(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992389 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.03

(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 27/00 (2006.01)

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

(31) **17165674.7**
(32) **2017.04.10**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2018/058613**
(87) **WO 2018/189012 2018.10.18**

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

(72) Изобретатель:
Бек Хартмут, Каст Раймунд, Майнингхаус Марк, Фюрстнер Шанталь, Штельфельд Тимо, Фон Бюлер Клеменс-Еремиас, Дитц Лиза, Байрляйн Михаела, Анлар Ёханна, 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-аминохинолин-4-карбоксамида, способа их получения, их применения отдельно или в комбинациях для лечения и/или предупреждения заболеваний, а также их применения для изготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности для лечения и/или предупреждения фиброзных и воспалительных заболеваний.

201992389 A1

201992389 A1

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

Настоящее изобретение касается новых замещенных производных *N-арилэтил*-2-аминохинолин-4-карбоксамида, способа их получения, их применения отдельно и в комбинациях для лечения и/или профилактики заболеваний, а также их применения для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, для лечения и/или профилактики 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.*, *Prostaglandins* **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. Cells* **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 функцмй. 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 ist [Zhang *et al.*, *Frontiers in Pharmacol.* **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. Cells* **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 (vgl. 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. Lung Cell. Mol. 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 ist [Olman, *Nat. Med.* **2009**, *15*, 1360-1361]. Участие PGF2α в индукции фиброзирующих 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 сусутавов [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 фиброзирующие 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 РА [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 (CTEPH) 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,

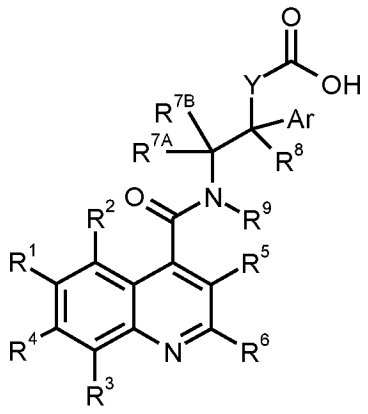
вызванное сигаретным дымом или другими раздражающими веществами, является движущей силой развития заболевания. Основной механизм включает иммунные клетки, которые, в ходе воспалительной реакции легких, высвобождают протеазы и различные цитокины, которые вызывают эмфизему легких и ремоделирование бронхов.

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, фиброзирующих 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. In 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 четурех 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 связаны с соседними атомами кольца, то, при необходимости, они связаны друг с другом таким образом, что вместе образуют метилендиокси- или этилендиоксигруппу,

или

причем фенил может быть до пяти раз замещен фтором,

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 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 $-NR^{12}R^{13}$,

причем

R^{12} означает водород или (C_1-C_3)-алкил, и

R^{13} означает (C_1-C_4)-алкил или (C_3-C_7)-циклоалкил,

причем (C_3-C_7)-циклоалкил ожет быть замещен до четырех раз фтором м и (C_1-C_4)-алкил до пяти раз фтором или один раз (C_3-C_6)-циклоалкилом, метокси, трифторметокси или фенилом,

причем фенил может быть замещен до трех раз фтором,

или

означает связанный с атомом азота насыщенный или частично ненасыщенный 4-8-членный моноциклический или 6-10-членный бициклический гетероцикл, который может содержать дополнительный, одинаковый или различный, гетероатом из ряда N, O, S или SO_2 в качестве кольцевого члена,

причем 4-8-членный моноциклический и 6-10-членный бициклический гетероцикл соответственно могут быть замещены 1 - 3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C_1-C_4)-алкила, гидрокси, оксо, (C_1-C_3)-алкокси, дифторметокси, трифторметокси, циано, амино, монометиламино, диметиламино, аминокарбонила, монометиламинокарбонила, диметиламинокарбонила и далее до четырех раз фтором,

причем (C_1-C_4)-алкил может быть замещен до пяти раз фтором или один раз гидрокси или метокси,

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-оксидов, солей, сольватов, солей N-оксидов и сольватов 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 частности, содержат производные от 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 от 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 диастереомеры, включая атропические изомеры). Поэтому данное изобретение содержит энантиомеры и диастереомеры и их смеси. Из таких смесей энантиомеров и/или диастереомеров 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 диастереометрическую 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-бутил*овую, 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, 4, 5, 6 или 7 атомами углерода (“C_3-C_7-циклоалкил”). C_3-C_7-циклоалкильная группа означает например моноцикличное углеводородное кольцо, например, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную или циклогептильную группу.

Понятие „C_1-C_3-алкокси“ означает с прямой цепью или разветвленную насыщенную одновалентную группу формулы (C_1-C_3-алкил)-O-, в которой понятие „C_1-C_3-алкил“ имеет вышеуказанные значения, например, означает метокси-, этокси-, n пропокси- или изопропоксигруппу, или их изомеры.

Понятие "4-8-членный моноцикличный гетероцикл" в рамках изобретения означает моноцикличный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл с 4 - 8 кольцевыми атомами, который может содержать один другой кольцевой гетероатом из группы N, O, S, SO или SO_2 и который соединен с помощью кольцевого атома азота. Предпочтительным является 5-7-членный гетероциклоалкил с одним кольцевым атомом азота и, при необходимости, одним другим кольцевым гетероатом из группы N, O и S. Особенно предпочтительным является 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил с одним кольцевым атомом азота. Например, далее могут быть упомянуты: азетидинил, оксетанил, тиетанил,

пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, тиоланил, 1,1-диоксидотиоланил, 1,2-оксазолидинил, 1,3-оксазолидинил, 1,3-тиазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,2-оксазинанил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидотиоморфолинил, азепанил, 1,4-диазепанил, 1,4-оксазепанил, 2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил, 3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил и 3,6-дигидро-2H-1,2-оксазин-2-ил. Предпочтительными являются азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, 1,2-оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 1,2-оксазинанил, морфолинил, тиоморфолинил, 2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил, 3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил и 3,6-дигидро-2H-1,2-оксазин-2-ил. Особенно предпочтительными являются пирролидинил, пиперидинил и азепанил.

Понятие "6-10-членный бицикличный гетероцикл" в рамках изобретения означает бицикличный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл с 6 - 10 кольцевыми атомами, который может содержать один другой кольцевой гетероатом из группы N, O, S, SO или SO_2 и который соединен с помощью кольцевого атома азота. Предпочтительным является 7- до 10-членный гетероциклоалкил с одним кольцевым атомом азота и, при необходимости, одним другим кольцевым гетероатом из группы N, O и S. Бицикличные спироцикличные гетероцикличные остатки в значении данного изобретения должны быть охвачены определением бицикличного гетероцикла. Например и предпочтительно, далее могут быть упомянуты: азабицикло[3.1.1]гепт-3-ил, 3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил, 3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил, октагидро-2H-изоиндол-2-ил и 5-азаспиро[2.5]окт-5-ил.

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.

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,

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 связь или 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 $-NR^{12}R^{13}$,

причем

R^{12} означает водород или метил, и

R^{13} означает (C_1-C_4)-алкил,

причем (C_1-C_4)-алкил может быть замещен до трех раз фтором или один раз фенилом,

или

означает связанный с атомом азота, насыщенный или частично ненасыщенный, 5-7-членный моноциклический или 7-10-членный

бициклический гетероцикл, который может содержать дополнительный, одинаковый или различный, гетероатом из ряда N, O или S в качестве кольцевого члена,

причем 5-7-членный моноциклический и 7-10-членный бициклический гетероцикл соответственно могут быть замещены 1 - 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы метила, дифторметила, трифторметила, этила, 2,2,2-трифторэтила, 2,2-дифторэтила, изопропила, и далее до четырех раз фтором,

R^{7A}, R^{7B}, R^8 и R^9 соответственно означают 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 трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, метил, трифторметил, дифторметокси или трифторметокси,

Y означает группу формулы

$\#^1-CH_2CH_2-\#^2$, причем

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

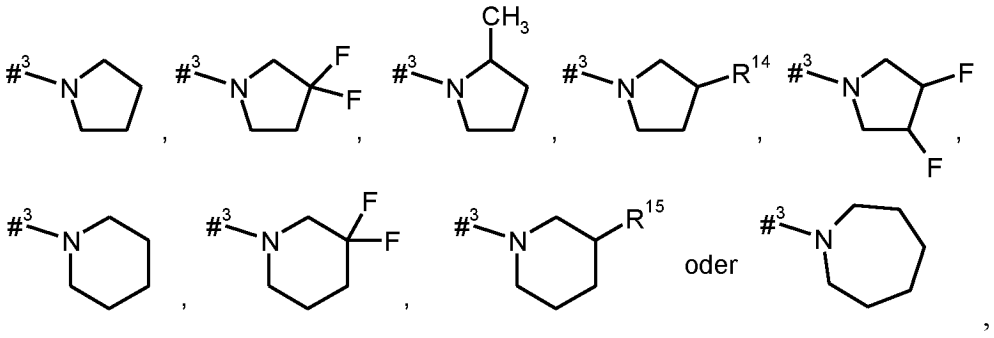
$\#^2$ означает место присоединения к карбоксигруппе,

R^1 означает бром,

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

R^5 означает метил,

R^6 означает группу формулы



причем

$\#^3$ означает место присоединения к остатку молекулы,

R^{14} означает фтор или метил,

R^{15} означает фтор, метил или этил,

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.

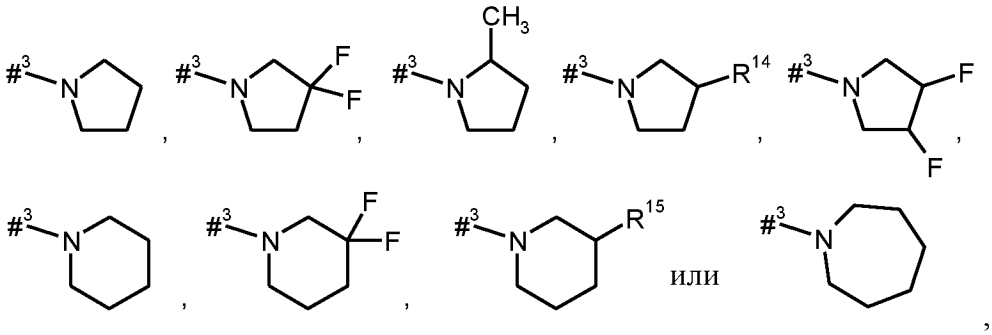
Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

R^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 группу формулы



причем

$\#^3$ означает место присоединения к остатку молекулы,

R^{14} означает фтор или метил,

R^{15} означает фтор, метил или этил,

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 пирролидин,

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

Ar означает фенил,

причем фенил может быть замещен до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, метил, трифторметил, дифторметокси или трифторметокси,

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,

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

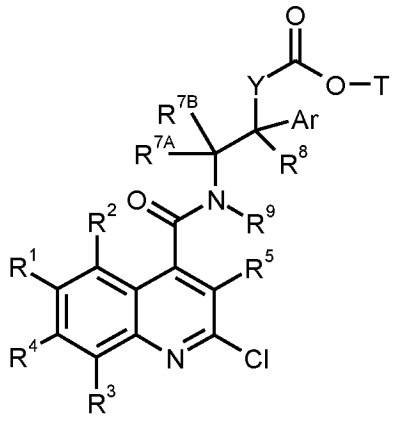
а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

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, 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

на первом этапе

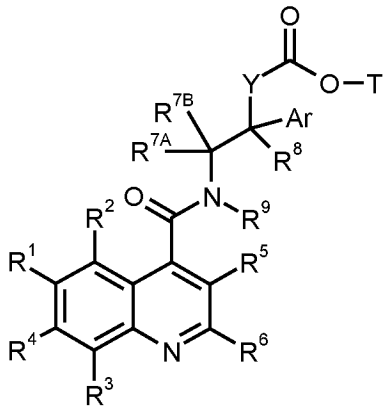
[A] превращают с помощью аминного соединения формулы (III)

$$R^6\text{—}H \quad \text{(III)},$$

в которой R^6 имеет вышеуказанные значения,

и на следующем этапе

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



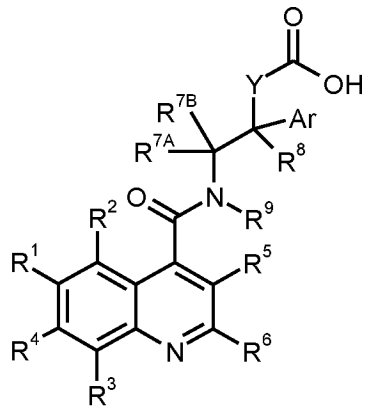
(IV),

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.

Превращение на этапе [A]: (II) + (III) → (IV) можно проводить с помощью реакции нуклеофильного замещения.

Нуклеофильную реакцию замещения предпочтительно проводят с избытком аминного соединения и, при необходимости, в присутствии основания. В качестве оснований подходят все обычные неорганические или органические основания. К ним предпочтительно относятся гидроксиды щелочных металлов, как например, гидроксид лития, натрия или калия, карбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, как карбонат лития, натрия, калия или цезия, алкоголяты щелочных металлов, как трет-бутилат лития, натрия или калия, гидриды щелочных металлов, как гидрид натрия или калия, или такие органические амиды как *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). Предпочтительно применяют *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA). Реакцию проводят, в общем, при температурах +30°C - +130°C, предпочтительно +90°C - +110°C.

Инертными растворителями для технологического этапа [A] являются, например, такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, спирты, как метанол, этанол, пропанол, бутанол, изопропиловый спирт и *трет-бутанол*, такие углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или нефтяные фракции, такие галогенуглеводороды,как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол, или другие растворители, как ацетон, этилацетат, ацетонитрил, пиридин, диметилсульфоксид, *N,N*-диметилформамид (DMF), *N,N'*-диметилпропиленмочевина (DMPU) или *N*-метилпирролидон (NMP). Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительно используют бутанол или N-метилпирролидон (NMP).

Отделение эфирной защитной группы на стадии технологического этапа [B]: (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.

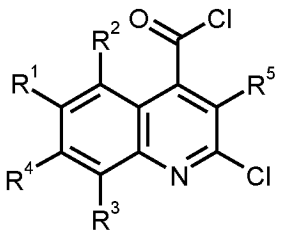
Расщепление сложного эфира проводят, в общем, при температурах -20°C - +100°C, предпочтительно 0°C - +80°C.

Соединения формулы (I) с помощью обычных методов можно превращать в их соответствующие, а также производные от оснований, и кислот соли. Кислые

соли (кислотно присоединенные соли) можно, например, с помощью добавления таких сильных кислот, как минеральные кислоты, хлорводородородная кислота или серная кислота, превращать в соединения формулы (I) в соответствующие кислотно присоединенные соли. Предпочтительными кислотными солями являются соли хлороводородной кислоты. Предпочтительно применяют растворы хлороводородной кислоты в диоксане. Соответствующие кислотные соли также могут образовываться при добавлении сильных кислот как минеральных кислот хлороводородной кислоты или серной кислоты 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. Предпочтительной эфирной группой T относительно отделения кислотами является*трет*-бутиловая группа.

Производные от обычных оснований соли соединения формулы (I) 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 от 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.

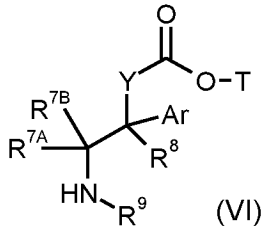
Соединения формулы (II) можно получить, если хлорид карбоновой кислоты формулы (V)



(V),

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

превращают с помощью аминного соединения формулы (VI)



(VI)

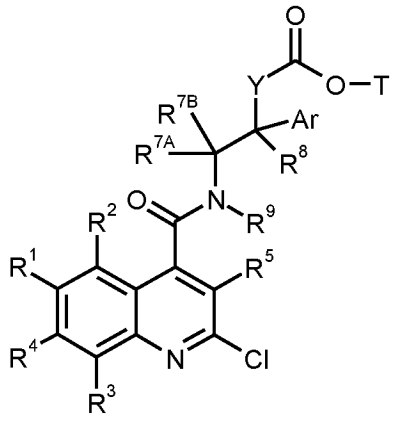
в которой R^{7A}, R^{7B}, R^8, R^9 и Ar имеют вышеуказанные значения,

и

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

и, при необходимости, с использованием вспомогательного основания,

в соединение формулы (II) согласно изобретению



(II),

в которой R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 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.

Превращение (V) + (VI) → (II) предпочтительно проводят в присутствии обычных вспомогательных оснований, как например, карбонат натрия или калия, гидрокарбонат натрия или калия, триэтиламин, DIPEA, *N*-метилморфолин (NMM), *N*-метилпиперидин (NMP), пиридин, 2,6-диметилпиридин, 4-*N,N*-диметиламинопиридин (DMAP), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), этанолят натрия или калия, *трет*-бутилат натрия или калия, гидрид натрия или калия или гидрокарбонат натрия или калия. Предпочтительно в качестве основания применяют DIPEA.

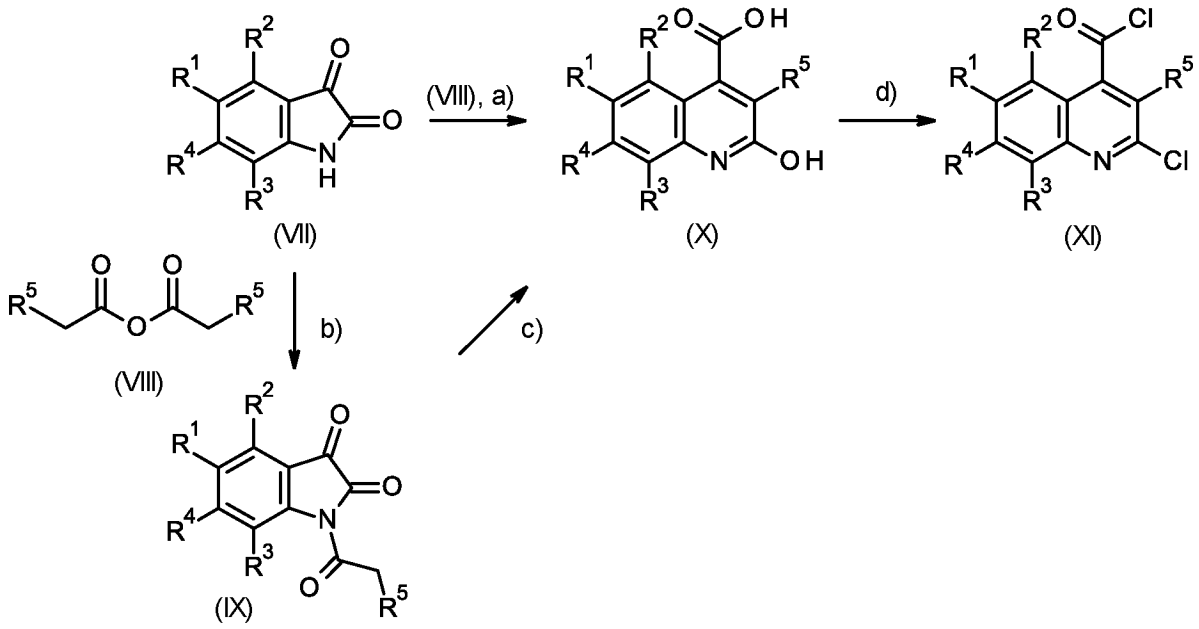
Инертными растворителями для названных реакций сочетания, в зависимости от применяемого способа, являются, например, такие эфиры, как диэтиловый, диизопропиловый, метил-*трет*-бутиловый эфиры, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан или бис(2-метоксиэтиловый) эфир, такие углеводороды, как бензол, 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) или спирты, как метанол, этанол и изопропиловый спирт. Также можно использовать смеси этих растворителей. Предпочтительно используют дихлорметан. Реакцию сочетания проводят, в общем, при температурах 0°C - +130°C, предпочтительно +20°C - +80°C.

В качестве защитной группы сложных эфиров T, в общем, подходят все известные специалисту защитные группы, например, подходит 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), особенно и предпочтительно в способе согласно изобретению (C_1-C_4)-алкил в качестве эфирной защитной группы T.

Соединения формулы (V) могут быть получены в зависимости от соответствующего эталона заместителя, когда аналогично известным в литературе способам (J. Med. Chem. 2005, 48 (10), 3564-3575) превращают производное изатина формулы (VII) во время реакции ацилирования с ангидридом кислоты (VIII) в соединение формулы (IX) и затем превращают его во время реакции перегруппировки с натровым щёлоком в карбоновую кислоту формулы (X). Альтернативно также можно превращать производное изатина формулы (VII) без изолирования промежуточной стадии (IX) во время рекции с ангидридом кислоты (VIII) сразу в карбоновую кислоту формулы (X). Затем могут быть получены хлориды кислоты формулы (XI) с помощью известных специалисту методов, например, реакцией с фосфороксихлоридом или тионилхлоридом, из карбоновых кислот формулы (X) (Схема 1).

Схема 1

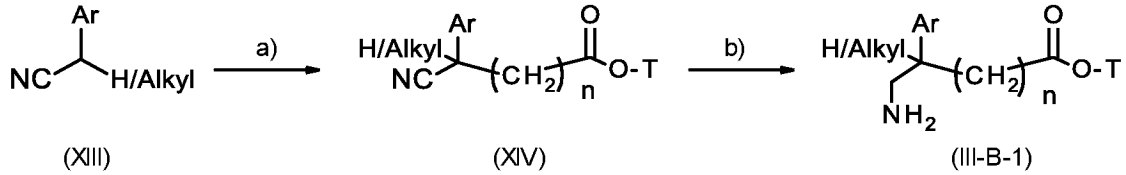


[R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5 как указано выше; a) ΔT, например, на протяжении ночи; b) ΔT, z.B. 1-3 h; c) NaOH, ΔT; d) $POCl_3$ или $SOCl_2$, ΔT].

