибиотиком гликопептидом, который применяют в онкологии для терапии опухоли яичка, опухолей Ходжкина и неходжкинских опухолей. Он почечно элиминируется, имеет период полураспада примерно 3 часа и декствует как цитостатик на различные фазы цикла деления [Lazo *et al.*, *Cancer Chemother. Biol. Response Modif.* 15, 44-50 (1994)]. Его антинеопластический эффект основан на окислительно-повреждающем действии на ДНК [Hay *et al., Arch. Toxicol.* 65, 81-94 (1991)]. Легочная ткань, в частности, подвержена воздействию блеомицина, так как так называемая цистеингидролаза, которые в других тканях приводят к дезактивации блеомицина, присутствуют в ней лишь в ограниченном количестве. После введения блеомицина у животных наступает «острый респираторный дистресс-синдром» (ОРДС) с последующим развитием фиброза легких.

Прием блеомицина может проходить при однократном или многократном введении интратрахеально, ингаляционно, внутривенно или внутриперитонально. Лечение животных испытуемым веществом (насильственным кормлением, добавлением в корм или питьевую воду, с помощью осмотического мининасоса, с помощью подкожной или внутриперитональной инъекции или при помощи ингаляции) начинают в день первого приема блеомицина или терапевтически через 3-14 дня и продолжают в течение 2-6 недель. В завершении исследования проводят бронхоальвеолярный лаваж для определения содержания клеток и про-воспалительных и при-фиброзирующих маркеров, а также проводят измерение функционировании легких и гистологическую оценку фиброза легких.

B-19. Животная модель DQ12-кварц-индуцированного легочного фиброза

DQ12-кварц-индуцированный фиброз легких у мышей и крыс является широко распространенной моделью животных для фиброза легких. [Shimbori *et al.*, *Exp. Lung Res.* 36, 292-301 (2010)]. DQ12-кварц является высокоактивным раздробленным или измельченным кварцем. Интратрахеальное или ингаляционное введение DQ12-кварца мышам и крысам при альвеолярной белковой дистрофии приводит к интерстициальному фиброзу легких. Животные однократно или многократно интратрахеально или ингаляционно получают инстилляцию DQ12-кварца. Лечение животных испытуемым веществом (насильственным кормлением,

добавлением в корм или питьевую воду, с помощью осмотического мининасоса, с помощью подкожной или внутриперитональной инъекции или при помощи ингаляции) начинают в день первой инстилляции силиката или терапевтически через 3-14 дня и продолжают в течение 3-12 недель. В завершении исследования проводят бронхоальвеолярный лаваж для определения содержания клеток и про-воспалительных и при-фиброзирующих маркеров, а также проводят измерение функционировании легких и гистологическую оценку фиброза легких.

B-20. Животная модель DQ12-кварц-индуцированного легочного воспаления

Интратрахеальное введения DQ12-кварца у мышей и крыс приводит к воспалению в легких [Shimbori *et al.*, *Exp. Lung Res.* 36, 292-301 (2010)]. Лечение животных испытуемым веществом (насильственным кормлением, добавлением в корм или питьевую воду, с помощью осмотического мининасоса, с помощью подкожной или внутриперитональной инъекции или при помощи ингаляции) начинают в день первой инстилляции DQ12-кварца или на день позже и продолжают от 24 часов до 7 дней. В завершении испытания проводят бронхоальвеолярный лаваж для определения содержания клеток и про-воспалительных и при-фиброзирующих маркеров.

B-21. Индуцированный тетрахлоруглеводородом (CCl_4) фиброз печени у мышей

Шестьдесят C57BL/6J мышей (лаборатория Charles River, самцы, возраст 8 недель) разделили рандомно на 4 одинаковые по количеству группы (15 мышей в группе). Группа 1 являлась здоровой контрольной группой, не получающей лечения, тогда как группы 2-4 составляли мыши с заболеванием фиброза печени. фиброз печени индуцировали внутриперитональными инъекциями 50 мкл суспензией CCl_4-оливковое масло (CCl_4 + оливковое масло, 1 + 9 об/об) трижды в неделю (понедельник, среда и пятница) на протяжении всего периода проведения исследования. CCl_4 является старейшим используемым веществом для того, чтобы вызвать токсично-индуцированный фиброз печени (Starkel and Leclercq, *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **2011**, *25*, 319-333). Мыши, получающие CCl_4, группы 2 служили контрольной группой заболевания и не получали другого лечения, тогда как мыши, получающие CCl_4, группы 3 дополнительно получали лечение в виде лекарственной основы и таким образом служили контрольной группой с лекарственной основой. Получавшие CCl_4 мыши группы 4 служили в качестве