Соединения формулы (VI) могут быть получены в зависимости от соответствующего эталона заместителя, например, согласно описанным в

нижеследующих схемах 2 - 8 и экспериментальной части соответствующих примеров путям синтеза и аналогично известным в литературе методам синтеза:

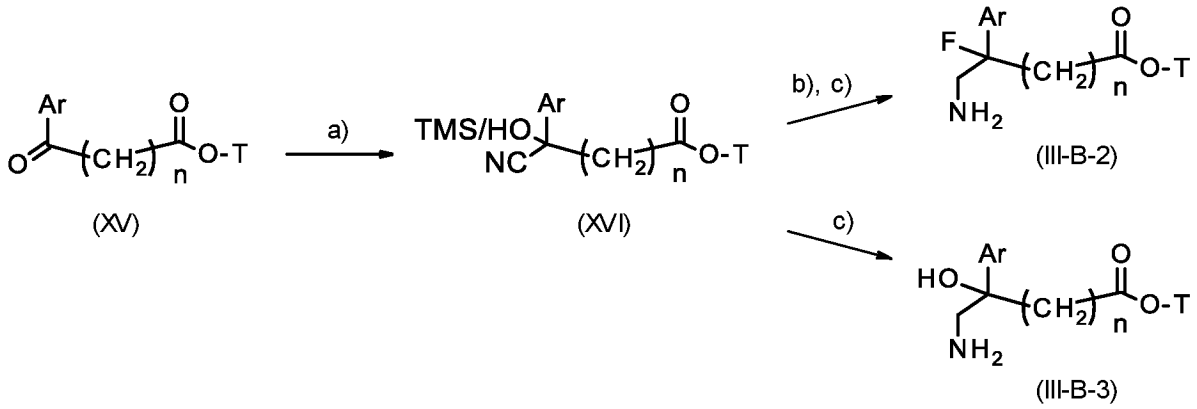
Схема 2 (для Y = #^{1}–$(CH_2)_n$–#^{2}, где n = 0, 1, 2, 3 (VI-1)).



(XIII) (XIV) (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].

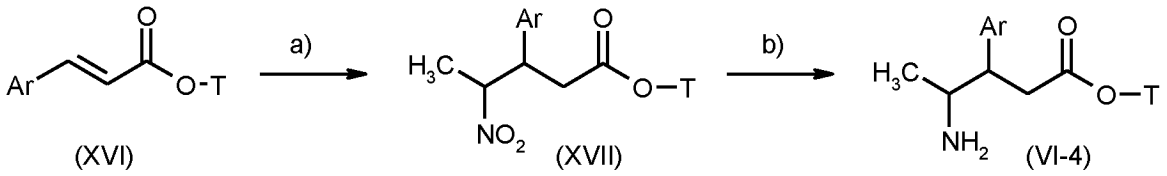
Схема 3 (для R8 = фтор (VI-2), гидрокси (VI-3)).



(XV) (XVI)

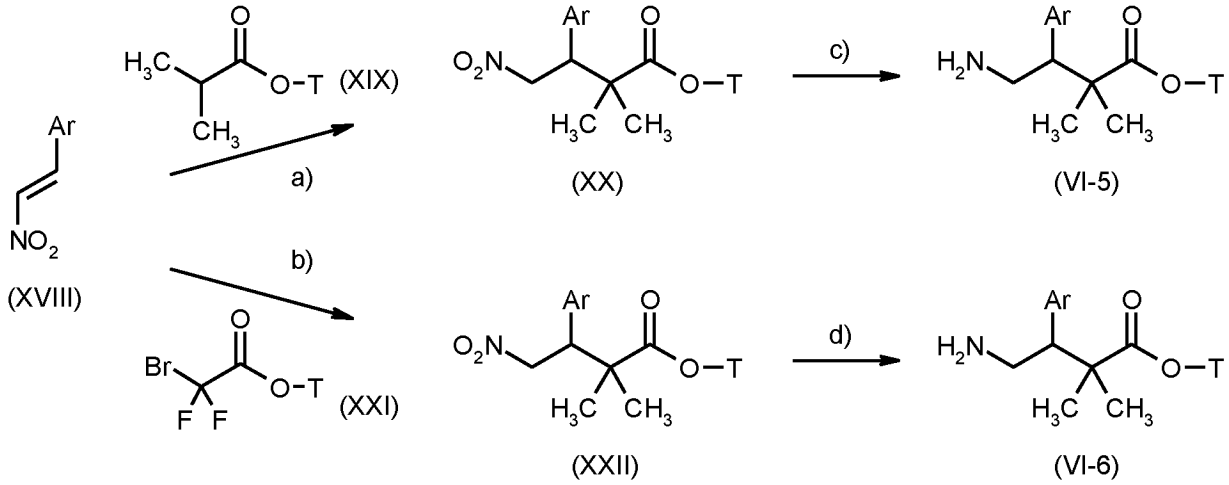
[Ar = замещ. фенил, замещ. пиридил; T = защитная группа сложных эфиров, например, метила, этила, *трет*-бутила; n = 0, 1, 2, 3; a): например, KCN или TMSCN; b) DAST; c): H_2, катализатор, например, никель Ренея или PtO_2. DAST = диэтиламиносератрифторид].

Схема 4 (для R7A/R7B = H, Me (VI-4)).



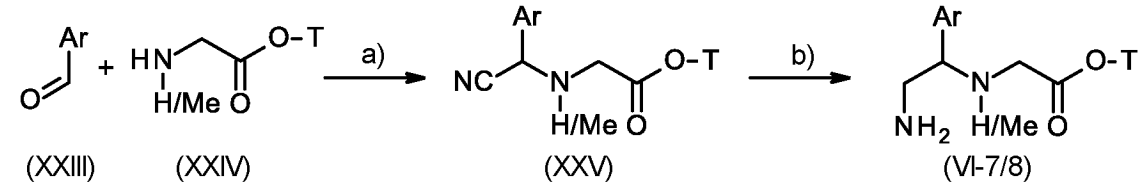
[Ar = замещ. фенил, замещ. пиридил; T = защитная группа сложных эфиров, например, метила, этила, *трет*-бутила; a): Нитроэтан, основание, например, 2-*трет*-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин; b) цинковая пыль, соляная кислота].

Схема 5 (для R10A/R10B = Me, Me (VI-5) или F, F (VI-6)).



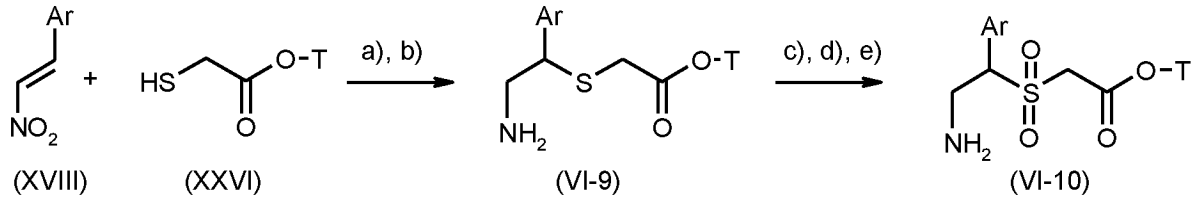
[Ar = замещ. фенил, замещ. пиридил; T = защитная группа сложных эфиров, например, метила, этила, *трет*-бутила; a): LDA, - 78 °C; b) цинк; c) H_2, никель Ренея; d) H_2, PtO_2. LDA = диизопропиламид лития].

Схема 6 (для X = NH (VI-7) или NMe (VI-8)).



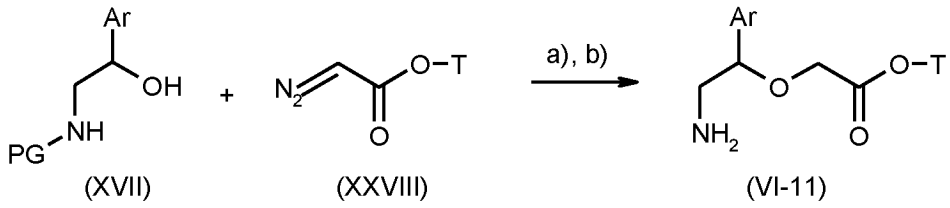
[Ar = замещ. фенил, замещ. пиридил; T = защитная группа сложных эфиров, например, метила, этила, *трет*-бутила; a): TMS-CN; b) H2, никель Ренея].

Схема 7 (для X = S (VI-9) или SO_2 (VI-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 8 (для X = O (VI-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 диастереомеры может, при необходимости, происходить, в зависимости от цели, также уже и на этапе отдельных промежуточных соединений (II), (IV), или (VI), 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.

Соединение формул (VII), (VIII), (XII), (XIV), (XVI), (XVIII), (XIX), (XXI), (XXIII), (XXIV), (XXVI), (XVII) и (XXVIII) 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 фиброзирующие заболевания почек, хроническик воспаления кишок (IBD, болезнь Крона, язвенный колит), перитонит, перитонеальный фиброз, ревматоидные заболевания, рассеянный склероз, воспалительные и фиброзирующие заболевания кожи, дрепаноцитоз а также воспалительные и фиброзирующие 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 фиброзирующих заболеваний кожи и глаз и фиброзирующих 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 несколькими 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'-трииодотиронином (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 несколькими другими действующих 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 несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими 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 несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими 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)
atm	Атмосфера; единица давления
br.	шир. (при ЯМР)
c	концентрация
ca.	примерно

d	дублет (при ЯМР)
DAD	Фотометрический детектор на диодной матрице (при высокопроизводительной жидкостной хроматографии)
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
dd	дублет дублета (при ЯМР)
DIPEA	*N*,*N*-диизопропилэтиламин
ДМФ	N,N-диметилформамид
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)
eq.	Эквивалент(ы)
ESI	ионизация электроспреем (при МС)
Et	этил
Мас. %	Массовых процентов
h	час(ы)
HPLC	ВЭЖХ, жидкостная хроматография высокого давления, высокопроизводительная жидкостная хроматография:
iPr	изопропил
LC	ЖХ жидкостная хроматография
LC-MS	ЖХ-МС жидкостная хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией
LDA	диизопропиламид лития
m	мультиплет (при ЯМР)
M	Молярный
Me	метил

Мин	минута (минуты)
MS	МС масс-спектрометрия
MWD	многоволновой спектрофотометрический детектор (при ВЭЖХ, УФ-детектор)
NMP	*N*-метил-2-пирролидон
NMR	ЯМР ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
МТВ-эфир	*трет*-бутил-метиловый эфир
MTP	микротитровальная пластина
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
УЖХ	Ультра-жидкостная хроматография
УВЭЖХ	Ультра-высокоэффективная жидкостная хроматография
УФ	ультрафиолетовая спектрометрия
Об.%	Объемный процент

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/ Optimum Integration Path 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 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 4 (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 5 (GC-MS):

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

Метод 6 (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 7 (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 8 (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 9 (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 10 (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 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 11 (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 12 (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 13 (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 14 (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 15 (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 16 (препаративная ВЭЖХ-МС):

Прибор МС: Waters SQD; прибор HPLC: Waters UPLC; колонка: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 мм x 2.1 мм, 1.8 мкм; элюент A: вода + 0.025% муравьиной кислоты, элюент B: ацетонитрил (ULC) + 0.025% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 98% A → 0.9 мин 25% A → 1.0 мин 5% A → 1.4 мин 5% A → 1.41 мин 98% A → 1.5 мин 98% A; печь: 40°C; поток: 0.600 мл/мин; УФ-детектирование: DAD; 210 нм.

Метод 17 (препаративная ВЭЖХ-МС):

Прибор МС: Waters, прибор HPLC: Waters (Säule Phenomenex, Luna, 5мкм, C18(2) 100Å, AXIA Tech. 50 x 21.2 мм), элюент A: вода + 0.0375% муравьиной кислоты, элюент B: ацетонитрил (ULC) + 0.0375% муравьиной кислоты с градиентом; поток: 40 мл/мин; УФ-детектирование: DAD; 210 – 400 нм.

Метод 18 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: Waters Prep LC/MS System, Колонка: Phenomenex Kinetex, C18, 5 мкм, 100 x 30 мм; Ввод проб 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 20% B → 2 мин 20% B → 7 мин 92% B → 9 мин 92% B → 20% B; УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 19 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: Waters Prep LC/MS System, Колонка: Phenomenex Kinetex, C18, 5 мкм, 100 x 30 мм; Ввод проб 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: 200-400 нм.

Метод 20 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: Waters Prep LC/MS System, Колонка: Phenomenex Kinetex, C18, 5 мкм, 100 x 30 мм; Ввод проб 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 10% B → 2 мин 10% B → 2.2 мин 30% B → 7 мин 70% B → 7.5 мин 92% B → 9 мин 92% B → 10% B; УФ-детектирование: 200-400 нм.

Метод 21 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: Waters Prep LC/MS System, Колонка: Phenomenex Kinetex, C18, 5 мкм, 100 x 30 мм; Ввод проб 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 10% B → 2 мин 10% B → 2.2 мин 20% B → 7 мин 60% B → 7.5 мин 92% B → 9 мин 92% B → 10% B; УФ-детектирование: 200-400 нм.

Метод 22 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: Waters Prep LC/MS System, Колонка: Phenomenex Kinetex, C18, 5 мкм, 100 x 30 мм; Ввод проб 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 7.5% B → 2 мин 7.5% B → 7 мин 35% B → 7.5 мин 92% B → 9 мин 92% B → 10% B; УФ-детектирование: 200-400 нм.

Метод 23 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: Waters Prep LC/MS System, Колонка: Phenomenex Kinetex, C18, 5 мкм, 100 x 30 мм; Ввод проб 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 50% B → 2 мин 50% B → 2.2 мин 70% B → 7 мин 92% B → 9 мин 92% B → 10% B; УФ-детектирование: 200-400 нм.

Метод 24 (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 25 (ЖХ-МС):

Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50 x 2.1 мм; элюент A: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% B, 1.6-2.0 мин 99% B; поток 0.8 мл/мин; температура: 60 °C; DAD scan: 210-400 нм.

Метод 26 (ЖХ-МС):

Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50 x 2.1mm; элюент A: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% B, 1.6-2.0 мин 99% B; поток 0.8 мл/мин; температура: 60 °C; DAD scan: 210-400 нм.

Метод 27 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBrigde C18 5 мкм 100 x 30 мм; элюент A: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% B; flow 70 мл/мин; температура: 25 °C; DAD scan: 210-400 нм.

Метод 28 (препаративная ВЭЖХ):

Waters XBrigde C18 5 мкм 100 x 30 мм; элюент A: вода + 0.1% муравьиной кислоты, элюент B: ацетонитрил; градиент: 0 мин 5% B → 5.5 мин 100% B; поток 70 мл/мин; DAD детектирование: 210-400 нм.

Метод 29 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Reprosil C18 10 мкм; 250 мм x 40 мм, поток: 75 мл/мин, детектирование при 210 нм; элюент A: вода, элюент B: ацетонитрил; 0 - 6 мин 10% B; 6 - 27 мин: градиент до 95% B; 27 – 38 мин 95% B; 38-39 мин градиент до 10% B; 39 – 40 мин 10% B.

Метод 30 (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; 0 - 6 мин 10% B; 6 - 27 мин: градиент до 95% B; 27 – 38 мин 95% B; 38-39 мин градиент до 10% B; 39 – 40 мин 10% B; поток: 75 мл/мин, УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 31 (препаративная ВЭЖХ):

Колонка: Chromatorex C18 10 мкм; 125 мм x 30 мм, поток: 75 мл/мин, детектирование при 210 нм; элюент A: вода + 0.1% муравьиной кислоты, элюент B: метанол + муравьиная кислота; 0 – 7.2 мин 5% B; 7.2 – 7.45 мин: градиент до 20% B; 7.45 – 14.5 мин градиент до 40% B; 14.5 – 15 мин градиент до 100% B; 15 – 24.3 мин 100% B; 24.2 – 24.5 мин градиент до 5% B; 24.5 – 27.3 мин 5% B.

Метод 32 (препаративная ВЭЖХ):

Reprosil C18, 10 мкм, 205 x 50 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 → 20.79 мин 95% B → 20.97 мин 30% B → 22.65 мин 30% B; поток: 150 мл/мин. УФ-детектирование: 210 nm

Метод 33 (препаративная ВЭЖХ):

Reprosil C18, 10 мкм, 205 x 50 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 → 20.79 мин 95% B → 20.97 мин 10% B → 22.65 мин 10% B; поток: 150 мл/мин. УФ-детектирование: 210 nm

Метод 34 (количественная ионная хроматография):

Определение ионов с внешними стандартами; Прибор: Thermo Scientific ICS 5000+; Kapillar IC колонки: IonPac AS11-HC и IonPac CS16; элюент: градиент элюент $[H]^+$ $[OH]^-$; детектор: детектирование проводимости

Другие данные:

Процентные показания в следующих примерах и тестовых испытаниях являются, если не указано ничего другого, весовыми процентами; части являются весовыми 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. Соединения могут содержать остатки растворителя, который не обязательно нужно 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 свойствах данных сигналов ипри 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 ^{1}пикового списка 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" entnommen werden (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 виде химической структуры и/или в зависимости от концентрации измеряемого соединения стоит установить параметр "MinimumHeight" на значение <1%.

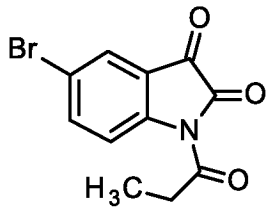
Точки плавления и интервал температур плавления, если не указано иного, не исправляют.

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

5-бром-1-пропионил-1*H*-индол-2,3-дион

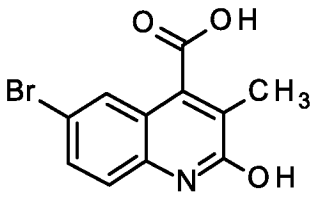


Смесь из 5-бром-1*H*-индол-2,3-диона (35.0 г, 155 ммоль) и ангидрида пропионовой кислоты (150 мл, 1.2 моль) 3 ч при перемешивании нагревали с обратным холодильником. После охлаждения до КТ имеющееся твердое вещество отфильтровали, промыли *трет*-бутилметиловам эфиром и высушили в вакууме. Получили 16.20 г (60% чистоты согласно ^{1}H-NMR, 22% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в смеси продукта. Согласно ^{1}H-NMR смеси продукта одна часть указанного в заголовке соединения была перенесена на следующий продукт 6-бром-2-гидрокси-3-метилхинолин-4-карбоновую кислоту.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.23 (d, 1H), 8.03-7.86 (m, 2H), 3.01 (q, 2H), 1.14 (t, 3H).

Пример 2A

6-бром-2-гидрокси-3-метилхинолин-4-карбоновая кислота



Метод A:

К смеси из 5-бром-1-пропионил-1*H*-индол-2,3-диона (16.2 г, 57.4 ммоль, с неисправленной чистотой, Пример 1A) в воде (100 мл) добавили при КТ гидроксид натрия (13.8 г, 345 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч с обратным холодильником. После охлаждения до КТ смесь окислили 3 М соляной кислоты, и образовавшееся твердое вещество отфильтровали. Твердое вещество растворили в 1 М раствора

едкого натра (400 мл), и раствор промыли пять раз этилацетатом (соответственно 200 мл). Затем водный раствор окислили концентрированной соляной кислотой, и образовавшееся твердое вещество отфильтровали, промыли водой и высушили в вакууме. Получили 8.30 г (95% чистоты, 49% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 0.65 мин; MS (ESIpos): m/z = 282/284 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 14.28 (br. s, 1H), 12.13 (br. s, 1H), 7.85-7.07 (m, 3H), 2.09 (br. s, 3H).

Очистка посредством препаративной ВЭЖХ:

Из аналогичным образом проведенного предварительного испытания получили очищенную посредством препаративной ВЭЖХ партию следующим образом: исходный продукт (4.4 г, 9% чистоты согласно LC-MS) растворили в 50 мЛ смеси из метанола, DMSO и ТГФ при повышенной температуре и очистили посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Chromatorex Spring Column, C18, 10 мкм, 290 мм x 100 мм; поток: 250 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 22 °C; ввод проб: 30 мл; ацетонитрил/вода-градиент 0:100 → 9:1; продолжительность действия 41 мин]. Получили 248 мг (чистота 100%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 14.26 (br. s, 1H), 12.13 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 2.09 (s, 3H).

Метод B:

Смесь из 5-бром-1-пропионил-1*H*-индол-2,3-диона (99.3 г, 352 ммоль, Пример 1A), воды (615 мл) и гидроксида натрия (84.5 г, 2.11 моль) перемешивали 2 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (1400 мл) и промыли этилацетатом (1400 мл). Водную фазу окислили концентрированной соляной кислотой, и образовавшееся твердое вещество вытянули и высушили в вакууме. Получили 74.4 г (100% чистоты согласно LC-MS, 75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 0.65 мин; MS (ESIpos): m/z = 282/284 $[M+H]^+$.