группой, получавшей соединения формулы (I). Лечение группы 3 с помощью орального приема раствора лекарственной основы и группы 4 с помощью орального приема соединения формулы (I) начали на первый день и продолжали 2 раза в день (утром и вечером) на протяжении всего периода проведения иследований в течение двух недель. Всех животных умерщвили в конце исследования с помощью анастезии, извлекли печень и поместили в 4% буферный раствор формальдегида для последующей гистологической обработки и исследования. Для этого все образцы печени всех животных покрыли слоем парафина и получили слой парафина толщиной 3 мкм. Затем с всех образцов печени сняли слой парафина и окрасили пикро-сириусом красным (фирмы Waldeck, Германия) для определения фиброза печени. Окрашивание пикро-сириусом красным является гистологической технологией для окрашивания коллагена в ткани и таким образом фиброза. Использовали микроскоп Carl Zeiss (Axio Observer), который соединен с компьютером, для сканирования участков печени, окрашенных пикро-сириусом красным, для создания соответствующих фотографий. Участки сканировали с 20-тикратным увеличением и интенсивностью света 4,8 V. Затем полученные таким образом фотографии перевели в формат JPG и дали количественную оценку окрашенной в красный цвет области с помощью ПО ImageJ (National Institute of Health, США). Результаты представлены в % сириуса красного на площадь печени.

B-22. Модель животных односторонней обструкции мочеточника (OOM) у мышей (почечный фиброз)

Односторонняя обструкция мочеточника у мышей и крыс является широко распространенной моделью животных интерстициального фиброза почек (Chevalier *et al.*, *Kidney Int.* **2009**, *75*, 1145-1152). Продолжительная закупорка мочеточника из-за постоянного застоя мочи приводит к увеличению воспалительной инфильтрации клеток в интерстиции, к тубулярной гибели клеток и необратимой потере паренхимы почки. Через 5 - 7 дней по причине большого количества отложений экстраклеточного матричного белка возникает интерстициальный фиброз. Взрослых самцов мышей C57Bl6J (лаборатория Charles River Labore, Зульцфельд, Германия) весом 20-22 г усыпили изофлураном, затем после вскрытия брюшной полости лигировали мочеточник и разделили ниже лигатуры. У мышей контрольной группы (SHAM) с видимым проведением операции провели только

вскрытие брюшной полости, мочеточник не лигировали. После операции начали лечение животных групп, получавших вещество, соединением из Примера 284 (10 и 30 мг/кг перорально дважды в день ежедневно (bid)) и продолжали в течение последующих 10 дней. Через 10 дней после ООМ животных усыпили и умерщвили обескровливанием. Затем извлекли почки и дали оценку почечного фиброза на основании экспрессии про-воспалительных и про-фиброзирующих маркеров, а также гистологическую оценку почечных тканей.

B-23. Индуцированный двуокисью кремния фиброз легких у мышей: Терапевтическое хроническое 30 дневное исследование с FP-антагонистом