Метод C:

Смесь из 5-бром-1*H*-индол-2,3-диона (58.8 г, 260.2 ммоль) и ангидрида пропионовой кислоты (250 мл, 1.95 моль) в аргоне нагревали с обратным

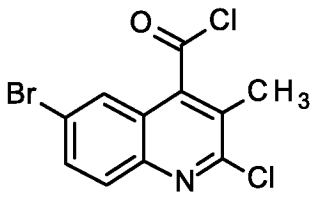
холодильником на протяжении ночи при перемешивании (160 °C внутренняя температура). Затем смесь охладили до 0 °C, смешали с МТВ-эфиром (500 мл) и перемешивали 1 ч при 0 °C. Имеющееся твердое вещество отфильтровали, дополнительно промыли МТВ-эфиром и высушили на воздухе. Получили 43.0 г (100% чистоты, 59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 0.69 мин; MS (ESIpos): m/z = 282/284 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 14.26 (br. s, 1H), 12.13 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 2.09 (s, 3H).

Пример 3A

6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорид



Метод A:

Смесь из 6-бром-2-гидрокси-3-метилхинолин-4-карбоновой кислоты (8.30 г, 29.4 ммоль, Пример 2A) и оксихлорида фосфора (60 мл, 641 ммоль) в аргоне перемешивали 3 ч с обратным холодильником. После охлаждения до КТ смесь медленно вылили на ледяную воду (600 мл). Полученный раствор трижды экстрагировали дихлорметаном (соответственно 300 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (320 г силикагеля, сначала циклогексан, затем циклогексан/этилацетат 98:2, затем циклогексан/этилацетат 96:4, Isolera). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 3.74 г (83% чистоты, 33% теор. вых.) первой партии указанного в заголовке соединения и 1.90 г (88% чистоты, 18% теор. вых., смотрите раздел Аналитика) второй партии указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.35 мин; MS (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$

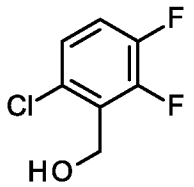
Метод B:

К смеси из 6-бром-2-гидрокси-3-метилхинолин-4-карбоновой кислоты (20.0 г, 70.9 ммоль) в ацетонитриле (400 мл) в аргоне добавили при КТ тионилхлорид (52 мл, 710 ммоль) и ДМФ (11 мл, 140 ммоль). Смесь медленно при перемешивании нагревали с обратным холодильником, причем наблюдалось образование газа. Через приблизительно 1 час перемешивания с обратным холодильником смеси дали остыть до КТ, и летучие компоненты были удалены на ротационном испарителе. Полученный остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (200 г силикагеля, дихлорметан). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 16.4 г (97% чистоты, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.66 мин; MS (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$

Пример 4A

(6-хлор-2,3-дифторфенил)метанол



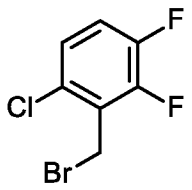
Раствор из 6-хлор-2,3-дифторбензальдегида (5.00 г, 28.3 ммоль) в ТГФ (20 мл) при КТ порциями смешали с боргидридом натрия (1.39 г, 36.8 ммоль) (образование газа). Затем прибавили дополнительные 20 мЛ ТГФ, и смесь перемешивали 45 мин при КТ. После этого смесь смешали с дихлорметаном (100 мл), водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и встряхнули. Водную фазу попутно подкислили концентрированной уксусной кислотой. После разделения фаз органическую фазу один раз промыли 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 5): 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 5A

2-(бромметил)-1-хлор-3,4-дифторбензол



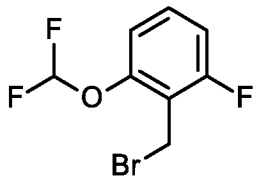
К раствору из (6-хлор-2,3-дифторфенил)метанола (5.34 г, 29.9 ммоль, Пример 4A) в дихлорметане (30 мл) при -15 °C при перемешивании каплями добавили трибромид фосфора (1.6 мл, 16 ммоль). Затем холодную ванну удалили, и смесь перемешивали дополнительные 2 ч. После этого смесь медленно смешали с насыщенным водным 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 5): 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 6A

2-(бромметил)-1-(дифторметокси)-3-фторбензол



К раствору из [2-(дифторметокси)-6-фторфенил]метанола (9.90 г, 51.5 ммоль, получаемой согласно WO 2016/168633 A1, стр. 71) 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 водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и дихлорметаном (соответственно 100 мл) и встряхнули. После разделения фаз органическую фазу

промыли насыщенным водным 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.

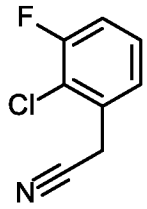
GC-MS (Метод 5): R_t = 3.38 мин, MS (EIpos): m/z = 254/256 $[M]^+$

^{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 7A

(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 тетрабутиламмония бромид (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 водным 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.

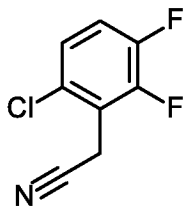
GC-MS (Метод 5): R_t = 4.03 мин, MS (EIpos): m/z = 169 $[M]^+$

^{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 8A

(6-хлор-2,3-дифторфенил)ацетонитрил



К раствору из 2-(бромметил)-1-хлор-3,4-дифторбензола (3.87 г, 16.0 ммоль, Пример 5A) в ацетонитриле (48 мл) при перемешивании добавили триметилсилилцианид (2.5 мл, 18 ммоль) и 1 М раствора из тетрабутиламмония фторида в ТГФ (19 мл, 19 ммоль), и смесь перемешивали 30 мин при 80 °C. После охлаждения до КТ растворитель удалили на ротационном выпарном аппарате. Остаток адсорбировали в этилацетате (80 мл), и раствор промыли водой и насыщенным водным 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.

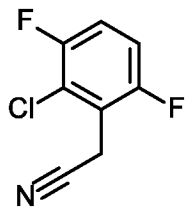
GC-MS (Метод 5): R_t = 3.92 мин, MS (EIpos): m/z = 187 $[M]^+$

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 9A

(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 тетрабутиламмония бромид (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 водным 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 10A

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



К раствору из 2-(бромметил)-1-(дифторметокси)-3-фторбензола (9.60 г, 37.6 ммоль, Пример 6A) в дихлорметане (60 мл) при перемешивании добавили воду (60 мл) и тетрабутиламмония бромид (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 водным 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 5): R_t = 3.70 мин, MS (EIpos): m/z = 201 $[M]^+$

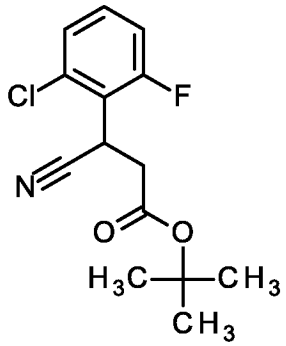
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.56 min

^{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 11A

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



К раствору из (2-хлор-5-фторфенил)ацетонитрила (25.0 г, 147 ммоль) в ТГФ (200 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (110 мл, 220 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин повторно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили *трет*-бутил-бромацетат (33 мл, 220 ммоль). Смесь в течение 3 ч довели до КТ и после этого смешали с водой (100 мл) и 10 мин перемешивали при КТ. Снова прибавили воду (200 мл) и затем этилацетат (200 мл), и фазы разделили. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (300 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (1 кг силикагеля, циклогексан/этилацетат 9:1). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 15.2 г (64% чистоты, 23% теор. вых.) первой партии указанного в заголовке соединения и 28.6 г (87% чистоты, 59% теор. вых., смотрите раздел Аналитика) второй партии указанного в заголовке соединения.

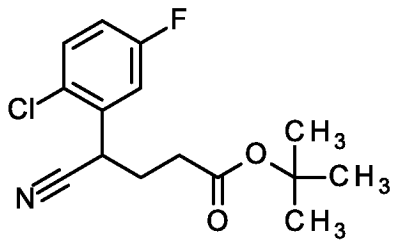
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 284 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.934 (1.18), 0.947 (1.27), 1.343 (16.00), 1.392 (1.87), 1.401 (1.18), 2.976 (0.49), 2.991 (0.48), 3.081 (0.60), 3.316 (0.94), 4.854 (0.42), 7.452 (0.69), 7.500 (0.48), 7.512 (0.47).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.55-7.47 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 4.85 (td, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H), 1.34 (s, 9H).

Пример 12A

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

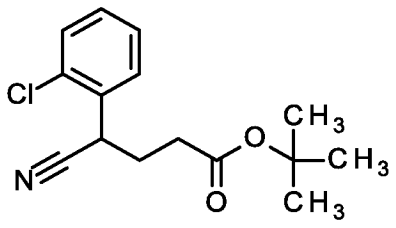


К раствору из (2-хлор-5-фторфенил)ацетонитрила (10.0 г, 59.0 ммоль) в ТГФ (75 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (44 мл, 88 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин повторно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили *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 13A

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

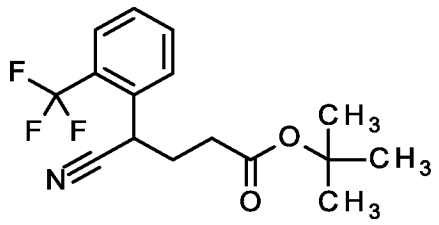


К раствору из (2-хлорфенил)ацетонитрила (5.00 г, 33.0 ммоль) в ТГФ (46 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (25 мл, 49 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин повторно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили *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 8). 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 14A

(+/-)-*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 2 M раствора из LDA в ТГФ (48 мл, 96 ммоль) добавили, причем внутреннюю температуру поддерживали между -70 °C и -60 °C. Смесь довели до 0 °C и через 15 мин повторно 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

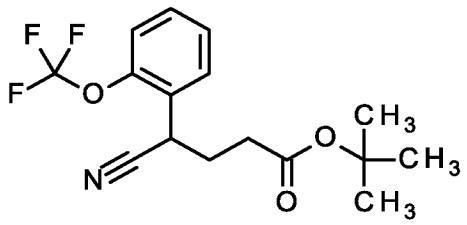
органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлоридая натрия (250 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (400 г силикагеля, циклогексан/этилацетат 9:1). Объединенные 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 15A

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



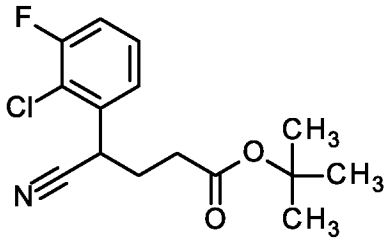
К раствору из [2-(трифторметокси)фенил]ацетонитрила (5.00 г, 24.9 ммоль) в ТГФ (65 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (15 мл, 30 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин повторно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями 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 16A

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



К раствору из (2-хлор-3-фторфенил)ацетонитрила (4.00 г, 23.6 ммоль, Пример 7A) 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 повторно 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 $[M+H]^+$

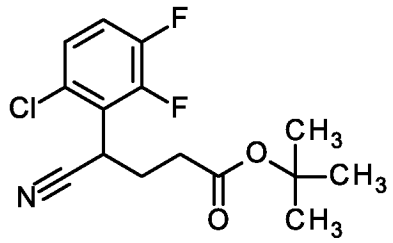
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.007 (0.14), 1.174 (0.02), 1.222 (0.06), 1.342 (0.84), 1.346 (0.35), 1.382 (16.00), 1.429 (0.05), 1.539 (0.06), 1.987 (0.03), 2.071 (0.04), 2.090 (0.09), 2.106 (0.20), 2.125 (0.45), 2.142 (0.53), 2.162 (0.44), 2.182 (0.23), 2.196

(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 17A

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



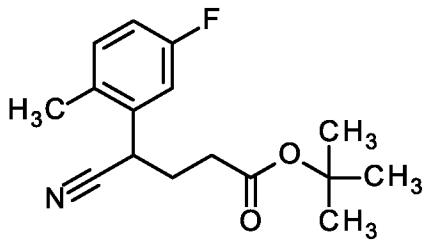
К раствору из (6-хлор-2,3-дифторфенил)ацетонитрила (2.23 г, 11.9 ммоль, с неисправленной чистотой, Пример 8A) в ТГФ (15 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (7.1 мл, 14 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин повторно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили раствор из *трет*-бутил-3-бромпропаноата (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 18A

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



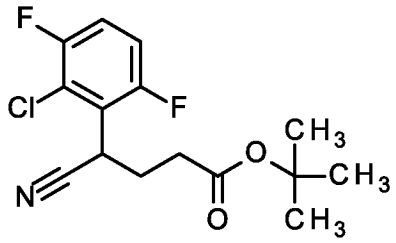
К раствору из (5-фтор-2-метилфенил)ацетонитрила (4.00 г, 26.8 ммоль) в ТГФ (30 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (16 мл, 32 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин повторно охладили до -78 °C. Затем) медленно при перемешивании при -78 °C каплями 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 19A

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



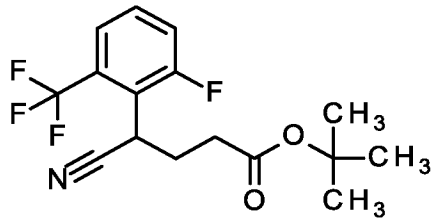
К раствору из (2-хлор-3,6-дифторфенил)ацетонитрила (3.84 г, 20.5 ммоль, Пример 9A) в ТГФ (15 мл) в аргоне при -78 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (12 мл, 25 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин повторно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили раствор из *трет*-бутил-3-бромпропаноат (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 20A

(+/-)-*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.

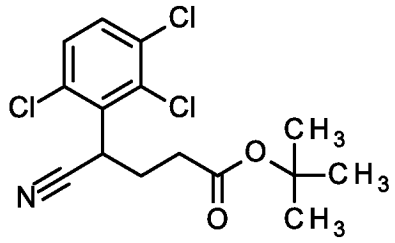
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.23 мин; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

^{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 21A

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



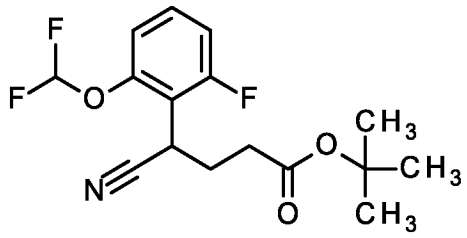
Реакцию проводили в аргоне. Для получения раствора LDA раствор диизопропиламина (7.1 мл, 51 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -15 °C медленно смешали с бутиллитием (раствор 1.6 M в гексане, 30 мл, 48 ммоль), и смесь дополнительно перемешивали 10 мин при 0 °C. Этот раствор медленно каплями добавили к охлажденному 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 повторно 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 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 водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 24). 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 22A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]бутаноат (р*ацемат)*

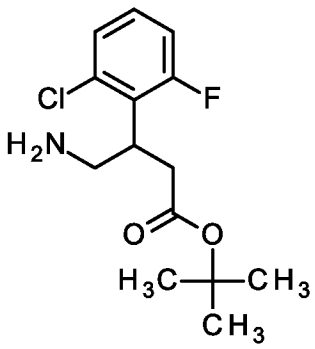


К раствору из [2-(дифторметокси)-6-фторфенил]ацетонитрила (7.24 г, 36.0 ммоль, Пример 10A) в ТГФ (30 мл) в аргоне при приблиз. -70 - -60 °C медленно при перемешивании добавили 2 M раствора из LDA в ТГФ (22 мл, 43 ммоль). Смесь довели до 0 °C и через 15 мин повторно охладили до -70 °C. Затем медленно 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 водным раствором хлоридая 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 23A

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

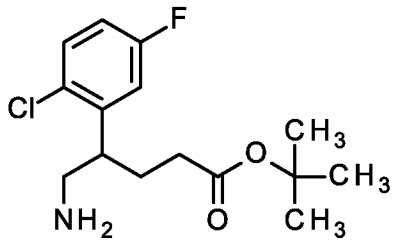


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-3-(2-хлор-6-фторфенил)-3-цианпропаноата (43.9 г, 79% чистоты, 122 ммоль, Пример 11A) в *трет*-бутаноле (500 мл) смешали с никелем Ренея (7.15 г, 122 ммоль) и гидрировали четыре дня при нормальном давлении (1 атм). Затем смесь снова смешали с никелем Ренея (7.15 г, 122 ммоль) и гидрировали дополнительные 24 ч при нормальном давлении (1 атм). После этого катализатор отфильтровали через силикагель и дважды дополнительно промыли *трет*-бутанолом (соответственно 15 мл). Фильтрат сконцентрировали, и остаток в этилацетате (300 мл) адсорбировали и дважды экстрагировали 1 М соляной кислоты (соответственно 250 мл). Затем pH водной фазы насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия установили до 8-9 и дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 200 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 20.11 г (99% чистоты, 57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

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

Пример 24A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (р*ацемат)*



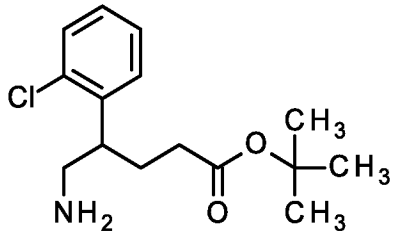
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлор-5-фторфенил)-4-цианбутаноата (14.0 г, 93% чистоты, 43.7 ммоль, Пример 12A) в трет-бутаноле (260 мл) смешали с никелем Ренея (2.57 г, 43.7 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном

давлении (1 атм). Затем смесь снова смешали с никелем Ренея (2.57 г, 43.7 ммоль) и гидрировали дополнительные 24 ч при нормальном давлении (1 атм). Затем смесь еще один раз смешали с никелем Ренея (2.57 г, 43.7 ммоль) и гидрировали дополнительные 24 ч при нормальном давлении (1 атм). 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 25A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*

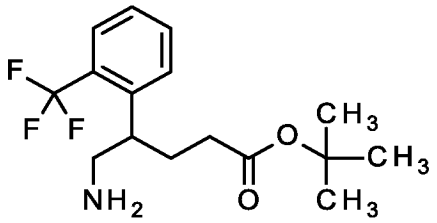


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлорфенил)-4-цианбутаноата (4.50 г, 16.1 ммоль, Пример 13A) в трет-бутаноле (90 мл) смешали с никелем Ренея (944 мг, 16.1 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении (1 атм). Затем смесь снова смешали с никелем Ренея (944 мг, 16.1 ммоль) и гидрировали дополнительные 24 ч при нормальном давлении (1 атм). 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 3): R_t = 1.70 мин; MS (ESIpos): m/z = 284 $[M+H]^+$

Пример 26A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (*рацемат)*

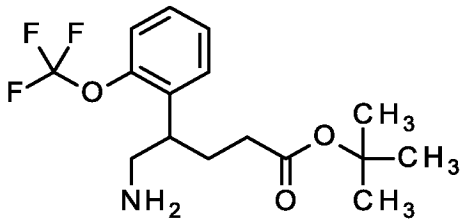


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-[2-(трифторметил)фенил]бутаноата (18.6 г, 59.5 ммоль, Пример 14A) в *трет*-бутаноле (200 мл) смешали с никелем Ренея (3.49 г, 59.5 ммоль) и гидрировали 24 ч при нормальном давлении (1 атм). После этого катализатор отфильтровали через силикагель и дважды дополнительно 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 27A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат (р*ацемат)*

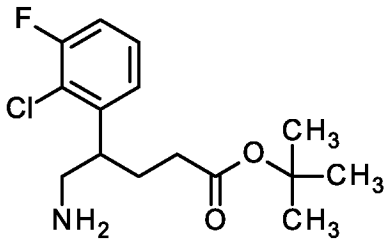


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-[2-(трифторметокси)фенил]бутаноата (3.13 г, 80% чистоты, 7.59 ммоль, Пример 15A) в трет-бутаноле (45 мл) смешали с никелем Ренея (446 мг, 7.59 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении (1 атм). Затем снова прибавили никель Ренея (446 мг, 7.59 ммоль), и смесь гидрировали дополнительные 24 ч при нормальном давлении (1 атм). 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 28A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлор-3-фторфенил)пентаноат (р*ацемат)*

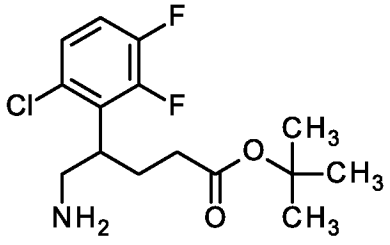


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлор-3-фторфенил)-4-цианбутаноата (4.32 г, 14.5 ммоль, Пример 16A) в трет-бутаноле (85 мл) смешали с никелем Ренея (852 мг, 14.5 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении (1 атм). Затем катализатор отфильтровали через кизельгур, дважды дополнительно 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 насыщенным водным раствором 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 2.43 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 29A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)пентаноат (*рацемат)*



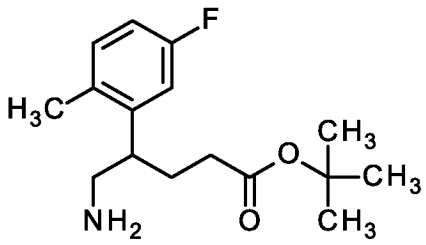
Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)-4-цианбутаноата (2.26 г, 83% чистоты, 5.95 ммоль, Пример 17A) в трет-бутаноле (35 мл) смешали с никелем Ренея (349 мг, 5.95 ммоль) и гидрировали на протяжении ночи при нормальном давлении (1 атм). Затем катализатор отфильтровали через кизельгур, 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). PH объединенных водных фаз

насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия установили до 8-9 и дважды экстрагировали 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 30A

(+/-)-*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 18A) в трет-бутаноле (100 мл) смешали с никелем Ренея (1.04 г, 17.7 ммоль) и гидрировали 24 ч при нормальном давлении (1 атм). Затем катализатор отфильтровали через кизельгур, 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 фаз насыщенным водным раствором 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 $[M+H]^+$

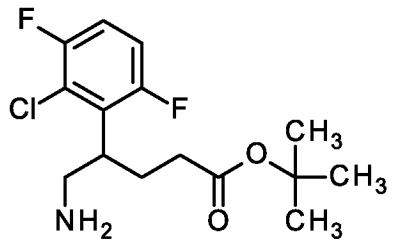
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.109 (0.34), 1.197 (0.07), 1.293 (0.03), 1.357 (16.00), 1.394 (0.15), 1.513 (0.24), 1.609 (0.11), 1.621 (0.11), 1.638 (0.25), 1.648 (0.17), 1.663 (0.22), 1.681 (0.14), 1.709 (0.06), 1.927 (0.05), 1.943 (0.10), 1.950 (0.13), 1.964 (0.28), 1.986 (1.50), 1.995 (1.06), 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 31A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (р*ацемат)*

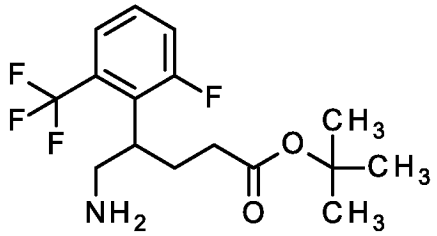


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)-4-цианбутаноата (4.10 г, 13.0 ммоль, Пример 19A) в *трет*-бутаноле (75 мл) смешали с никелем Ренея (762 мг, 13.0 ммоль) и гидрировали 24 ч при нормальном давлении (1 атм). Затем катализатор отфильтровали через кизельгур, дважды дополнительно промыли *трет*-бутанолом (15 мл), и маточный раствор сконцентрировали. Остаток адсорбировали в этилацетате (80 мл), и раствор последовательно экстрагировали 1 М соляной кислоты и водой (соответственно 80 мл). PH объединенных водных фаз насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия установили до 8-9 и дважды экстрагировали 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 32A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат (р*ацемат)*



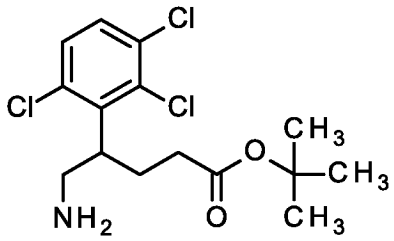
Раствор (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]бутаноата (4.52 г, 13.6 ммоль, Пример 20A) в трет-бутаноле (100 мл) и метаноле (15 мл) смешали с никелем Ренея (801 мг, 13.6 ммоль), и смесь гидрировали на протяжении ночи при перемешивании при нормальном давлении (1 атм). Реакционную смесь еще один раз смешали с никелем Ренея (2 г, 34.0 ммоль) и 40 ч при нормальном давлении (1 атм) сильно перемешивали с водородом. Затем катализатор отфильтровали через кизельгур, трижды дополнительно промыли метанолом (по 30 мл), и фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток адсорбировали в 200 мЛ этилацетата. Эти органические фазы дважды экстрагировали 200 мЛ 1 М соляной кислоты. Объединенные водные фазы путем 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 33A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



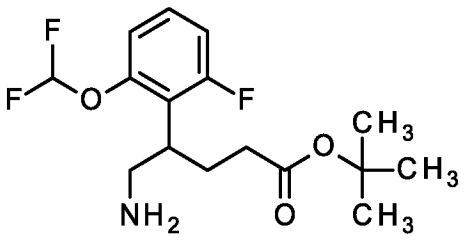
Раствор (+/-)-*трет-бутил*-4-циан-4-(2,3,6-трихлорфенил)бутаноата (10.2 г, 95% чистоты, 27.9 ммоль, Пример 21A) в трет-бутаноле (210 мл) и метаноле (9.1 мл) смешали с никелем Ренея (1.64 г, 27.9 ммоль), и смесь гидрировали на протяжении ночи при перемешивании при нормальном давлении (1 атм). Добавили дополнительное количество никеля Ренея (2.0 г, 34.0 ммоль), и смесь гидрировали три дня при перемешивании при нормальном давлении (1 атм). Затем катализатор отфильтровали через кизельгур, трижды дополнительно промыли метанолом (соответственно 30 мл), и фильтрат сконцентрировали. Остаток адсорбировали в этилацетате (400 мл). Эти органические фазы дважды экстрагировали 1 М соляной кислоты (300 мл). Объединенные водные фазы путем 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 34A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]пентаноат (*рацемат)*

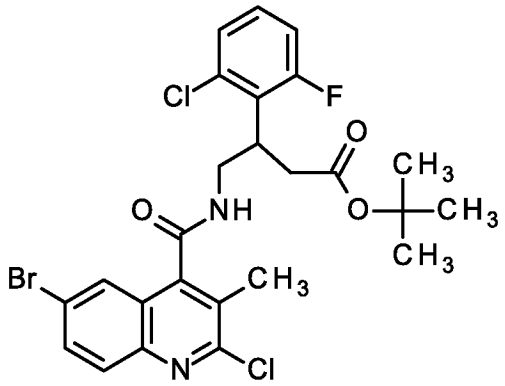


Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]бутаноата (7.07 г, 74% чистоты, 16.0 ммоль, Пример 22A) в трет-бутаноле (97 мл) смешали с никелем Ренея (937 мг, 16.0 ммоль) и гидрировали три дня при нормальном давлении (1 атм). Затем катализатор отфильтровали через кизельгур и дважды 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 35A

(+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-4-амино-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутаноата (541 мг, 1.88 ммоль, Пример 23A) в дихлорметане (10 мл) при КТ добавили DIPEA (820 мкл, 4.7 ммоль). Затем прибавили суспензию из 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорида (500 мг, 1.57 ммоль, Пример 3A) в дихлорметане (5 мл), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем смесь смешали с дихлорметаном и водой (соответственно 30 мл) и встряхнули. После разделения фаз 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-градиент 93:7 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 804 мг (96% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

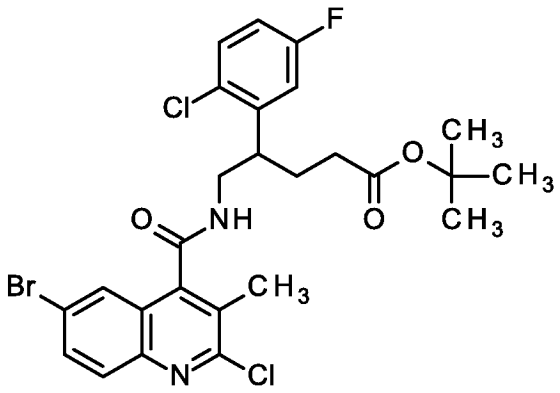
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.30 мин; MS (ESIpos): m/z = 569/571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.241 (16.00), 1.397 (0.24), 2.250 (0.33), 2.755 (0.40), 2.770 (0.37), 3.730 (0.13), 4.051 (0.16), 7.206 (0.19), 7.219 (0.23), 7.246 (0.21), 7.340 (0.65), 7.882 (0.19), 7.905 (1.60), 7.934 (0.13), 8.968 (0.22), 8.983 (0.44), 8.998 (0.22).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.98 (t, 1H), 7.97-7.86 (m, 2H), 7.86-7.43 (br., 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 1H), 4.16-3.92 (m, 1H), 3.91-3.55 (m, 2H), 2.85-2.62 (m, 2H), 2.25 (br. s, 3H), 1.24 (s, 9H).

Пример 36A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (2.73 г, 9.03 ммоль, Пример 24A) в дихлорметане (50 мл) при КТ добавили DIPEA (3.9 мл, 23 ммоль). Затем прибавили суспензию из 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорида (2.45 г, 98% чистоты, 7.53 ммоль, Пример 3A) в дихлорметане (35 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь перемешивали дополнительные 20 ч при 50 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с дихлорметаном и водой (соответственно 50 мл) и встряхнули. После разделения фаз 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 (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 6:4, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в

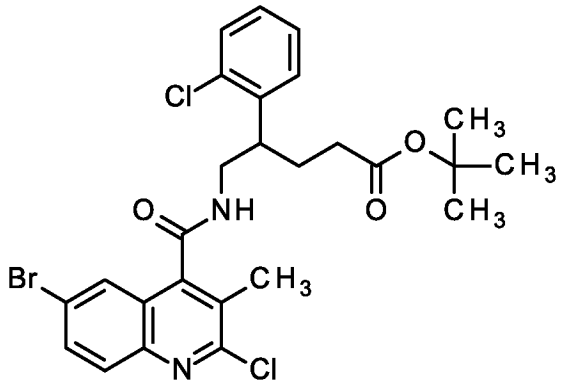
вакууме. Получили 1.49 г (98% чистоты, 33% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.58 мин; MS (ESIpos): m/z = 583/585 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.87 (t, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.65 (br. m, 1H, частично скрыт), 7.51 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 3.73 (br. s, 2H), 3.58 (br. s, 1H), 2.23 (br. s, 3H), 2.14-2.07 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 37A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



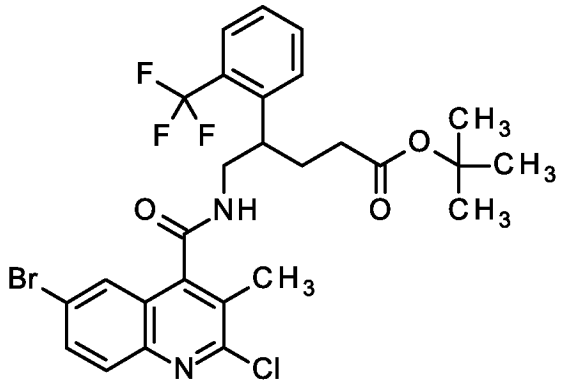
К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлорфенил)пентаноата (8.00 г, 80% чистоты, 22.6 ммоль, Пример 25A) в дихлорметане (200 мл) при КТ добавили DIPEA (9.8 мл, 56 ммоль). Затем прибавили суспензию из 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорида (5.99 г, 18.8 ммоль, Пример 3A) в дихлорметане (30 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь смешали с дихлорметаном и водой (соответственно 50 мл) и встряхнули. После разделения фаз 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 (340 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge, циклогексан/этилацетат-градиент 97:3 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали при получении двух фракций продукта, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.52 г (92% чистоты, 22% теор. вых., смотрите раздел Аналитика) первой партии указанного в заголовке соединения.

Вторую партию продукта хроматографии снова адсорбировали в дихлорметане и дополнительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат-градиент 97:3 → 7:3, Isolera One). Получили 1.35 г (88% чистоты, 11% теор. вых.) второй партии указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.54 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567 $[M+H]^+$

Пример 38A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (12.0 г, 82% чистоты, 30.9 ммоль, Пример 26A) в дихлорметане (250 мл) при КТ добавили DIPEA (13 мл, 77 ммоль). Затем прибавили суспензию из 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорида (8.22 г, 25.8 ммоль, Пример 3A) в дихлорметане (50 мл), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь смешали с водой (400 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз дихлорметаном (200 мл). 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 Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 97:3 → 75:25, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 11.7 г (100% чистоты, 76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 599/601 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.188 (0.07), 1.318 (0.14), 1.349 (16.00), 1.398 (0.94), 1.505 (0.07), 1.871 (0.13), 1.894 (0.17), 1.909 (0.20), 2.004 (0.25), 2.024 (0.50), 2.039 (0.49), 2.058 (0.33), 2.087 (0.27), 2.240 (0.18), 2.366 (0.11), 2.670 (0.06), 3.670 (0.14), 3.752 (0.17), 5.754 (0.11), 7.487 (0.36), 7.505 (0.24), 7.692 (0.19), 7.712 (0.44), 7.728 (0.81), 7.747 (0.98), 7.765 (0.28), 7.904 (2.33), 7.930 (0.08), 8.907 (0.34).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (7.0 г) растворили в изопропаноле (140 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 39A и 40A) [колонка: Daicel Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250 мм x 50 мм; поток: 175 мл/мин; ввод проб: 1.2 мл; элюент: 17% изопропанола / 83% диоксида углерода; продолжительность действия 15 мин, изократический, УФ-детектирование 210 нм, температура 38 °C]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 39A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 38A разделении энантиомеров получили 3.37 г (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -19.3°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 599/601 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.17), 0.007 (0.15), 1.029 (2.07), 1.044 (2.09), 1.187 (0.07), 1.310 (0.10), 1.317 (0.13), 1.348 (16.00), 1.503 (0.06), 1.871 (0.11), 1.894 (0.15), 1.908 (0.18), 1.918 (0.15), 1.941 (0.10), 1.963 (0.05), 1.984 (0.07), 2.003 (0.23), 2.023 (0.46), 2.038 (0.45), 2.057 (0.31), 2.080 (0.22), 2.087 (0.25), 2.100 (0.18), 2.117 (0.18), 2.130 (0.14), 2.151 (0.11), 2.239 (0.15), 2.365 (0.07), 2.669 (0.04), 3.669 (0.12), 3.751 (0.22), 3.762 (0.20), 3.766 (0.22), 3.777 (0.19), 3.782 (0.16), 3.792 (0.14), 4.323 (0.26), 4.334 (0.26), 7.467 (0.17), 7.485 (0.32), 7.503 (0.21), 7.691 (0.18), 7.710 (0.40), 7.727 (0.74), 7.745 (0.90), 7.764 (0.24), 7.881 (0.08), 7.902 (2.20), 7.929 (0.06), 8.907 (0.31).

Пример 40A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 38A разделении энантиомеров получили 3.32 г (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

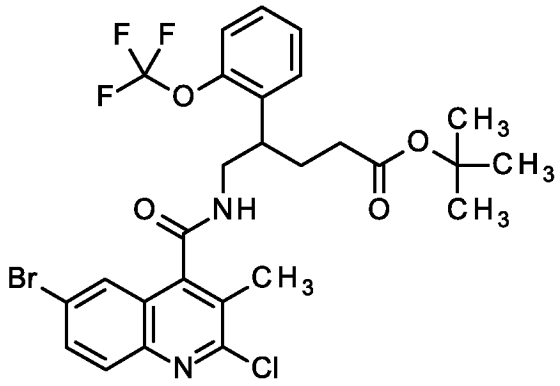
$[\alpha]_D^{20}$ = +18.0°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 599/601 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.029 (2.26), 1.044 (2.27), 1.187 (0.07), 1.317 (0.13), 1.347 (16.00), 1.503 (0.06), 1.870 (0.12), 1.894 (0.16), 1.908 (0.19), 1.941 (0.10), 2.003 (0.24), 2.023 (0.48), 2.038 (0.47), 2.057 (0.32), 2.086 (0.26), 2.117 (0.18), 2.222 (0.16), 2.365 (0.08), 2.669 (0.05), 3.669 (0.13), 3.751 (0.24), 3.762 (0.22), 3.766 (0.24), 3.777 (0.21), 3.792 (0.15), 4.323 (0.32), 4.333 (0.31), 7.466 (0.17), 7.484 (0.34), 7.503 (0.23), 7.691 (0.18), 7.710 (0.42), 7.727 (0.77), 7.745 (0.94), 7.764 (0.25), 7.881 (0.08), 7.902 (2.28), 7.929 (0.07), 8.906 (0.32).

Пример 41A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат (р*ацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (10.0 г, 78% чистоты, 23.4 ммоль, Пример 27A) в дихлорметане (250 мл) при КТ добавили DIPEA (10 мл, 58 ммоль). Затем прибавили суспензию из 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорид (6.21 г, 19.5 ммоль, Пример 3A) в дихлорметане (50 мл), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь смешали с водой (400 мл)

и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз дихлорметаном (200 мл). 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 Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 97:3 → 75:25, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 9.91 г (92% чистоты, 76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.63 мин; MS (ESIpos): m/z = 615/617 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.202 (0.07), 1.300 (0.34), 1.361 (16.00), 1.787 (0.09), 1.807 (0.20), 1.830 (0.19), 2.038 (0.28), 2.062 (0.92), 2.069 (1.14), 2.096 (0.23), 2.219 (0.18), 2.308 (0.23), 2.365 (0.08), 3.385 (0.19), 3.632 (0.13), 3.650 (0.24), 3.665 (0.31), 3.683 (0.28), 3.702 (0.29), 3.720 (0.24), 7.370 (0.40), 7.405 (0.64), 7.428 (0.48), 7.554 (0.40), 7.567 (0.37), 7.578 (0.29), 7.879 (0.11), 7.901 (1.98), 8.882 (0.34).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (5.26 г) адсорбировали в изопропаноле (120 мл). Затем отфильтровали, остаток на фильтре дополнительно промыли 12 мЛ изопропанола, и раствор разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ (сверхкритической жидкостной хроматографии) на хиральной фазе (смотрите Примеры 42A и 43A) [колонка: Daicel Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250 мм x 50 мм; поток: 175 мл/мин; ввод проб: 0.8 мл; элюент: 15% изопропанола / 85% диоксида углерода; продолжительность действия 14.5 мин, изократический, УФ-детектирование 210 нм, температура 40 °C]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 42A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 41A разделении энантиомеров получили 2.37 г (100% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +16.3°, 589 нм, c = 0.45 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.64 мин; MS (ESIpos): m/z = 615/617 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.029 (0.18), 1.044 (0.18), 1.201 (0.07), 1.300 (0.06), 1.317 (0.07), 1.325 (0.09), 1.361 (16.00), 1.517 (0.07), 1.788 (0.10), 1.807 (0.21), 1.830 (0.21), 1.877 (0.06), 2.038 (0.31), 2.063 (1.04), 2.069 (1.28), 2.096 (0.25), 2.223 (0.20), 2.365 (0.06), 2.669 (0.05), 3.384 (0.22), 3.617 (0.08), 3.632 (0.14), 3.650 (0.27), 3.665 (0.35), 3.683 (0.32), 3.702 (0.31), 3.720 (0.26), 3.735 (0.13), 3.754 (0.08), 7.370 (0.43), 7.405 (0.68), 7.422 (0.54), 7.428 (0.52), 7.554 (0.44), 7.567 (0.41), 7.577 (0.32), 7.879 (0.11), 7.901 (2.03), 7.928 (0.08), 8.882 (0.39).

Пример 43A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 41A разделении энантиомеров получили 2.40 г (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

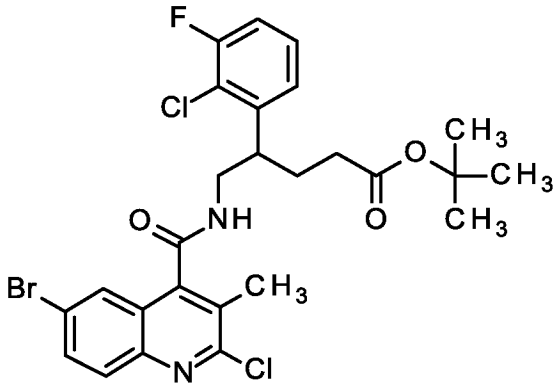
$[\alpha]_D^{20}$ = -15.9°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.63 мин; MS (ESIpos): m/z = 615/617 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.029 (0.50), 1.044 (0.50), 1.201 (0.07), 1.316 (0.07), 1.325 (0.09), 1.361 (16.00), 1.517 (0.06), 1.788 (0.09), 1.807 (0.20), 1.830 (0.20), 2.038 (0.28), 2.063 (0.96), 2.069 (1.20), 2.096 (0.22), 2.222 (0.17), 2.308 (0.19), 2.365 (0.06), 2.669 (0.05), 3.384 (0.20), 3.617 (0.08), 3.632 (0.13), 3.650 (0.25), 3.666 (0.32), 3.683 (0.29), 3.702 (0.29), 3.720 (0.24), 3.736 (0.12), 3.754 (0.08), 4.323 (0.07), 4.333 (0.07), 7.369 (0.40), 7.405 (0.64), 7.421 (0.50), 7.428 (0.50), 7.554 (0.40), 7.567 (0.37), 7.577 (0.31), 7.879 (0.11), 7.901 (1.97), 8.882 (0.36).

Пример 44A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3-фторфенил)пентаноат (*рацемат)*



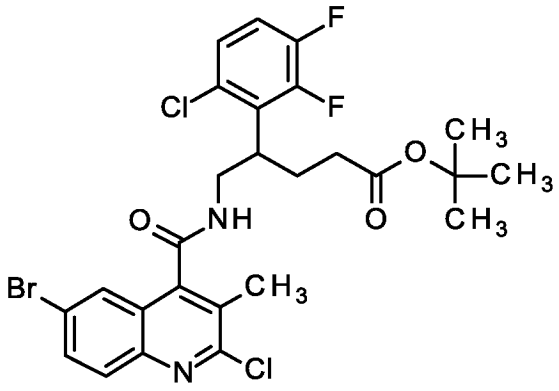
К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлор-3-фторфенил)пентаноата (1.40 г, 85% чистоты, 3.94 ммоль, Пример 28A) в дихлорметане (45 мл) при КТ добавили DIPEA (1.7 мл, 9.9 ммоль). Затем прибавили 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорид (1.07 г, 98% чистоты, 3.29 ммоль, Пример 3A), и смесь перемешивали 20 ч при КТ. Затем смесь смешали с водой и дихлорметаном (соответственно 150 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз дихлорметаном (150 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 Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 206 мг (100% чистоты, 11% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.32 мин; MS (ESIpos): m/z = 583/585 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.210 (0.08), 1.370 (16.00), 1.397 (2.57), 1.828 (0.24), 2.035 (0.25), 2.052 (0.26), 2.071 (0.32), 2.090 (1.00), 2.106 (1.01), 2.126 (0.40), 2.218 (0.37), 3.603 (0.25), 3.733 (0.32), 7.313 (0.33), 7.335 (0.25), 7.355 (0.33), 7.374 (0.52), 7.419 (0.29), 7.896 (2.22), 7.923 (0.14), 8.855 (0.29), 8.870 (0.52).