Взрослых самок мышей C57Bl6J (лаборатория Charles River, Зульцфельд, Германия) с весом 18-20 г усыпили в камере изофлураном (3 % об/об) и интратрахеально ввели 2,5 мг кристаллической DQ12 двуокиси кремния, которую растворили в 70 мкл стерильного фосфатно-буферного соляного раствора. Контрольная группа мышей, не получающая лечение, получила тот же объем фосфатно-буферного соляного раствора. На 10 день после введения двуокиси кремния начали лечение животных групп, получавших вещество, соединением из Примера 35 (10 и 30 мг/кг перорально дважды в день ежедневно (bid)) в течение 20 дней. Через 30 дней после инстилляции двуокиси кремния животных усыпили внутриперитональной инъекцией кетамина/медетомидина (50 мг/кг и 0,33 мг/кг) комбинированно с подкожной инъекцией темгезика (0,06 мг/кг) и умерщвили обескровливанием. Затем канюлировали трахею и трижды промыли легкие животных 0,5 мл очень холодного фосфатно-буферного соляного раствора. Потом извлекли легкие, взвесили и мгновенно заморозили на сухом льду. После гомогенизации легочной ткани определили гидроксипролин с помощью ВЭЖХ [Paroni *et al.*, *Clin. Chem.* **1992**, *38*, 407-411; колонка: Phenomenex Synergi Hydro RP 4 мкм 80A, 75 × 4,6 мм; градиент: растворитель A: вода (6 мЛ/Л триэтиламин, 3мл/Л уксусная кислота) pH 4,3; растворитель B: ацетонитрил; поток: 1,3мл/мин). Данные являются средним значением ± SEM 8-12 животных на группу. Провели статистический анализ с помощью непарного теста t-критерия Стьюдента. P-значение с < 0.05 считали существенным.

B-24. Действие антагониста FP на механическую чувствительность (периферически, мыши)

Исследовали механическую аллодинию с использованием пробы Фрея на задних лапах, получавших и не получавших уколы, после после инъекций.

Механическую аллодинию измеряли с помощью 8 нитей Земмеса-Вайнштайна (Stölting ©; Wood Dale, IL, USA) с различной твердостью (0,04; 0,07; 0,16; 0,4; 1,0; 4,0 и 8,0 г) согласно методу «сверху-вниз» (Up-Down) (Chaplan *et al.*, *J. Neurosci. Meth.* **1994**, *53*, 56-63). Интактные самцы мышей ND4 (~ 30 г, 10 животных в группе) помещали в индивидуальные актиловые камеры на поверхность с металлической решеткой, в течение, по меньшей мере, 15 минут перед проведением испытания животные привыкали к обстановке. Каждую нить перпендикулярно прижимали к нижней стороне лапы с достаточной силой, чтобы вызвать легкий изгиб лапы, держали примерно 6 секунд или до фиксации положитлеьного ответа (лапа резко возвращается назад). Испытания начали с 0,4 г-нитью. Если лапа не возвращалась назад, то последующий раздражитель был более сильным. При возвращении лапы назад следующий раздражитель был более слабым. Этот процесс повторяют до тех пор, пока не получат 4 ответа после первоначальногг изменения ответа (нет ответа на положительный ответ или положительный ответ на отсутствие ответа). Если животное не реагирует после использования самой сильной нити, или животное реагирует после использования самой слабой нити, то в этот момент испытание прекращают. 50% -ый порог ответа (50% Paw Response Threshold) рассчитали с использованием следующей формулы:

$$50\%\ Paw\ Response\ Threshold\ (g) = \frac{10^{(Xf+k\delta)}}{10000}$$

Xf = значение (в логарифмических единицах) последних применяемых нитей Фрея

k = значение таблицы для образца положительного / отрицательного ответа (см. Chaplan *et al.*, *J. Neurosci. Meth.* **1994**, *53*, 56-63, приложение 1, стр. 62)

δ = средняя разница (в логарифмических единицах) между стимулами

Среднее значение и нормированную ошибку среднего значения (SEM) определяют для каждой лапы для каждой группы, получа.щей лечение, в любой момент времени.

Модель группы

№	лечение	Дозировка (мг/кг)	Дозировка объем	лекарственная основа	Прим.	День лечения/ Частота
1	Флюпростенол	~ 0,15	20 мкл	10% DMSO в PBS	IPL	день 0, T = 0
	Лекарственная основа	/	5 мЛ/кг	DMSO/PEG400/H_2O (10/60/30)	PO	3x, T = –2, 8, 22 ч
2	Флюпростенол	~ 0,15	20 мкл	10% DMSO в PBS	IPL	день 0, T = 0
	Прим. 153	90	5 мЛ/кг	DMSO/PEG400/H2O (10/60/30)	PO	3x, T = –2, 8, 22 ч
3	Флюпростенол	~ 1,5	20 мкл	10% DMSO в PBS	IPL	день 0, T = 0
	Лекарственная основа	/	5 мЛ/кг	DMSO/PEG400/H_2O (10/60/30)	PO	3x, T = –2, 8, 22 ч
4	Флюпростенол	~ 1,5	20 мкл	10% DMSO в PBS	IPL	день 0, T = 0
	Прим. 153	90	5 мЛ/кг	DMSO/PEG400/H2O (10/60/30)	PO	3x, T = –2, 8, 22 ч

IPL: внутриподошвенное введение; PO: перорально

Для оценивания обезболивающего эффекта FP-антагониста на вызванную флюпростенолом механическую чувствительность, испытуемое вещество из Примера 153 (90 мг/кг) вводят за 2 ч до и через 8, а также через 22 ч после введения флюпростенола. Ипсилатеральное и контралатеральное „50% пороговое значение отклика задних конечностей“ исследуют перед приемом флюпростенола и 0,5, 2, 6 и 24 ч после приема. В группе, получавшей 1,5 мг/кг флюпростенола, повышение перорального введения из Примера 153 (90 мг/кг) „50% пороговое значение отклика задних конечностей“ через 0,5 часа после введения флюпростенола является значительным по сравнению с животными, обработанными лекарственной основой. В группе, получавшей 0,15 мг/кг флюпростенола, повышение перорального введения из Примера 153 (90 мг/кг) „50% пороговое значение отклика задних конечностей“ является значительным по сравнению с животными, обработанными лекарственной основой через 24 часа после введения флюпростенола (см. Таблицу 2).

Таблица 2: 50% пороговое значение отклика задних конечностей (г)

Время (ч)	**Группа 1**		**Группа 2**		**Группа 3**		**Группа 4**	
„50% пороговое значение отклика задних конечностей“	Среднее значение	SEM	Среднее значение	SEM	Среднее значение	SEM	Среднее значение	SEM
BL (baseline)	4,674	0,9985	4,421	0,9326	4,35	0,9245	4,215	0,9664
0,5	0,975	0,2096	2,65	0,8343	0,229	0,1135	0,728	0,2598
2	1,164	0,3284	2,403	0,8626	0,536	0,2116	0,716	0,2451
6	0,732	0,1917	1,89	0,8388	0,936	0,2443	1,57	0,5395
24	0,816	0,17	3,245	0,8173	1,225	0,3563	1,683	0,7927

C. Примеры выполнения фармацевтических композиций

Соединения согласно изобретению можно преобразовывать следующим образом в фармацевтические препараты.

Таблетки:

Состав:

100 мг соединения согласно изобретению, 50 мг лактозы (моногидрат), 50 мг кукурузного крахмала (натурального), 10 мг поливинилпирролидона (ПВП 25) (фирмы BASF, Людвигсхафен, Германия) и 2 мг стеарата магния.

Вес таблетки 212 мг. диаметр 8 мм, радиус свода 12 мм.

Изготовление:

Смесь из соединения согласно изобретению, лактозы и крахмала гранулируют 5%-ым раствором (м/м) ПВП в воде. После высушивания гранулят смешивают со стеаратом магния 5 мин. Эту смесь прессуют обычным прессом для таблетирования (размер таблеток см. выше). В качестве ориентировочного значения для прессования используют усилие пресса 15 кН.

Орально применяемые суспензии:

Состав:

1000 мг соединения согласно изобретению, 1000 мг этанола (96%), 400 мг Rhodigel® (ксантановая смола фирмы FMC, Пенсильвания, США) и 99 г воды.

Разовая доза 100 мг соединения согласно изобретению соответствует 10 мл оральной суспензии.

Изготовление:

Rhodigel превращают в суспензию в этаноле, в суспензию добавляют в соединение согласно изобретению. При помешивании добавляют воду. В завершении перемешивают набухший Rhodigel примерно 6 ч.

Орально применяемые растворы:

Состав:

500 мг соединения согласно изобретению, 2.5 г полисорбата и 97 г полиэтиленгликоля 400. Разовой дозе 100 мг соединения согласно изобретению соответствует 20 мл орального раствора.