Пример 45A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)пентаноат (*рацемат)*



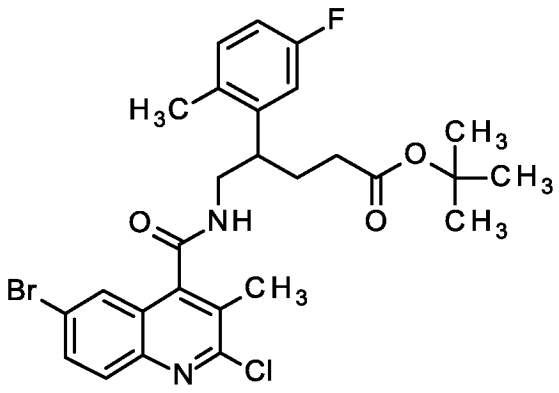
К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)пентаноата (400 мг, 96% чистоты, 1.20 ммоль, Пример 29A) в дихлорметане (12 мл) при КТ добавили DIPEA (520 мкл, 3.0 ммоль). Затем прибавили 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорид (326 мг, 98% чистоты, 1.00 ммоль, Пример 3A), и смесь перемешивали 20 ч при КТ. Затем смесь смешали с водой и дихлорметаном (соответственно 10 мл) и встряхнули. После разделения фаз 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 (25 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 156 мг (87% чистоты, 23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.34 мин; MS (ESIpos): m/z = 601/603 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.007 (0.31), 1.203 (0.08), 1.260 (0.09), 1.309 (0.11), 1.363 (16.00), 1.397 (2.44), 1.970 (0.12), 2.056 (0.23), 2.075 (0.22), 2.159 (0.48), 2.176 (0.70), 2.242 (1.02), 2.351 (0.88), 2.365 (0.11), 2.669 (0.08), 2.709 (0.08), 3.097 (0.10), 3.702 (0.26), 3.804 (0.30), 7.402 (0.45), 7.737 (0.19), 7.878 (0.19), 7.901 (1.91), 7.908 (1.10), 7.929 (0.48), 8.965 (0.37).

Пример 46A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(5-фтор-2-метилфенил)пентаноат (*рацемат)*



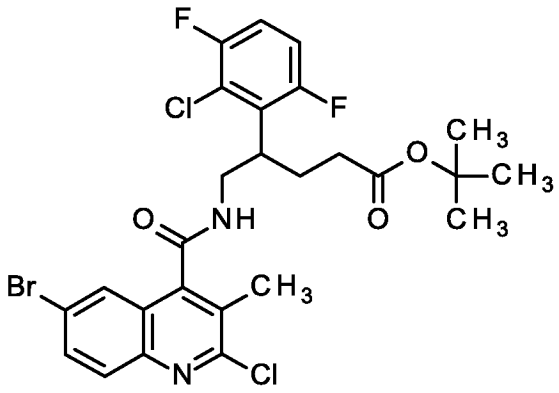
К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(5-фтор-2-метилфенил)пентаноата (1.40 г, 92% чистоты, 4.58 ммоль, Пример 30A) в дихлорметане (45 мл) при КТ добавили DIPEA (2.0 мл, 11 ммоль). Затем прибавили 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорид (1.25 г, 97 % чистоты, 3.81 ммоль, Пример 3A), и смесь перемешивали 20 ч при КТ. Затем смесь смешали с водой и дихлорметаном (соответственно 150 мл) и встряхнули. После разделения фаз 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 (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 538 мг (100% чистоты, 25% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.34 мин; MS (ESIpos): m/z = 563/565 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.007 (0.21), 1.211 (0.07), 1.300 (0.11), 1.332 (0.11), 1.372 (16.00), 1.397 (2.79), 1.755 (0.12), 1.789 (0.19), 1.812 (0.17), 1.969 (0.16), 1.982 (0.20), 1.999 (0.20), 2.019 (0.15), 2.032 (0.13), 2.067 (0.69), 2.084 (0.98), 2.103 (0.46), 2.283 (1.44), 3.504 (0.12), 3.517 (0.18), 3.537 (0.20), 3.551 (0.24), 3.565 (0.15), 3.706 (0.13), 3.724 (0.19), 3.744 (0.16), 3.758 (0.14), 6.957 (0.24), 7.156 (0.31), 7.162 (0.31), 7.183 (0.32), 7.206 (0.36), 7.221 (0.40), 7.242 (0.31), 7.876 (0.11), 7.898 (2.22), 7.925 (0.09), 8.851 (0.31).

Пример 47A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (*рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (9.53 г, 81% чистоты, 24.0 ммоль, Пример 31A) в дихлорметане (200 мл) при КТ добавили DIPEA (10 мл, 60 ммоль). Затем прибавили 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорид (6.38 г, 20.0 ммоль, Пример 3A), и смесь перемешивали 20 ч при КТ. Затем смесь смешали с водой и дихлорметаном (соответственно 150 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз дихлорметаном (150 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 Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 8.40 г (90% чистоты, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.54 мин; MS (ESIpos): m/z = 601/603 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.157 (0.23), 1.175 (0.45), 1.193 (0.24), 1.202 (0.08), 1.268 (0.07), 1.311 (0.35), 1.321 (0.40), 1.363 (16.00), 1.380 (0.76), 1.407 (0.25), 1.519 (0.07), 1.989 (0.95), 2.046 (0.21), 2.060 (0.26), 2.077 (0.24), 2.097 (0.18), 2.143 (0.58), 2.161 (0.76), 2.237 (0.60), 2.351 (0.07), 2.366 (0.05), 2.670 (0.04), 2.711 (0.03), 3.697 (0.24), 3.800 (0.28), 4.003 (0.08), 4.021 (0.21), 4.039 (0.21), 4.057 (0.08), 7.312 (0.25), 7.327 (0.19), 7.417 (0.21), 7.750 (0.05), 7.882 (0.18), 7.905 (2.10), 7.934 (0.14), 8.950 (0.24), 8.964 (0.43).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (4.8 г) растворили в ацетонитриле и посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе разделили на энатиомеры (смотрите Примеры 48A и 49A) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 20 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 30 °C; ввод проб: 30 мл; элюент: 20% изопропанола / 80% гептана; продолжительность действия 18 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток высушили в вакууме.

Пример 48A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 47A разделении энантиомеров получили 1.52 г (81% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +31.9°, 589 нм, c = 0.31 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.56 мин; MS (ESIpos): m/z = 601/603 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.151 (0.03), 1.009 (0.23), 1.029 (3.00), 1.044 (3.00), 1.105 (0.49), 1.108 (0.83), 1.120 (0.35), 1.139 (0.06), 1.201 (0.08), 1.267 (0.07), 1.309 (0.32), 1.362 (16.00), 1.406 (0.23), 1.518 (0.07), 1.595 (0.04), 1.681 (0.12), 1.979 (0.14), 2.045 (0.23), 2.059 (0.28), 2.075 (0.27), 2.096 (0.21), 2.142 (0.65), 2.160 (0.82), 2.236 (0.67), 2.350 (0.12), 2.417 (0.04), 2.669 (0.04), 3.533 (0.53), 3.696 (0.29), 3.741 (0.21), 3.756 (0.35), 3.772 (0.47), 3.787 (0.49), 3.802 (0.40), 7.311 (0.29), 7.326 (0.21), 7.417 (0.25), 7.748 (0.07), 7.881 (0.20), 7.904 (2.30), 7.928 (0.16), 8.963 (0.48).

Пример 49A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 47A разделении энантиомеров получили 1.46 г (82% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

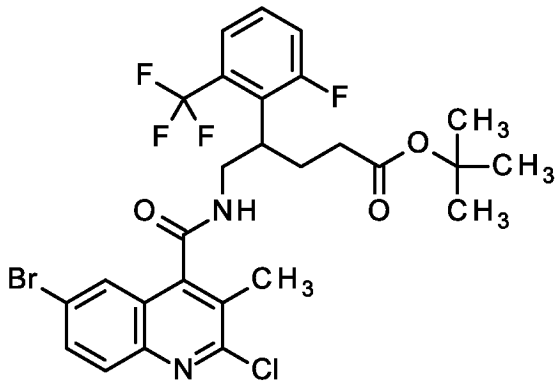
$[\alpha]_D^{20}$ = -32.3°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.56 мин; MS (ESIpos): m/z = 601/603 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.850 (0.05), 1.009 (0.34), 1.029 (2.07), 1.044 (2.03), 1.104 (0.77), 1.108 (1.13), 1.120 (0.64), 1.139 (0.11), 1.155 (0.06), 1.201 (0.08), 1.267 (0.10), 1.309 (0.37), 1.320 (0.47), 1.362 (16.00), 1.378 (0.57), 1.406 (0.24), 1.518 (0.07), 1.681 (0.09), 1.974 (0.16), 2.044 (0.25), 2.061 (0.32), 2.075 (0.30), 2.095 (0.24), 2.142 (0.72), 2.159 (0.86), 2.236 (0.75), 2.669 (0.05), 3.533 (0.56), 3.567 (0.54), 3.697 (0.34), 3.756 (0.32), 3.771 (0.43), 3.787 (0.47), 3.802 (0.41), 4.270 (0.05), 7.311 (0.32), 7.326 (0.22), 7.417 (0.28), 7.763 (0.07), 7.881 (0.28), 7.904 (2.52), 7.932 (0.15), 8.963 (0.51).

Пример 50A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат (*рацемат)*



К раствору (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (2.15 г, 92% чистоты, 5.91 ммоль, Пример 32A) и DIPEA (2.6 мл, 15 ммоль) в дихлорметане (57 мл) при КТ добавили раствор 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорида (1.57 г, 4.92 ммоль, Пример 3A) в небольшом количестве дихлорметана. Смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Для переработки добавили воду и дихлорметан (соответственно 200 мл). Фазы разделили. Водную фазу еще раз экстрагировали дихлорметаном (200 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток растворили в небольшом количестве циклогексана и этилацетата и очистили посредством колоночной хроматогоафии (Biotage, 100 г силикагеля, Snap-Cartridge Ultra, элюент циклогексан / этилацетат 8:2). Полученную фракцию продукта

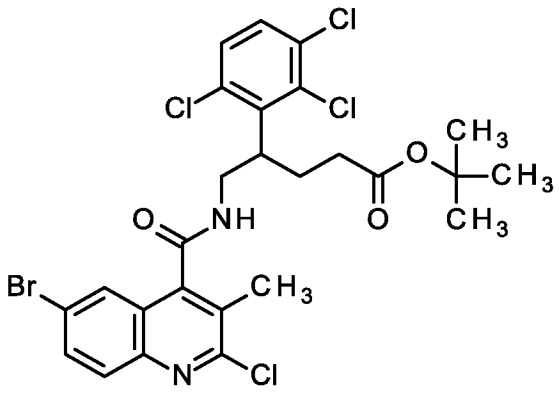
сконцентрировали в вакууме, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.20 г (97% чистоты, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.57 мин; MS (ESIpos): m/z = 617 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.96 (t, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H) 7.87-7.25 (m, 4H), 3.93 (br. s, 1H), 3.73 (br. s, 1H), 3.34-3.24 (1H, скрытый), 2.45-1.99 (m, 7H), 1.34 (s, 9H).

Пример 51A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



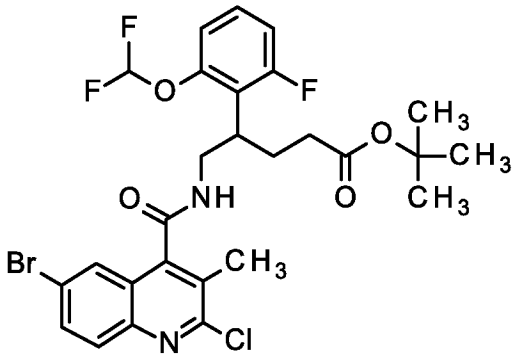
К раствору (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (1.84 г, 89% чистоты, 4.64 ммоль, Пример 33A) и DIPEA (2.0 мл, 12 ммоль) в дихлорметане (45 мл) при КТ добавили раствор 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорида (1.23 г, 3.87 ммоль, Пример 3A) в небольшом количестве дихлорметана. Смесь перемешивали 2 ч при КТ. Для переработки добавили воду и дихлорметан (соответственно 200 мл). Фазы разделили. Водную фазу еще раз экстрагировали дихлорметаном (200 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 13). Полученную фракцию продукта сконцентрировали в вакууме, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.03 г (93% чистоты, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.75 мин; Ионизация без обнаружения целевой массы

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.98-8.88 (m, 1H), 7.97-7.34 (m, 5H), 4.22-3.95 (m, 2H), 3.95-3.79 (m, 1H), 2.35-1.99 (m, 7H), 1.37-1.34 (m, 9H).

Пример 52A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]пентаноат (*рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]пентаноата (5.51 г, 65% чистоты, 10.7 ммоль, Пример 34A) в дихлорметане (100 мл) при КТ добавили DIPEA (4.7 мл, 27 ммоль). Затем прибавили 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорид (2.85 г, 8.94 ммоль, Пример 3A), и смесь перемешивали 20 ч при КТ. Затем смесь смешали с водой и дихлорметаном (соответственно 150 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз дихлорметаном (150 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 Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 4.78 г (91% чистоты, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

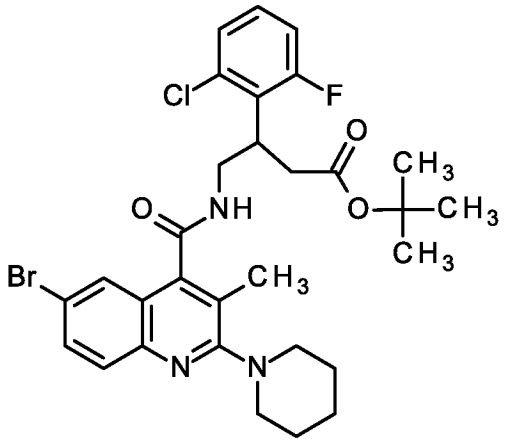
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.49 мин; MS (ESIpos): m/z = 615/617 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.158 (0.05), 1.175 (0.11), 1.199 (0.07), 1.292 (0.08), 1.308 (0.28), 1.320 (0.37), 1.337 (1.76), 1.360 (16.00), 1.372 (0.72), 1.394 (0.28), 1.516 (0.07), 1.957 (0.22), 1.989 (0.32), 1.998 (0.30), 2.011 (0.25), 2.031 (0.28), 2.047 (0.23), 2.067 (0.18), 2.086 (0.80), 2.103 (0.80), 2.120 (0.32), 2.224 (0.28), 2.343 (0.12),

2.635 (0.07), 2.672 (0.09), 2.848 (0.04), 3.522 (0.22), 3.741 (0.20), 3.797 (0.16), 4.021 (0.05), 4.039 (0.05), 6.965 (0.07), 6.985 (0.12), 7.028 (0.46), 7.048 (0.53), 7.069 (0.41), 7.097 (0.32), 7.120 (0.46), 7.144 (0.34), 7.161 (0.08), 7.179 (0.10), 7.253 (0.70), 7.288 (0.09), 7.305 (0.11), 7.323 (0.07), 7.364 (0.17), 7.385 (0.25), 7.402 (0.24), 7.436 (0.37), 7.751 (0.07), 7.878 (0.17), 7.901 (1.98), 7.930 (0.15), 8.918 (0.25), 8.933 (0.50), 8.948 (0.26).

Пример 53A

(+/-)-*трет*-бутил-4-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутаноата (300 мг, 526 мкмоль, Пример 35A) в 1-бутаноле (3.8 мл) добавили пиперидин (160 мкл, 1.6 ммоль), и смесь перемешивали 16 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой и этилацетатом (соответственно 50 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (25 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 6:4, Isolera One). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 9). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 184 мг (98% чистоты, 55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

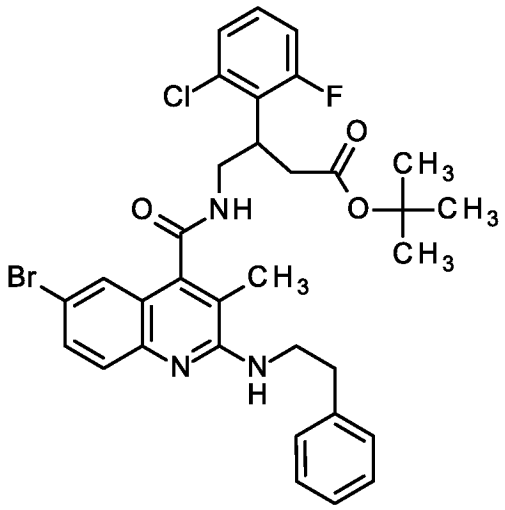
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.74 мин; MS (ESIpos): m/z = 618/620 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.236 (16.00), 1.613 (0.55), 1.678 (1.07), 2.169 (1.96), 2.758 (0.44), 2.772 (0.40), 3.161 (1.37), 3.704 (0.19), 4.052 (0.23), 7.213 (0.31), 7.239 (0.27), 7.326 (1.03), 7.333 (0.91), 7.354 (0.27), 7.647 (0.36), 7.669 (1.51), 7.678 (0.99), 7.683 (0.88), 7.705 (0.21), 8.825 (0.26), 8.840 (0.53), 8.855 (0.26).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.84 (t, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.50 (br. s, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 4.13-3.96 (m, 1H), 3.87-3.57 (m, 2H), 3.16 (br. s, 4H), 2.86-2.60 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.79-1.55 (m, 6H), 1.24 (s, 9H).

Пример 54A

(+/-)-*трет*-бутил-4-[({6-бром-3-метил-2-[(2-фенилэтил)амино]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-4-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутаноата (300 мг, 526 мкмоль, Пример 35A) в 1-бутаноле (3.8 мл) добавили 2-фенилэтанамин (200 мкл, 1.6 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 100 °C. Затем смесь дополнительные перемешивали 24 ч при 130 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой и этилацетатом (соответственно 50 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (25 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/ этилацетат-градиент 93:7 → 6:4, Isolera One). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 9). Объединенные целевые

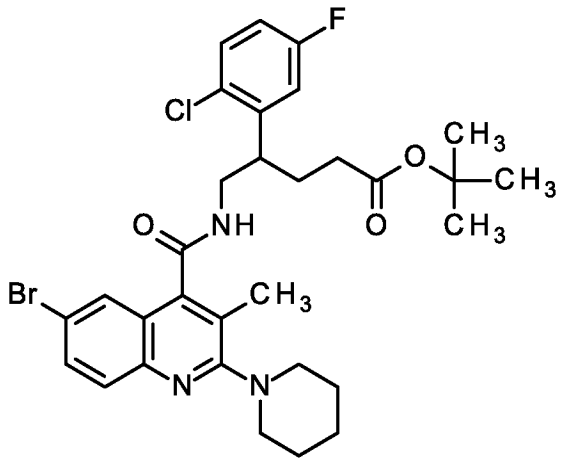
фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 162 мг (98% чистоты, 46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.41 мин; MS (ESIpos): m/z = 654/656 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.88 (br. s, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.41-7.15 (m, 11H), 4.04 (br. s, 1H), 3.90-3.62 (m, 4H), 2.97 (br. t, 2H), 2.82-2.66 (m, 2H), 2.10-1.88 (m, 3H), 1.24 (s, 9H).

Пример 55A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (1.10 г, 1.88 ммоль, Пример 36A) в 1-бутаноле (14 мл) добавили пиперидин (560 мкл, 5.6 ммоль), и смесь перемешивали три дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой и этилацетатом (соответственно 50 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (50 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-градиент 93:7 → 6:4, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 676 мг (98% чистоты, 56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.83 мин; MS (ESIpos): m/z = 632/634 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.72 (t, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.47 (br. s, 1H, частично скрыт), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.17-1.94 (m, 6H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.72-1.55 (m, 6H), 1.37 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (675 мг) растворили в этаноле (7 мл) и посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе разделили на энатиомеры (смотрите Примеры 56A и 57A) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 40 мл/мин; ввод проб: 0.1 мл; элюент: 20% этанол / 80% гептана; продолжительность действия 10 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 56A

(-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 55A разделении энантиомеров получили 237 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -12.8°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.83 мин; MS (ESIpos): m/z = 632/634 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.72 (t, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.47 (br. s, 1H, частично скрыт), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 4H), 2.16-1.97 (m, 6H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.72-1.55 (m, 6H), 1.37 (s, 9H).

Пример 57A

(+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 55A разделении энантиомеров получили 207 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

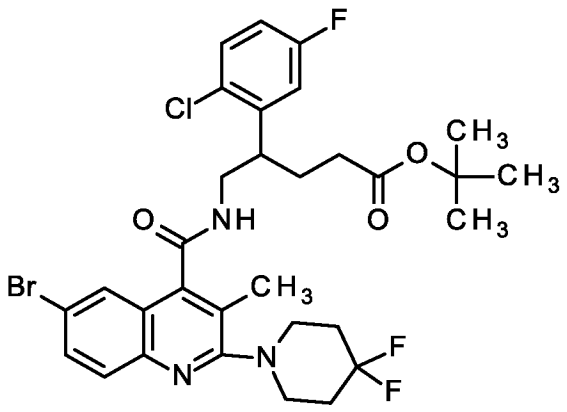
$[\alpha]_D^{20}$ = +13.1°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.83 мин; MS (ESIpos): m/z = 632/634 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.72 (t, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.47 (br. s, 1H, частично скрыт), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.16-1.96 (m, 6H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 6H), 1.37 (s, 9H).