Изготовление:

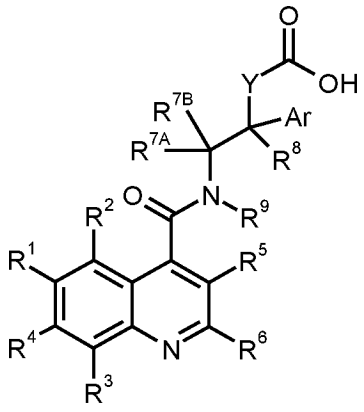
Соединение согласно изобретению превращают в суспензию в смеси из полиэтиленгликоля и полисорбата при перемешивании. Процесс перемешивания продолжают до полного растворения соединения согласно изобретению.

внутривенный раствор:

Соединение согласно изобретению в концентрации меньше насыщенной растворимости растворяют в физиологически совместимом растворителе (например, изотоническом растворе поваренной соли, растворе глюкозы 5% и/или ПЭГ 400-растворе 30%). Раствор фильтруют в стерильных условиях и разливают в стерильные и непирогенные сосуды для инъекций.

Формула изобретения

1. Соединения формулы (I)



(I),

в которой

Ar означает фенил или пиридил,

причем фенил может быть замещен до четырех раз и пиридил до двух раз, в каждом случае одинаково или различно, фтором, хлором, до трех раз замещенным фтором (C_1-C_4)-алкилом, до четырех раз замещенным фтором (C_3-C_4)-циклоалкилом, до трех раз замещенным фтором (C_1-C_2)-алкокси, или до трех раз замещенным фтором (C_1-C_2)-алкилсульфанилом, или причем два заместителя фенильной или пиридильной группы, если они соединены с соседними кольцевыми атомами, при необходимости, так соединены друг с другом, что вместе они образуют метилендиокси- или этилендиоксигруппу,

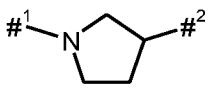
или

причем фенил может быть до пяти раз замещен фтором,

Y означает связь или группу формулы

$$\#^1\text{–X–}(CR^{10A}R^{10B})_k\text{–}\#^2$$

или



, причем

$\#^1$ означает место присоединения к атому углерода,

$\#^2$ означает место присоединения к карбоксигруппе,

X означает связь, $-CH_2-$, $-O-$, $-S(=O)_m-$ или $-N(R^{11})-$, причем

m означает 0, 1 или 2, и

R^{11} означает водород или метил,

R^{10A} и R^{10B} независимо друг от друга означают водород, фтор или метил,

или

R^{10A} и R^{10B} образуют вместе с атомом углерода, с которым они соединены, циклопропильную группу,

k означает 1, 2, 3 или 4,

R^1 означает галоген, до пяти раз замещенный фтором $(C_1\text{-}C_4)$-алкил, до трех раз замещенный фтором метокси, (трифторметил)сульфанил, пентафторсульфанил, триметилсилил, этинил, циклопропил или циклобутил,

причем циклопропил и циклобутил могут быть замещены до четырех раз фтором,

R^2, R^3 и R^4 независимо друг от друга означают водород, галоген или до трех раз замещенный фтором метил,

R^5 означает галоген, до пяти раз замещенный фтором $(C_1\text{-}C_4)$-алкил, до трех раз замещенный фтором метокси, гидрокси, метилсульфанил, (трифторметил)сульфанил, циано, этенил, циклопропил или циклобутил,

причем циклопропил и циклобутил могут быть замещены до четырех раз фтором,

R^6 означает фенил, который может быть замещен до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, до трех раз замещенным фтором метилом и до трех раз замещенным фтором метокси, или означает тиенил, который может быть замещен один или два раза метилом или один раз хлором или бромом, или означает тиазолил или пиридил,

R^{7A} и R^{7B} независимо друг от друга означают водород или метил,

или

R^{7A} и R^{7B} образуют вместе с атомом углерода, с которым они соединены, циклопропильную группу,

R^8 означает водород, фтор, метил, трифторметил, этил или гидрокси,

R^9 означает водород или метил,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

2. Соединения формулы (I) по п. 1, в которой

Ar означает фенил или 2-пиридил,

причем фенил может быть замещен до пяти раз фтором или до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, метилом, трифторметилом, дифторметилом, метокси, дифторметокси, трифторметокси, или этокси, или причем два заместителя фенильной группы, если они соединены с соседними кольцевыми атомами, при необходимости, так соединены друг с другом, что вместе они образуют метилендиокси-группу, и

причем 2-пиридил может быть замещен до трех раз, одинаково или различно, хлором или метокси,

Y означает связь или группу формулы

$\#^1-X-(CR^{10A}R^{10B})_k-\#^2$, причем

$\#^1$ означает место присоединения к атому углерода,

$\#^2$ означает место присоединения к карбоксигруппе,

X означает $-CH_2-$, $-O-$, $-S(=O)_m-$ или $-N(R^{11})-$, где

m означает 0 или 2, и

R^{11} означает водород или метил,

R^{10A} и R^{10B} независимо друг от друга означают водород, фтор или метил,

k означает 1, 2 или 3,

R^1 означает хлор, бром, йод, метил, изопропил, *трет*-бутил, дифторметил, трифторметил, трифторметокси, (трифторметил)сульфанил, триметилсилил, этинил, циклопропил или циклобутил,

R^2 означает водород,

R^3 и R^4 независимо друг от друга означают водород, хлор или метил,

R^5 означает фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, метокси, трифторметокси, гидрокси, метилсульфанил или циклопропил,

и

R^6 означает фенил, который может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, фтором или хлором, или один раз метилом, трифторметилом, метокси или трифторметокси, или означает тиенил, который может быть замещен один или два раза метилом или один раз хлором или бромом,

R^{7A} означает водород или метил,

R^{7B} означает водород,

R^8 означает водород, фтор, метил, этил или гидрокси,

R^9 означает водород,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

3. Соединения формулы (I) по п. 1 или 2, в которой

Ar означает фенил,

причем фенил может быть замещен до пяти раз фтором или до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, метилом, трифторметилом, дифторметилом, метокси, дифторметокси или трифторметокси,

Y означает группу формулы

$\#^1-(CH_2)_n-\#^2$, причем

$\#^1$ означает место присоединения к атому углерода,

$\#^2$ означает место присоединения к карбоксигруппе,

n означает 1, 2 или 3,

R^1 означает бром или этинил,

R^2, R^3 и R^4 соответственно означают водород,

R^5 означает хлор или метил,

и

R^6 означает фенил, который может быть один раз замещен фтором,

R^{7A} и R^{7B} соответственно означают водород,

R^8 означает водород или метил,

R^9 означает водород,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

4. Соединения формулы (I) по одному из пп. 1 - 3, в которой

Ar означает фенил,

причем фенил может быть замещен до пяти раз фтором или до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, метилом, трифторметилом, дифторметокси или трифторметокси,

Y означает группу формулы

$\#^1-CH_2CH_2-\#^2$, причем

$\#^1$ означает место присоединения к атому углерода,

$\#^2$ означает место присоединения к карбоксигруппе,

R^1 означает бром или этинил,

R^2, R^3, R^4 соответственно означают водород,

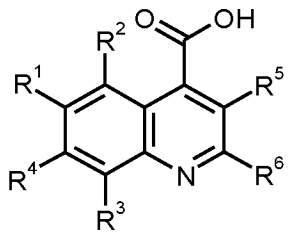
R^5 означает метил или хлор,

R^6 означает фенил,

R^{7A}, R^{7B}, R^8 и R^9 соответственно означают водород,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

5. Способ получения соединения формулы (I), как определено в одном из пп. 1 - 4, **отличающийся тем,** что соединение формулы (II)

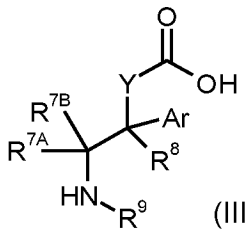


(II),

в которой R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 имеют значения, приведенные в пп. 1 - 4,

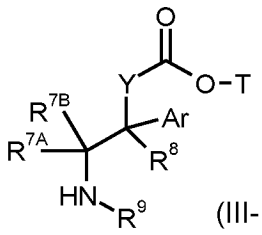
на первом этапе

[A] при активации функции карбоновой кислоты превращают с помощью аминного соединения формулы (III-A) или (III-B)