Пример 58A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (*рацемат)*

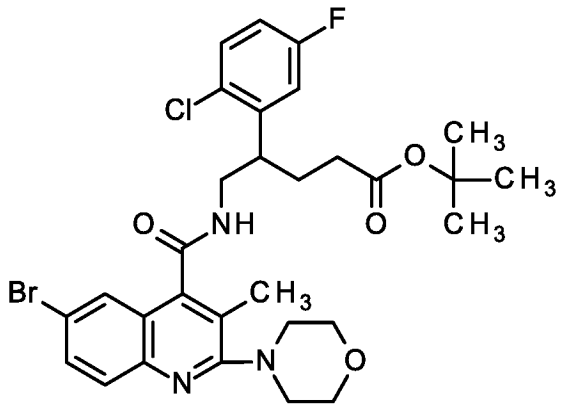


К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (135 мг, 231 мкмоль, Пример 36A) в 1-бутаноле (1.7 мл) добавили 4,4-дифторпиперидин (84 мг, 693 мкмоль), и смесь перемешивали четыре дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой и этилацетатом (соответственно 20 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (25 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 5:5, Isolera One). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 9). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 19 мг (72% чистоты, 9% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.72 мин; MS (ESIpos): m/z = 668/670 $[M+H]^+$

Пример 59A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(морфолин-4-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (135 мг, 231 мкмоль, Пример 36A) в 1-бутаноле (1.7 мл) добавили морфолин (60 мкл, 690 мкмоль), и смесь перемешивали четыре дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой и этилацетатом (соответственно 20 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и предварительно очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (25 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge KP-Sil, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 6:4, Isolera One). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 9). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 61 мг (98% чистоты, 41% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.55 мин; MS (ESIpos): m/z = 634/636 $[M+H]^+$

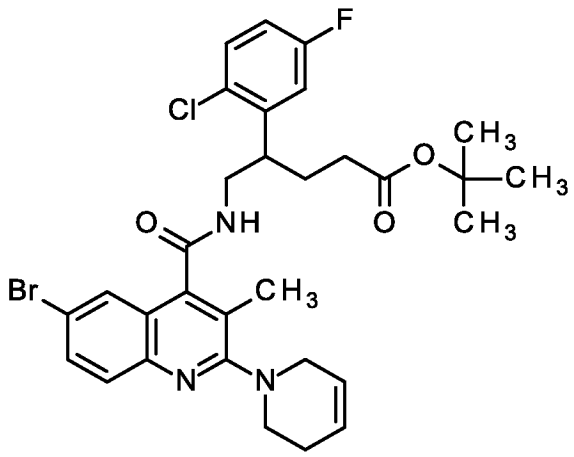
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.21), 0.007 (0.19), 1.211 (0.06), 1.296 (0.07), 1.328 (0.09), 1.371 (16.00), 1.527 (0.06), 1.773 (0.12), 1.790 (0.14), 1.808 (0.16), 1.829 (0.13), 1.999 (0.14), 2.011 (0.18), 2.029 (0.18), 2.050 (0.15), 2.063 (0.12), 2.085 (0.65), 2.102 (0.88), 2.122 (0.35), 2.147 (1.79), 2.327 (0.04), 2.365 (0.04), 2.669 (0.04), 2.709 (0.04), 3.172 (1.20), 3.177 (1.21), 3.185 (0.93), 3.587 (0.21), 3.692 (0.46), 3.753 (1.33), 3.764 (1.83), 3.775 (1.35), 3.838 (0.55), 7.115 (0.13), 7.123 (0.15), 7.137 (0.24),

7.143 (0.26), 7.157 (0.15), 7.165 (0.15), 7.395 (0.34), 7.402 (0.35), 7.420 (0.36), 7.428 (0.34), 7.483 (0.48), 7.496 (0.50), 7.505 (0.47), 7.518 (0.43), 7.661 (0.18), 7.683 (1.46), 7.691 (0.90), 7.708 (0.11), 7.713 (0.13), 8.731 (0.20), 8.746 (0.40), 8.760 (0.19).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.75 (t, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (br. s, 1H, скрытый), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.80-3.65 (m, 6H, частично скрыт), 3.59 (br. s, 1H), 3.25-3.12 (m, 4H), 2.20-1.95 (m, 6H), 1.87-1.73 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 60A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (100 мг, 171 мкмоль, Пример 36A) в 1-бутаноле (1.2 мл) добавили 1,2,3,6-тетрагидропиридин (43 мг, 513 мкмоль), и смесь перемешивали три дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 18). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 50 мг (98% чистоты, 45 % теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.73 мин; MS (ESIpos): m/z = 630/632 $[M+H]^+$

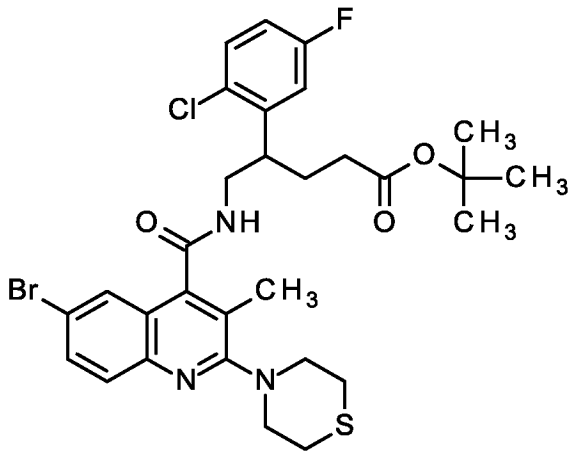
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.07), -0.009 (0.56), 0.007 (0.62), 0.146 (0.07), 1.213 (0.06), 1.297 (0.06), 1.331 (0.09), 1.373 (16.00), 1.529 (0.07), 1.780 (0.12), 1.814 (0.18), 1.836 (0.14), 2.007 (0.15), 2.019 (0.18), 2.037 (0.18), 2.057 (0.17),

2.070 (0.16), 2.086 (0.71), 2.103 (0.93), 2.124 (0.46), 2.140 (2.18), 2.302 (0.44), 2.365 (0.07), 2.669 (0.07), 2.709 (0.06), 3.274 (0.31), 3.587 (0.19), 3.689 (0.35), 3.795 (0.79), 5.817 (0.15), 5.843 (0.49), 5.863 (0.45), 5.888 (0.14), 7.123 (0.16), 7.144 (0.28), 7.158 (0.16), 7.165 (0.16), 7.397 (0.35), 7.404 (0.37), 7.422 (0.38), 7.429 (0.37), 7.482 (0.48), 7.496 (0.48), 7.504 (0.45), 7.517 (0.41), 7.619 (0.38), 7.641 (1.32), 7.654 (0.81), 7.659 (0.75), 7.677 (0.22), 7.682 (0.24), 8.720 (0.21), 8.734 (0.41), 8.748 (0.20).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.73 (t, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.47 (br. s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 5.91-5.79 (m, 2H), 3.80 (br. s, 2H), 3.69 (br. s, 2H), 3.59 (br. s, 1H), 3.27 (br. s, 2H, частично скрыт), 2.30 (br. s, 2H), 2.18-1.97 (m, 6H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 61A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(тиоморфолин-4-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (100 мг, 171 мкмоль, Пример 36A) в 1-бутаноле (1.2 мл) добавили тиоморфолин (53 мг, 513 мкмоль), и смесь перемешивали 18 ч при 100 °C. Затем снова прибавили тиоморфолин (53 мг, 513 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные четыре дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 18). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 55 мг (98% чистоты, 48% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

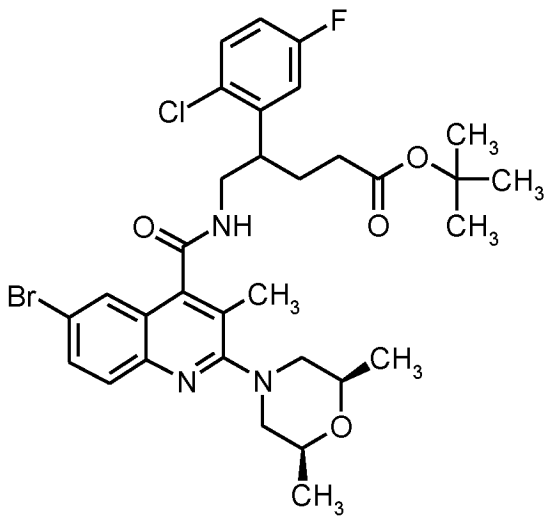
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.69 мин; MS (ESIpos): m/z = 650/652 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.07), -0.009 (0.65), 0.007 (0.57), 0.145 (0.08), 1.212 (0.06), 1.298 (0.07), 1.329 (0.09), 1.372 (16.00), 1.528 (0.07), 1.775 (0.12), 1.809 (0.18), 1.830 (0.15), 2.000 (0.15), 2.013 (0.19), 2.030 (0.19), 2.051 (0.16), 2.064 (0.14), 2.084 (0.71), 2.101 (0.99), 2.128 (2.24), 2.327 (0.06), 2.365 (0.05), 2.669 (0.07), 2.709 (0.06), 2.785 (1.20), 2.797 (1.13), 3.424 (1.18), 3.583 (0.20), 3.687 (0.35), 7.124 (0.16), 7.144 (0.28), 7.165 (0.17), 7.395 (0.35), 7.402 (0.36), 7.420 (0.37), 7.427 (0.36), 7.482 (0.49), 7.495 (0.51), 7.504 (0.48), 7.517 (0.44), 7.656 (0.22), 7.678 (1.47), 7.683 (1.07), 7.688 (0.88), 7.706 (0.15), 7.710 (0.17), 8.714 (0.22), 8.728 (0.43), 8.742 (0.21).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.73 (t, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (br. s, 1H, частично скрыт), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.69 (br. s, 2H), 3.58 (br. s, 1H), 3.46-3.39 (m, 4H), 2.82-2.75 (m, 4H), 2.17-1.97 (m, 6H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 62A

(+/-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[*цис*-2,6-диметилморфолин-4-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (100 мг, 171 мкмоль, Пример 36A) в 1-бутаноле (1.2 мл) добавили *цис*-2,6-диметилморфолин (59 мг, 513 мкмоль), и смесь перемешивали три дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 18). Объединенные целевые фракции

сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 70 мг (98% чистоты, 60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

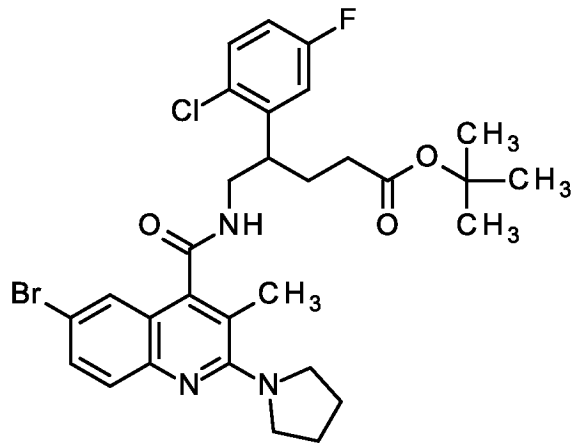
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.71 мин; MS (ESIpos): m/z = 662/664 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.06), 0.007 (0.42), 0.146 (0.06), 1.133 (3.52), 1.148 (3.54), 1.212 (0.07), 1.299 (0.08), 1.330 (0.09), 1.372 (16.00), 1.528 (0.07), 1.813 (0.18), 2.017 (0.18), 2.035 (0.17), 2.055 (0.15), 2.067 (0.15), 2.085 (0.69), 2.101 (0.90), 2.121 (0.34), 2.156 (2.32), 2.327 (0.08), 2.366 (0.07), 2.669 (0.09), 2.709 (0.08), 3.431 (0.58), 3.461 (0.54), 3.581 (0.19), 3.685 (0.31), 3.777 (0.41), 7.124 (0.16), 7.145 (0.28), 7.159 (0.16), 7.393 (0.35), 7.400 (0.35), 7.418 (0.36), 7.425 (0.35), 7.483 (0.49), 7.496 (0.50), 7.505 (0.46), 7.518 (0.42), 7.655 (0.08), 7.676 (2.30), 8.707 (0.22), 8.721 (0.42).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.72 (t, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (br. s, 1H, частично скрыт), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.84-3.73 (m, 2H), 3.69 (br. s, 2H), 3.58 (br. s, 1H), 3.45 (br. d, 2H), 2.54-2.48 (скрытый, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13-1.96 (m, 3H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

Пример 63A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (100 мг, 171 мкмоль, Пример 36A) в 1-бутаноле (1.2 мл) добавили пирролидин (43 мкл, 510 мкмоль), и смесь перемешивали три дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством

препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 63 мг (98% чистоты, 58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

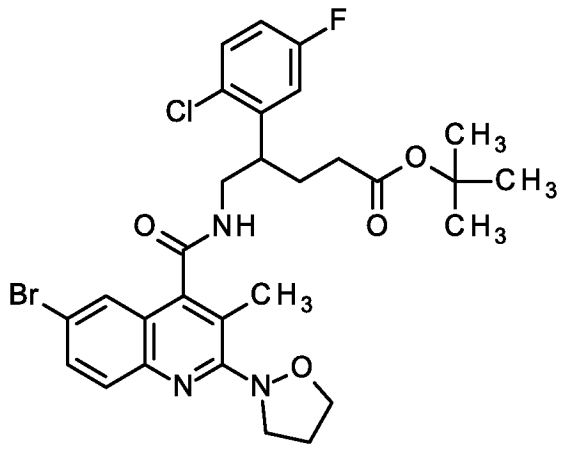
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 618/620 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.06), -0.008 (0.54), 0.007 (0.50), 0.146 (0.06), 1.211 (0.06), 1.299 (0.08), 1.332 (0.11), 1.343 (0.12), 1.371 (16.00), 1.527 (0.07), 1.775 (0.13), 1.791 (0.16), 1.809 (0.20), 1.831 (0.21), 1.870 (1.32), 1.999 (0.16), 2.012 (0.20), 2.030 (0.20), 2.050 (0.18), 2.083 (0.71), 2.100 (0.91), 2.120 (0.36), 2.155 (1.44), 2.327 (0.05), 2.366 (0.05), 2.669 (0.06), 2.709 (0.06), 3.567 (1.08), 3.670 (0.36), 7.118 (0.15), 7.138 (0.27), 7.152 (0.16), 7.385 (0.41), 7.392 (0.43), 7.410 (0.41), 7.418 (0.40), 7.466 (0.74), 7.474 (0.45), 7.488 (1.61), 7.496 (0.45), 7.510 (0.39), 7.544 (0.66), 7.549 (0.62), 7.566 (0.39), 7.572 (0.38), 8.674 (0.39).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.67 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.37 (br. s, 1H, скрытый), 7.14 (td, 1H), 3.67 (br. s, 2H), 3.57 (br. s, 5H), 2.20-1.96 (m, 6H), 1.91-1.74 (m, 5H).

Пример 64A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(1,2-оксазолидин-2-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (100 мг, 171 мкмоль, Пример 36A) в 1-бутаноле (1.2 мл) добавили 1,2-оксазолидин (37.5 мг, 513 мкмоль), и смесь перемешивали три дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством

препаративной ВЭЖХ (Метод 23). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 35 мг (98% чистоты, 32% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

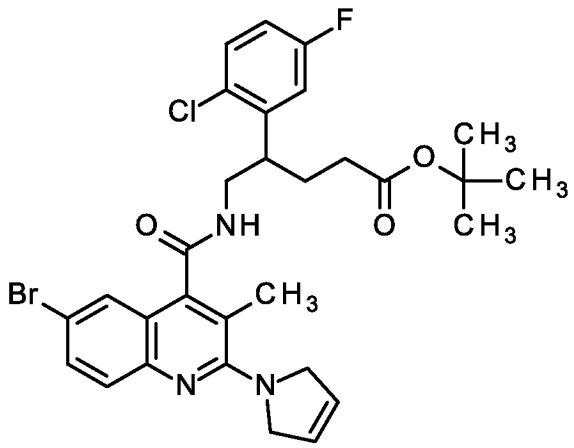
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.57 мин; MS (ESIpos): m/z = 620/622 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.04), -0.009 (0.31), 0.145 (0.04), 1.212 (0.06), 1.288 (0.06), 1.324 (0.09), 1.373 (16.00), 1.529 (0.07), 1.757 (0.05), 1.775 (0.13), 1.792 (0.16), 1.810 (0.19), 1.831 (0.15), 2.000 (0.16), 2.013 (0.20), 2.031 (0.20), 2.051 (0.18), 2.062 (0.13), 2.087 (0.71), 2.104 (0.92), 2.122 (0.32), 2.210 (1.47), 2.239 (0.64), 2.257 (0.85), 2.275 (0.62), 2.293 (0.19), 2.331 (0.05), 2.365 (0.04), 2.669 (0.04), 2.709 (0.04), 3.590 (0.20), 3.686 (0.39), 3.700 (0.53), 3.773 (0.37), 3.819 (0.64), 3.837 (1.08), 3.856 (0.58), 7.124 (0.15), 7.145 (0.27), 7.159 (0.16), 7.394 (0.36), 7.401 (0.36), 7.419 (0.36), 7.426 (0.35), 7.486 (0.43), 7.499 (0.46), 7.508 (0.45), 7.521 (0.43), 7.709 (0.11), 7.731 (2.33), 7.757 (0.09), 8.772 (0.22), 8.787 (0.42), 8.800 (0.21).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.79 (t, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.53 (br. s, 1H, скрытый), 7.50 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.77 (br. s, 2H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.65-3.54 (m, 1H), 2.31-2.17 (m, 5H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 65A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (100 мг, 171 мкмоль, Пример 36A) в 1-бутаноле (1.2 мл) добавили 2,5-дигидро-1*H*-пиррол (36 мг, 513

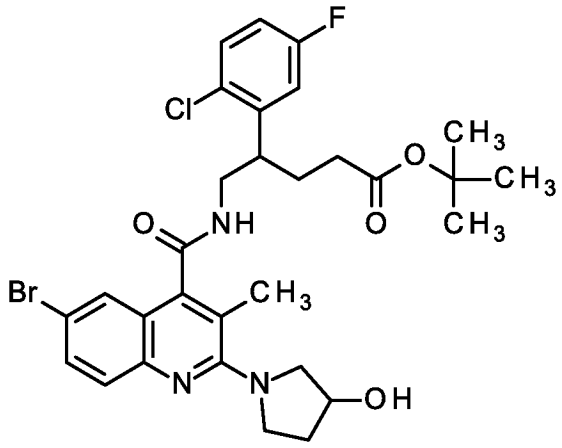
мкмоль), и смесь перемешивали три дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 23). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 32 мг (81 % чистоты, 25% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.55 мин; MS (ESIpos): m/z = 616/618 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8.69 (t, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.36 (breit, скрытый, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.53 (br. s, 4H), 3.77-3.52 (m, 3H), 2.25 (br. s, 3H), 2.14-1.95 (m, 3H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 66A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-гидроксипирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат *(смесь диастереоизомеров)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (100 мг, 171 мкмоль, Пример 36A) в 1-бутаноле (1.2 мл) добавили (+/-)-пирролидин-3-ол (45 мг, 513 мкмоль), и смесь перемешивали три дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 60 мг (98% чистоты, 54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

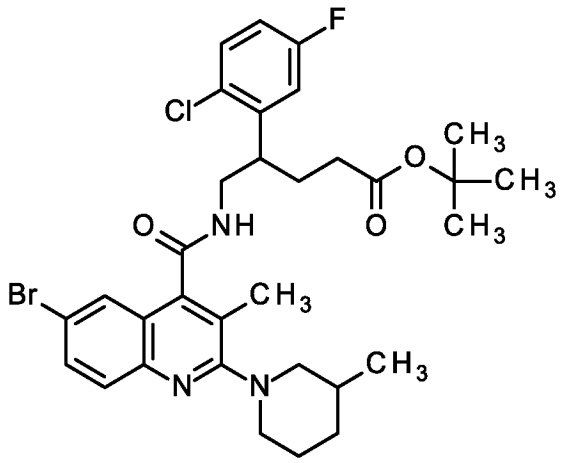
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 634/636 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.82), 0.008 (0.78), 1.371 (16.00), 1.832 (0.42), 2.084 (0.90), 2.101 (1.17), 2.122 (0.54), 2.146 (1.73), 3.669 (0.41), 4.331 (0.42), 4.897 (0.43), 4.905 (0.74), 4.912 (0.46), 7.390 (0.51), 7.416 (0.50), 7.466 (0.85), 7.478 (0.44), 7.488 (1.75), 7.497 (0.43), 7.500 (0.41), 7.545 (0.70), 7.548 (0.65), 7.567 (0.41), 8.696 (0.44).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.70 (br. t, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.36 (br. s, частично скрыт, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.33 (br. s, 1H), 3.90-3.46 (m, 7H), 2.19-1.72 (m, 9H), 1.37 (s, 9H).

Пример 67A

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (с*месь диастереоизомеров)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (100 мг, 171 мкмоль, Пример 36A) в 1-бутаноле (1.2 мл) добавили (+/-)-3-метилпиперидин (51 мг, 513 мкмоль), и смесь перемешивали два дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 18). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 78 мг (98% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.89 мин; MS (ESIpos): m/z = 646/648 $[M+H]^+$

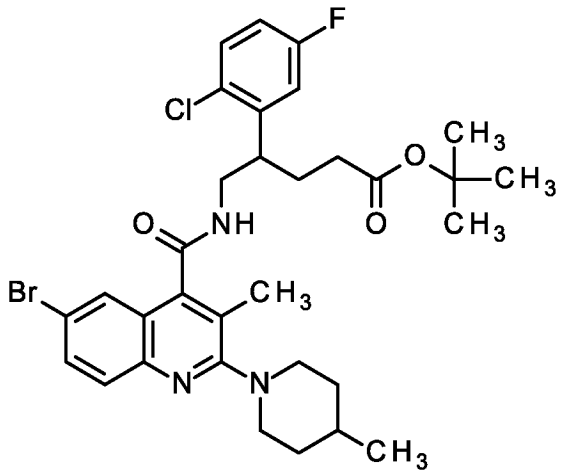
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.63), 0.919 (1.45), 0.936 (1.34), 1.373 (16.00), 1.794 (0.50), 2.084 (0.80), 2.101 (1.03), 2.132 (2.37), 3.459 (0.49), 3.678 (0.42),

7.483 (0.57), 7.496 (0.55), 7.505 (0.51), 7.518 (0.42), 7.648 (1.52), 7.656 (0.95), 8.717 (0.41).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.72 (t, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (br. s, частично скрыт, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.19-7.10 (m, 1H), 3.78-3.39 (m, 5H), 2.69 (br. d, 1H), 2.45-2.41 (скрытый, 1H), 2.18-1.94 (m, 6H), 1.86-1.58 (m, 5H), 1.37 (s, 9H), 1.17-1.01 (m, 1H), 0.93 (d, 3H).

Пример 68A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (100 мг, 171 мкмоль, Пример 36A) в 1-бутаноле (1.2 мл) добавили 4-метилпиперидин (51 мг, 513 мкмоль), и смесь перемешивали два дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 18). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 72 мг (98% чистоты, 64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.88 мин; MS (ESIpos): m/z = 646/648 $[M+H]^+$

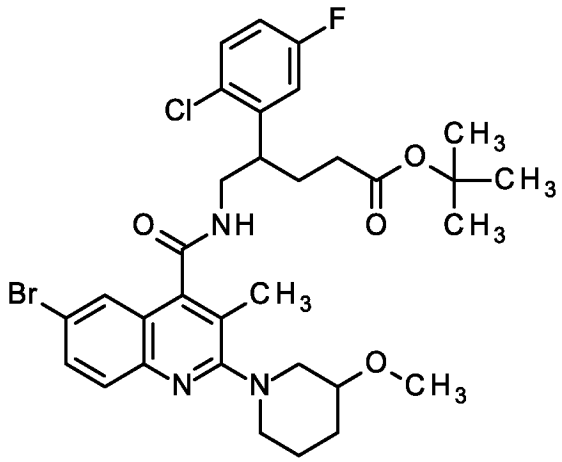
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.32), 0.007 (0.30), 0.865 (0.06), 0.964 (1.71), 0.980 (1.80), 1.212 (0.06), 1.285 (0.31), 1.314 (0.35), 1.372 (16.00), 1.562 (0.16), 1.717 (0.43), 1.747 (0.39), 1.774 (0.14), 1.809 (0.17), 1.829 (0.14), 2.001 (0.14), 2.014 (0.18), 2.031 (0.18), 2.051 (0.17), 2.065 (0.15), 2.084 (0.69), 2.100 (0.98), 2.119 (2.48),

2.327 (0.06), 2.365 (0.07), 2.669 (0.07), 2.709 (0.10), 2.756 (0.29), 2.777 (0.32), 2.805 (0.16), 3.508 (0.47), 3.540 (0.46), 3.580 (0.20), 3.683 (0.41), 7.123 (0.16), 7.144 (0.28), 7.157 (0.17), 7.165 (0.17), 7.391 (0.36), 7.398 (0.37), 7.416 (0.38), 7.424 (0.36), 7.481 (0.49), 7.495 (0.48), 7.503 (0.44), 7.517 (0.40), 7.618 (0.33), 7.640 (1.38), 7.650 (0.88), 7.655 (0.78), 7.673 (0.19), 7.678 (0.21), 8.704 (0.21), 8.719 (0.42), 8.733 (0.21).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.72 (t, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.47 (br. s, частично скрыт, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.52 (br. d, 2H), 2.83-2.70 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 6H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.73 (br. d, 2H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.36-1.22 (m, 2H), 0.97 (d, 3H).

Пример 69A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-метоксипиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (с*месь диастереоизомеров)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (100 мг, 171 мкмоль, Пример 36A) в 1-бутаноле (1.2 мл) добавили (+/-)-3-Метоксипиперидин (59.1 мг, 513 мкмоль), и смесь перемешивали два дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 18). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 68 мг (98% чистоты, 58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

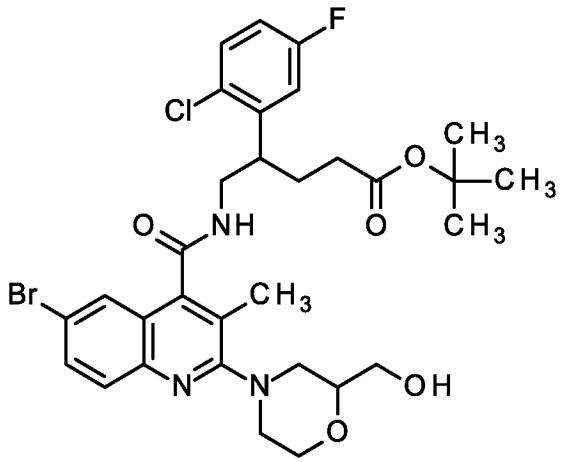
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.66 мин; MS (ESIpos): m/z = 662/664 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.007 (0.53), 1.233 (0.14), 1.373 (16.00), 1.573 (0.15), 1.794 (0.35), 2.035 (0.36), 2.085 (0.75), 2.102 (0.96), 2.133 (2.46), 2.731 (0.18), 2.840 (0.18), 3.301 (6.14), 3.425 (0.25), 3.585 (0.45), 3.614 (0.33), 3.687 (0.47), 7.122 (0.18), 7.143 (0.30), 7.156 (0.18), 7.395 (0.37), 7.402 (0.37), 7.420 (0.38), 7.428 (0.36), 7.479 (0.54), 7.493 (0.55), 7.502 (0.49), 7.515 (0.43), 7.635 (0.30), 7.657 (1.46), 7.664 (1.01), 7.669 (0.84), 7.691 (0.18), 8.721 (0.43).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.72 (t, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (br. s, частично скрыт, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.76-3.64 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.30 (s, частично скрыт, 3H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.18-1.95 (m, 7H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.46-1.32 (m, частично скрыт, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 70A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (с*месь диастереоизомеров)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (100 мг, 171 мкмоль, Пример 36A) в 1-бутаноле (1.2 мл) добавили (+/-)-Морфолин-2-илметанол (60 мг, 513 мкмоль), и смесь перемешивали два дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 23). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 35 мг (98% чистоты, 30% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

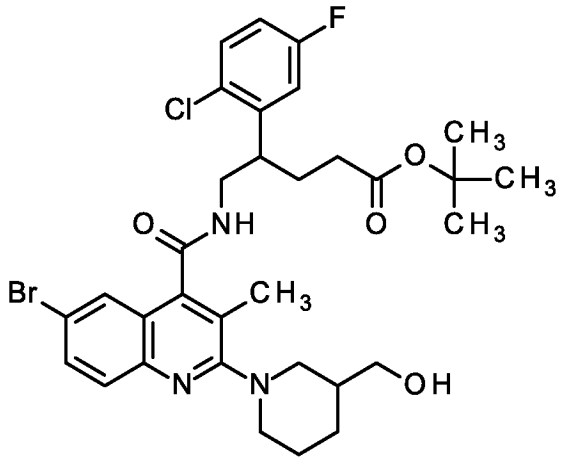
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 664/666 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.40), 0.007 (0.40), 1.213 (0.06), 1.329 (0.08), 1.372 (16.00), 1.529 (0.06), 1.776 (0.12), 1.810 (0.17), 1.832 (0.14), 2.000 (0.14), 2.013 (0.18), 2.031 (0.17), 2.051 (0.15), 2.086 (0.66), 2.103 (0.89), 2.123 (0.35), 2.153 (1.90), 2.327 (0.08), 2.366 (0.07), 2.669 (0.23), 2.692 (0.17), 2.710 (0.12), 2.898 (0.16), 3.380 (0.32), 3.417 (0.42), 3.481 (0.21), 3.494 (0.42), 3.508 (0.51), 3.522 (0.45), 3.535 (0.25), 3.549 (0.29), 3.618 (0.29), 3.680 (0.41), 3.708 (0.52), 3.737 (0.22), 3.908 (0.32), 3.935 (0.26), 4.748 (0.34), 4.762 (0.68), 4.776 (0.32), 7.123 (0.15), 7.144 (0.27), 7.158 (0.15), 7.396 (0.30), 7.403 (0.31), 7.421 (0.32), 7.428 (0.30), 7.482 (0.48), 7.496 (0.50), 7.504 (0.47), 7.517 (0.43), 7.661 (0.14), 7.683 (1.97), 7.689 (0.99), 7.711 (0.12), 8.749 (0.37).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.75 (t, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 4.76 (t, 1H), 3.92 (br d, 1H), 3.77-3.47 (m, 7H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 71A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноат (с*месь диастереоизомеров)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (100 мг, 171 мкмоль, Пример 36A) в 1-бутаноле (1.2 мл) добавили (+/-)-пиперидин-3-илметанол (59 мг, 513 мкмоль), и смесь перемешивали три дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 23). Объединенные целевые фракции

сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 63 мг (98% чистоты, 54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

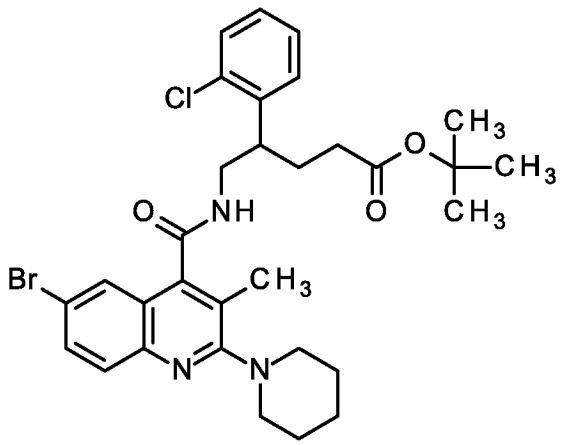
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.43 мин; MS (ESIpos): m/z = 662/664 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.154 (0.04), 0.142 (0.04), 1.118 (0.19), 1.141 (0.21), 1.209 (0.07), 1.295 (0.07), 1.326 (0.10), 1.369 (16.00), 1.525 (0.07), 1.640 (0.17), 1.747 (0.56), 1.773 (0.71), 1.807 (0.34), 1.999 (0.16), 2.011 (0.20), 2.029 (0.20), 2.049 (0.18), 2.062 (0.16), 2.081 (0.76), 2.098 (1.02), 2.128 (2.35), 2.323 (0.05), 2.362 (0.04), 2.665 (0.06), 2.721 (0.17), 2.741 (0.19), 3.356 (0.20), 3.368 (0.37), 3.381 (0.33), 3.394 (0.23), 3.407 (0.13), 3.438 (0.24), 3.468 (0.21), 3.585 (0.48), 3.613 (0.36), 3.680 (0.34), 4.505 (0.34), 4.517 (0.69), 4.530 (0.33), 7.118 (0.17), 7.139 (0.31), 7.153 (0.18), 7.160 (0.18), 7.388 (0.36), 7.395 (0.37), 7.413 (0.38), 7.421 (0.37), 7.477 (0.50), 7.490 (0.50), 7.499 (0.45), 7.513 (0.41), 7.623 (0.21), 7.645 (1.52), 7.654 (0.92), 7.676 (0.15), 8.728 (0.41).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.73 (t, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.47 (br. s, частично скрыт, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 4.52 (t, 1H), 3.75-3.53 (m, 4H), 3.46 (br. d, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, скрытый, 2H), 2.81-2.64 (m, 1H), 2.18-1.96 (m, 6H), 1.87-1.71 (m, 4H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.21-1.05 (m, 1H).

Пример 72A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)-карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (1.10 г, 1.94 ммоль, Пример 37A) в 1-бутаноле (14 мл) добавили пиперидин (580 мкл, 5.8 ммоль), и смесь перемешивали

три дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой и этилацетатом (соответственно 50 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (50 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-градиент 93:7 → 6:4, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 557 мг (84% чистоты, 39% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.82 мин; MS (ESIpos): m/z = 614/616 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.72 (t, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.49 (br., 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.73-3.53 (m, 3H), 3.13 (br s, 4H), 2.17-2.00 (m, 6H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 6H), 1.37 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (550 мг) растворили в метаноле (20 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 73A и 74A) [колонка: Daicel Chiralpak 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: 15% изопропанола / 85% гептана; продолжительность действия 16 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме.

Пример 73A

(-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 72A разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера (ее-значение 99%). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 150 мг (95% чистоты) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -8.4°, 589 нм, c = 0.31 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.51 мин; MS (ESIpos): m/z = 614/616 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.208 (0.07), 1.312 (0.09), 1.333 (0.12), 1.368 (16.00), 1.525 (0.08), 1.604 (0.60), 1.668 (1.18), 1.814 (0.26), 2.045 (0.27), 2.074 (1.54), 2.085 (0.84), 2.108 (0.38), 2.131 (1.97), 3.132 (1.52), 3.584 (0.27), 3.671 (0.49), 7.251 (0.23), 7.270 (0.53), 7.289 (0.37), 7.351 (0.32), 7.370 (0.57), 7.388 (0.30), 7.438 (0.79), 7.458 (0.67), 7.479 (0.73), 7.497 (0.64), 7.623 (0.30), 7.645 (1.58), 7.652 (1.07), 7.675 (0.20), 8.705 (0.28), 8.720 (0.54), 8.733 (0.26).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.72 (t, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.47 (dd, 2H), 7.49 (br., скрытый, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.74-3.50 (m, 3H), 3.13 (br. s, 4H), 2.17-1.98 (m, 6H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.72-1.55 (m, 6H), 1.37 (s, 9H).

Пример 74A

(+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 72A разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера (ее-значение 98%). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 141 мг (98% чистоты) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +8.0°, 589 нм, c = 0.26 г/100 мл, метанол

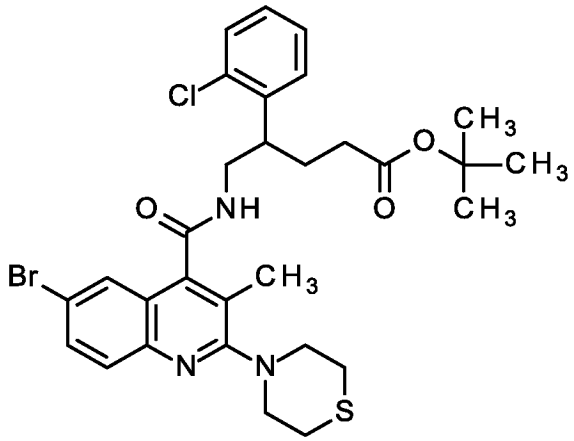
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.51 мин; MS (ESIpos): m/z = 614/616 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.368 (16.00), 1.604 (0.61), 1.669 (1.21), 1.814 (0.27), 2.073 (1.61), 2.085 (0.85), 2.107 (0.39), 2.131 (2.06), 3.132 (1.57), 3.584 (0.28), 3.672 (0.51), 7.251 (0.24), 7.270 (0.55), 7.289 (0.39), 7.351 (0.33), 7.370 (0.60), 7.388 (0.31), 7.438 (0.83), 7.458 (0.71), 7.479 (0.78), 7.498 (0.66), 7.622 (0.31), 7.645 (1.57), 7.653 (1.05), 7.675 (0.20), 8.720 (0.56).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.72 (t, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.47 (dd, 2H), 7.49 (br., 1H), 7.37 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.74-3.52 (m, 3H), 3.13 (br. s, 4H), 2.18-1.99 (m, 6H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.72-1.54 (m, 6H), 1.37 (s, 9H).

Пример 75A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(тиоморфолин-4-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (250 мг, 91% чистоты, 402 мкмоль, Пример 37A) в 1-бутаноле (2.9 мл) добавили тиоморфолин (124 мг, 1.21 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 77 мг (98% чистоты, 30% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

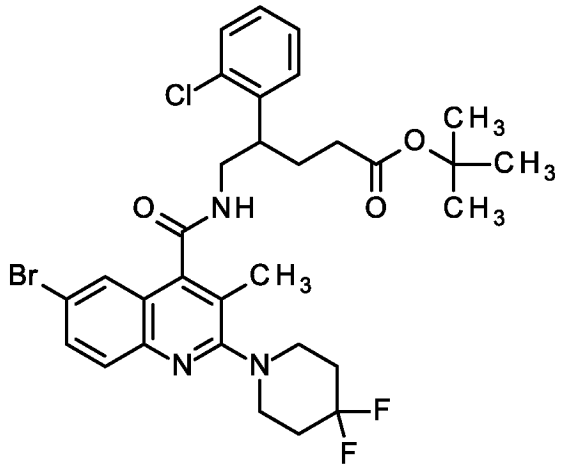
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.42 мин; MS (ESIpos): m/z = 632/634 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.51), 0.008 (0.46), 1.369 (16.00), 2.073 (1.08), 2.086 (0.66), 2.132 (1.34), 2.774 (0.88), 2.786 (1.01), 2.798 (0.95), 3.413 (0.94), 3.419 (0.94), 3.426 (0.99), 3.437 (0.86), 7.372 (0.41), 7.438 (0.61), 7.441 (0.57), 7.458 (0.51), 7.461 (0.48), 7.479 (0.49), 7.482 (0.49), 7.499 (0.41), 7.678 (1.34), 7.684 (0.99), 7.688 (0.81).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.72 (t, 1H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.60-7.42 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 3.67 (br. s, 2H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 4H), 2.83-2.74 (m, 4H), 2.19-1.97 (m, 6H), 1.88-1.73 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 76A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (100 мг, 88% чистоты, 155 мкмоль, Пример 37A) в 1-бутаноле (1.1 мл) добавили 4,4-дифторпиперидин (94 мг, 777 мкмоль), и смесь перемешивали два дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 18). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 28 мг (98% чистоты, 27% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

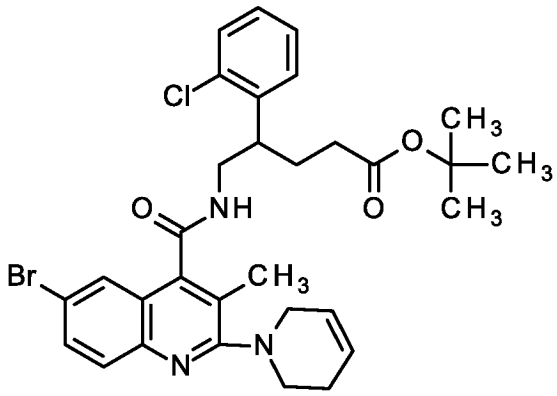
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.71 мин; MS (ESIpos): m/z = 650/652 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.67), 1.369 (16.00), 2.075 (1.36), 2.088 (0.85), 2.111 (0.57), 2.167 (1.98), 2.523 (0.67), 7.272 (0.44), 7.373 (0.48), 7.439 (0.66), 7.459 (0.57), 7.486 (0.59), 7.503 (0.48), 7.682 (1.32), 7.691 (0.87), 7.695 (0.76), 8.738 (0.45).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.74 (t, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.59-7.42 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 3.68 (br. s, 2H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.23-1.94 (m, 11H), 1.89-1.70 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 77A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (250 мг, 91% чистоты, 402 мкмоль, Пример 37A) в 1-бутаноле (2.9 мл) добавили 1,2,3,6-тетрагидропиридин (100 мг, 1.21 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 158 мг (98% чистоты, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

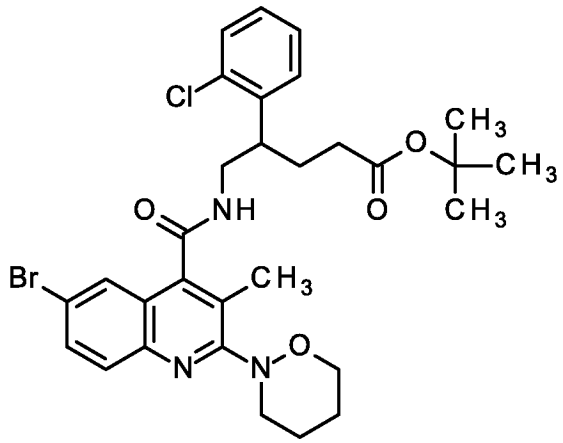
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.75 мин; MS (ESIpos): m/z = 612/614 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.370 (16.00), 2.077 (1.26), 2.089 (0.70), 2.144 (1.50), 2.303 (0.46), 3.797 (0.80), 5.844 (0.51), 5.864 (0.46), 7.273 (0.41), 7.374 (0.45), 7.439 (0.61), 7.441 (0.64), 7.458 (0.53), 7.461 (0.54), 7.485 (0.60), 7.502 (0.47), 7.642 (1.32), 7.655 (0.81), 7.660 (0.74), 8.732 (0.44).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.73 (t, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.58-7.41 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 5.95-5.77 (m, 2H), 3.80 (br. s, 2H), 3.68 (br. s, 2H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.28 (br. s, 2H), 2.30 (br. s, 2H), 2.18-1.98 (m, 6H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 78A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(1,2-оксазинан-2-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)-карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (100 мг, 88% чистоты, 155 мкмоль, Пример 37A) в 1-бутаноле (1.1 мл) добавили 1,2-оксазинан (67.7 мг, 777 мкмоль) и DIPEA (140 мкл, 780 мкмоль), и смесь перемешивали два дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 18). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 24 мг (98% чистоты, 25% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

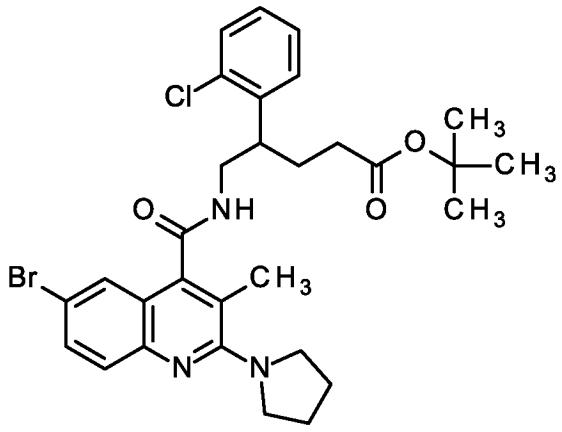
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.75 мин; MS (ESIpos): m/z = 616/618 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.369 (16.00), 1.697 (0.63), 1.870 (0.56), 1.884 (0.67), 1.898 (0.45), 2.075 (1.56), 2.086 (0.82), 2.145 (1.44), 3.573 (0.69), 3.680 (0.54), 4.041 (0.59), 4.053 (0.94), 4.065 (0.59), 7.274 (0.52), 7.371 (0.56), 7.444 (0.75), 7.464 (0.65), 7.479 (0.65), 7.498 (0.50), 7.731 (2.67), 8.805 (0.54).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.81 (t, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.55 (br. s, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.77-3.48 (m, 5H), 2.20-1.98 (m, 6H), 1.93-1.75 (m, 3H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

Пример 79A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



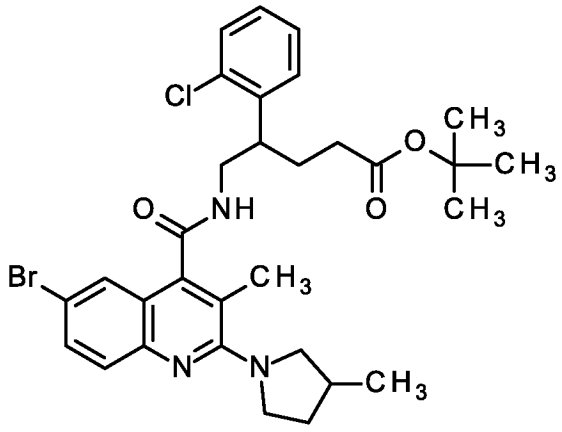
К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)-карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (500 мг, 91% чистоты, 803 мкмоль, Пример 37A) в 1-бутаноле (5.8 мл) добавили пирролидин (200 мкл, 2.4 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 450 мг (96% чистоты, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 600/602 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.67 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 3.76-3.47 (m, 7H), 2.23-1.98 (m, 6H), 1.92-1.73 (m, 5H), 1.37 (s, 9H).