(III-A)

или



(III-B),

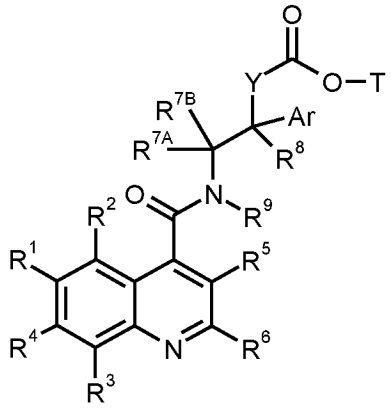
в которых R^{7A}, R^{7B}, R^8, R^9 и Ar имеют значения, приведенные в пп. 1 - 4,

и

T означает защитную группу сложных эфиров, в частности, (C_1-C_4)-алкил,

и, при необходимости, на следующем этапе

[B] отделяют остаток сложного эфира соединения формулы (IV), полученного на этапе [A] после превращения с помощью аминного соединения (III-B)



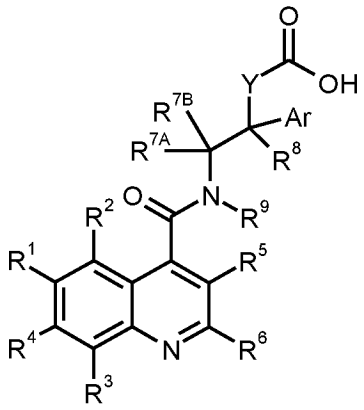
(IV),

в которой R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{7A}, R^{7B}, R^8, R^9 и Ar имеют значения, приведенные в пп. 1 - 4,

и

T означает защитную группу сложных эфиров, в частности, (C_1-C_4)-алкил,

и полученные таким образом соединения формулы (I)



(I),

в которой R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{7A}, R^{7B}, R^8, R^9 и Ar имеют значения, приведенные в пп. 1 - 4,

при необходимости, разделяют на их энантиомеры и/или диастереоизомеры и/или соответствующими (i) растворителями и/или (ii) основаниями или кислотами превращают в их сольваты, соли и/или сольваты солей.

6. Соединение, как определено в одном из пп. 1 - 4, для лечения и/или предупреждения заболеваний.

7. Соединение, как определено в одном из пп. 1 - 4, для применения в способе лечения и/или предупреждения идиопатического легочного фиброза, легочной гипертонии, синдрома облитерирующего бронхиолита, воспалительных и фиброзных заболеваний кожи и глаз и фиброзных заболеваний внутренних органов.

8. Применение соединения, как определено в одном из пп. 1 - 4, для изготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения идиопатического легочного фиброза, легочной гипертонии, синдрома облитерирующего бронхиолита, воспалительных и фиброзных заболеваний кожи и глаз и фиброзных заболеваний внутренних органов.

9. Лекарственное средство, содержащее соединение, как определено в одном из пп. 1 - 4, в комбинации с одним или более инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

10. Лекарственное средство, содержащее соединение, как определено в одном из пп. 1 - 4, в комбинации с одним или более одним или более дополнительными действующими веществами, выбранными из группы, состоящей из PDE 5-ингибиторов, sGC-активаторов, sGC-стимуляторов, аналогов простациклина, агонистов IP-рецепторов, антагонистов эндотелина, соединений, ингибирующих каскад передачи сигнала и пирфенидон.

11. Лекарственное средство по п. 9 или 10 для лечения и/или предупреждения идиопатического легочного фиброза, легочной гипертонии, синдрома облитерирующего бронхиолита, воспалительных и фиброзных заболеваний кожи и глаз и фиброзных заболеваний внутренних органов.

12. Способ лечения и/или предупреждения идиопатического легочного фиброза, легочной гипертонии, синдрома облитерирующего бронхиолита, воспалительных и фиброзных заболеваний кожи и глаз и фиброзных заболеваний внутренних органов у людей и животных путем введения эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения, как определено в одном из пп. 1 - 4, или лекарственного средства, как определено в одном из пп. 9 - 11.