Пример 80A

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}-карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*

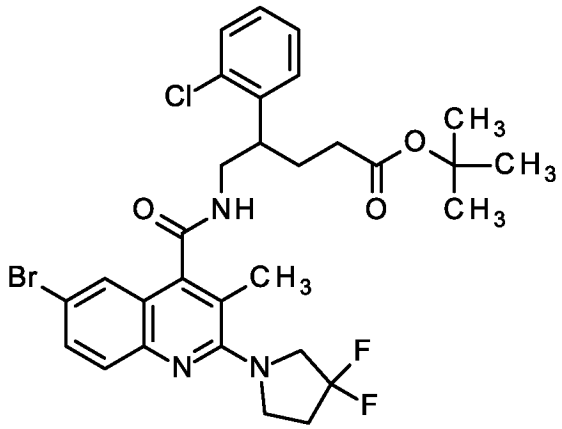


К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)-карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (100 мг, 88% чистоты, 155 мкмоль, Пример 37A) в 1-бутаноле (1.1 мл) добавили (+/-)-3-метилпирролидин-гидрохлорид (95 мг, 777 мкмоль) и DIPEA (140 мкл, 780 мкмоль), и смесь перемешивали два дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 19). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 27 мг (98% чистоты согласно LC-MS, 28% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в смеси с соответствующим н-Бутиловым эфиром.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.41 мин; MS (ESIpos): m/z = 614/616 $[M+H]^+$

Пример 81A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*

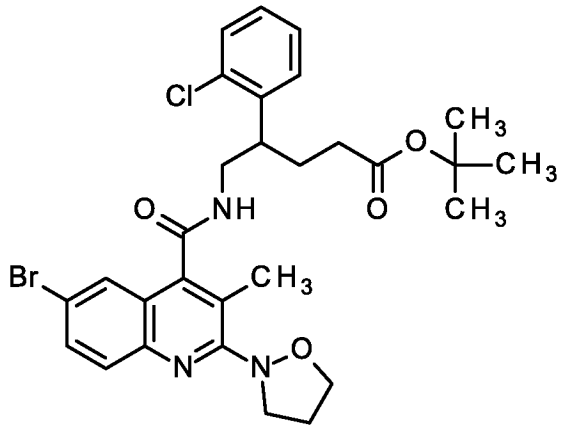


К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)-карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (100 мг, 88% чистоты, 155 мкмоль, Пример 37A) в 1-бутаноле (1.1 мл) добавили дифторпирролидин-гидрохлорид (112 мг, 777 мкмоль) и DIPEA (140 мкл, 780 мкмоль), и смесь перемешивали два дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 18). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 32 мг (98% чистоты согласно LC-MS, 32% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в смеси с соответствующим н-бутиловым эфиром.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.66 мин; MS (ESIpos): m/z = 636/638 $[M+H]^+$

Пример 82A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(1,2-оксазолидин-2-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)-карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (250 мг, 91% чистоты, 402 мкмоль, Пример 37A) в 1-бутаноле (2.9 мл) добавили 1,2-оксазолидин (88 мг, 1.21 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 137 мг (98% чистоты, 55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

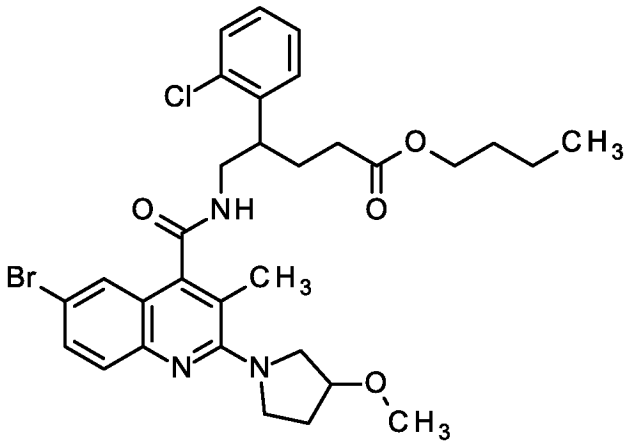
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.31 мин; MS (ESIpos): m/z = 602/604 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.326 (0.11), 1.345 (0.22), 1.368 (16.00), 1.812 (0.20), 2.051 (0.20), 2.073 (1.19), 2.085 (0.63), 2.102 (0.25), 2.212 (0.90), 2.239 (0.67), 2.257 (0.83), 2.275 (0.61), 2.293 (0.19), 3.594 (0.21), 3.681 (0.40), 3.773 (0.40), 3.819 (0.60), 3.838 (1.03), 3.856 (0.56), 7.253 (0.18), 7.272 (0.41), 7.291 (0.29), 7.352 (0.24), 7.371 (0.44), 7.390 (0.23), 7.443 (0.65), 7.461 (0.53), 7.483 (0.54), 7.501 (0.42), 7.708 (0.11), 7.730 (2.34), 8.783 (0.42), 8.797 (0.22).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.78 (t, 1H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.55 (br. s, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.80-3.52 (m, 5H), 2.31-2.15 (m, 5H), 2.12-1.98 (m, 3H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 83A

Бутил-5-({[6-бром-2-(3-метоксипирролидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*



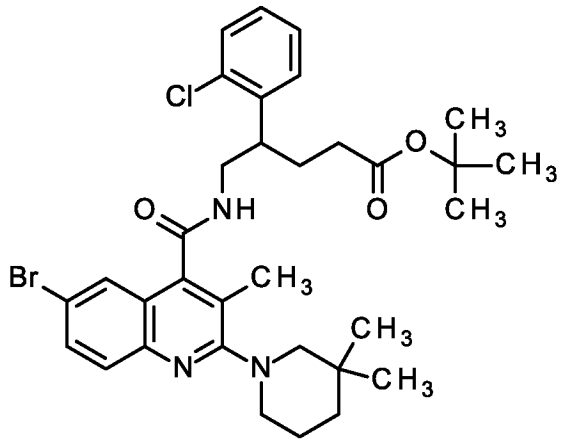
К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)-карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (100 мг, 88% чистоты, 155 мкмоль, Пример 37A) в 1-бутаноле (1.1 мл) добавили (+/-)-3-метоксипирролидин-гидрохлорид (107 мг, 777 мкмоль) и DIPEA (140 мкл, 780 мкмоль), и смесь перемешивали два дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 19). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 36 мг (98% чистоты, 36% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.38 мин; MS (ESIpos): m/z = 630/632 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.841 (6.92), 0.859 (16.00), 0.878 (8.20), 1.242 (0.62), 1.260 (2.27), 1.279 (3.99), 1.297 (4.01), 1.316 (2.45), 1.335 (0.68), 1.472 (1.34), 1.488 (3.43), 1.508 (4.15), 1.525 (3.19), 1.542 (0.92), 1.836 (0.66), 1.849 (0.86), 1.870 (1.04), 1.884 (0.78), 1.904 (0.42), 2.050 (0.40), 2.070 (1.08), 2.082 (1.26), 2.101 (1.32), 2.123 (1.34), 2.132 (1.26), 2.170 (7.46), 2.190 (4.09), 2.209 (1.68), 2.229 (0.50), 2.327 (0.46), 2.422 (0.74), 2.440 (1.52), 2.458 (2.17), 2.476 (3.21), 2.669 (0.40), 3.585 (1.18), 3.675 (1.62), 3.783 (2.51), 3.910 (0.72), 3.926 (1.48), 3.937 (3.09), 3.944 (3.49), 3.953 (5.65), 3.961 (5.89), 3.970 (3.85), 3.978 (3.23), 3.988 (1.62), 4.004 (1.04), 7.252 (0.96), 7.271 (2.27), 7.289 (1.70), 7.351 (1.40), 7.369 (2.51), 7.388 (1.38), 7.436 (4.09), 7.455 (3.47), 7.480 (3.31), 7.500 (2.49), 7.570 (3.37), 7.592 (6.68), 7.630 (3.79), 7.636 (3.45), 7.653 (1.86), 7.658 (1.76), 8.693 (1.22), 8.706 (2.39), 8.720 (1.20).

Пример 84A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



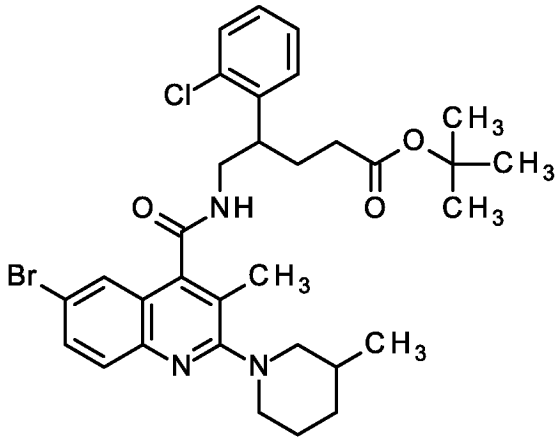
К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)-карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (500 мг, 883 мкмоль, Пример 37A) в 1-бутаноле (6.4 мл) добавили 3,3-диметилпиперидин (370 мкл, 2.6 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 100 °C. Затем снова прибавили 3,3-диметилпиперидин (370 мкл, 2.6 ммоль), и смесь перемешивали дополнительные три дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь 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 420 мг (94% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.58 мин; MS (ESIpos): m/z = 642/644 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.72 (t, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.59-7.42 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.05 (br. s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13-1.99 (m, 3H), 1.92-1.75 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.44-1.35 (m, 2H, частично скрыт), 1,37 (s, 9H), 1.00 (s, 6H).

Пример 85A

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)-карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (1.10 г, 1.94 ммоль, Пример 37A) в 1-бутаноле (14 мл) добавили (+/-)-3-метилпиперидин (680 мкл, 5.8 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь 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 982 мг (96% чистоты, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.54 мин; MS (ESIpos): m/z = 628/630 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.72 (t, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.59-7.41 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 3.67 (br. s, 2H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.46 (br. t, 2H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.19-2.00 (m, 6H), 1.89-1.57 (m, 5H), 1.37 (s, 9H), 1.15-1.02 (m, 1H), 0.93 (d, 3H).

Разделение диастереоизомеров/энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (850 мг) растворили в смеси из изопропанола (5 мл) и гептана (6 мл) и сначала предварительно разделили посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; ввод проб: 0.13 мл; элюент: 20% изопропанола / 80% гептана; продолжительность действия 16 мин, изократический]. Получили достаточно чистую фракцию (пик 1, смотрите Пример 86A) и две смешанные фракции. Первую смешанную фпакцию (пик 2 и пик 3) очистили

посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; элюент: 15% изопропанола / 85% гептана] (смотрите Примеры 87A и 88A). Вторую смешанную фракцию (преимущественно пик 4) также очистили посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; элюент: 10% изопропанола / 90% гептана] (смотрите Пример 89A). Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и остаток соответственно лиофилизировали.

Пример 86A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 1)*

При описанном в Примере 85A разделении диастереоизомеров получили 194 мг (96% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде первого элюируемого диастереоизомера (пик 1).

$[\alpha]_D^{20}$ = -16.2°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.90 мин; MS (ESIpos): m/z = 628/630 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.945 (1.66), 0.961 (1.68), 1.103 (0.18), 1.131 (0.20), 1.159 (0.16), 1.177 (0.21), 1.195 (0.10), 1.235 (0.07), 1.340 (0.34), 1.359 (0.12), 1.395 (16.00), 1.420 (0.31), 1.551 (0.07), 1.645 (0.16), 1.676 (0.19), 1.755 (0.33), 1.790 (0.37), 1.817 (0.52), 1.846 (0.44), 2.056 (0.20), 2.073 (0.25), 2.082 (0.22), 2.100 (1.31), 2.111 (0.75), 2.127 (0.30), 2.134 (0.28), 2.162 (1.64), 2.353 (0.03), 2.392 (0.03), 2.443 (0.15), 2.472 (0.24), 2.711 (0.14), 2.737 (0.26), 2.768 (0.14), 2.928 (0.08), 2.947 (0.08), 3.463 (0.27), 3.486 (0.45), 3.514 (0.24), 3.610 (0.23), 3.698 (0.40), 7.280 (0.20), 7.296 (0.45), 7.314 (0.35), 7.351 (0.07), 7.379 (0.28), 7.397 (0.47), 7.415 (0.24), 7.464 (0.64), 7.466 (0.61), 7.483 (0.54), 7.507 (0.60), 7.523 (0.51), 7.652 (0.18), 7.674 (1.58), 7.682 (0.94), 7.699 (0.12), 7.704 (0.14), 8.727 (0.22), 8.741 (0.43), 8.755 (0.20).

Пример 87A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 2)*

При описанном в Примере 85A разделении диастереоизомеров получили 157 мг (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде во вторую очередь элюируемого диастереоизомера (пик 2).

$[\alpha]_D^{20}$ = +15.5°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.90 мин; MS (ESIpos): m/z = 628/630 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.919 (1.60), 0.935 (1.63), 1.077 (0.18), 1.101 (0.19), 1.139 (0.11), 1.157 (0.10), 1.176 (0.05), 1.208 (0.07), 1.311 (0.08), 1.333 (0.11), 1.368 (16.00), 1.525 (0.07), 1.619 (0.15), 1.649 (0.18), 1.729 (0.31), 1.764 (0.36), 1.791 (0.51), 1.820 (0.43), 2.046 (0.24), 2.056 (0.21), 2.074 (1.34), 2.085 (0.75), 2.101 (0.29), 2.107 (0.27), 2.136 (1.68), 2.327 (0.04), 2.365 (0.04), 2.417 (0.15), 2.446 (0.24), 2.475 (0.18), 2.685 (0.14), 2.710 (0.26), 2.741 (0.13), 3.437 (0.27), 3.461 (0.45), 3.488 (0.24), 3.584 (0.23), 3.672 (0.40), 7.253 (0.19), 7.271 (0.44), 7.288 (0.31), 7.353 (0.27), 7.371 (0.48), 7.389 (0.25), 7.440 (0.63), 7.457 (0.54), 7.480 (0.62), 7.497 (0.52), 7.625 (0.20), 7.648 (1.58), 7.655 (0.94), 7.673 (0.12), 7.678 (0.14), 8.701 (0.23), 8.715 (0.44), 8.729 (0.21).

Пример 88A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 3)*

При описанном в Примере 85A разделении диастереоизомеров получили 169 мг (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде в третью очередь элюируемого диастереоизомера (пик 3).

$[\alpha]_D^{20}$ = +9.6°, 436 нм, c = 0.42 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.91 мин; MS (ESIpos): m/z = 628/630 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.920 (1.65), 0.936 (1.68), 1.078 (0.18), 1.101 (0.19), 1.139 (0.15), 1.157 (0.18), 1.176 (0.09), 1.208 (0.07), 1.314 (0.08), 1.331 (0.10), 1.369 (16.00), 1.525 (0.07), 1.626 (0.16), 1.656 (0.19), 1.728 (0.33), 1.760 (0.36), 1.794 (0.49), 1.820 (0.43), 2.047 (0.23), 2.056 (0.21), 2.074 (1.37), 2.085 (0.79), 2.102 (0.29), 2.137 (1.81), 2.327 (0.04), 2.365 (0.04), 2.431 (0.17), 2.459 (0.27), 2.669 (0.16), 2.699 (0.24), 2.728 (0.13), 2.923 (0.03), 3.434 (0.28), 3.462 (0.49), 3.492 (0.23), 3.583 (0.23), 3.668 (0.37), 7.253 (0.19), 7.272 (0.44), 7.292 (0.31), 7.353 (0.27), 7.372 (0.49), 7.390

(0.26), 7.440 (0.66), 7.460 (0.56), 7.481 (0.65), 7.498 (0.52), 7.626 (0.18), 7.649 (1.66), 7.655 (0.96), 7.677 (0.14), 8.702 (0.25), 8.716 (0.49), 8.730 (0.24).

Пример 89A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 4)*

При описанном в Примере 85A разделении диастереоизомеров получили 158 мг (96% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде в последнюю очередь элюируемого диастереоизомера (пик 4).

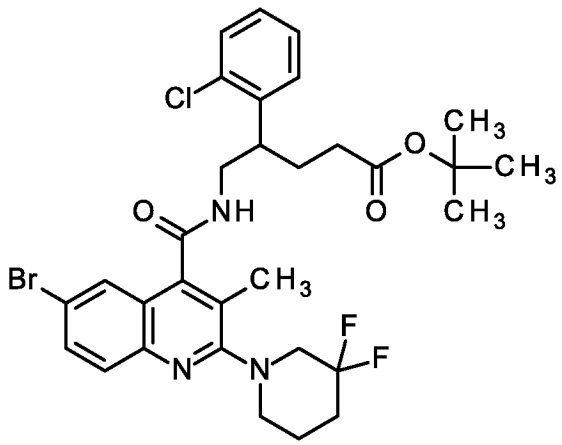
$[\alpha]_D^{20}$ = -10.4°, 436 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.90 мин; MS (ESIpos): m/z = 628/630 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.920 (1.61), 0.936 (1.63), 1.077 (0.17), 1.100 (0.18), 1.139 (0.09), 1.157 (0.06), 1.208 (0.06), 1.314 (0.10), 1.331 (0.09), 1.369 (16.00), 1.525 (0.06), 1.626 (0.15), 1.657 (0.18), 1.728 (0.32), 1.761 (0.34), 1.794 (0.46), 1.820 (0.40), 2.047 (0.22), 2.056 (0.20), 2.074 (1.27), 2.086 (0.74), 2.102 (0.28), 2.137 (1.67), 2.327 (0.04), 2.365 (0.04), 2.431 (0.16), 2.460 (0.25), 2.669 (0.16), 2.699 (0.22), 2.728 (0.12), 3.433 (0.26), 3.462 (0.46), 3.493 (0.21), 3.583 (0.21), 3.667 (0.34), 7.254 (0.18), 7.272 (0.43), 7.288 (0.33), 7.325 (0.05), 7.353 (0.26), 7.372 (0.46), 7.390 (0.24), 7.437 (0.63), 7.440 (0.64), 7.457 (0.54), 7.460 (0.54), 7.481 (0.60), 7.498 (0.48), 7.626 (0.18), 7.649 (1.60), 7.655 (0.94), 7.678 (0.14), 8.702 (0.23), 8.716 (0.45), 8.730 (0.22).

Пример 90A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (1.50 г, 98% чистоты, 2.60 ммоль, Пример 37A) в NMP (24 мл) добавили 3,3-дифторпиперидин-гидрохлорид (3.27 г, 20.8 ммоль) и DIPEA (5.42 мл, 31.15 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при 120 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (200 мл) и этилацетатом (100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу несколько раз экстрагировали этилацетатом (соответственно 100 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля, Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 97:3 → 9:1, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 933 мг (96% чистоты, 53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.70 мин; MS (ESIpos): m/z = 650/652 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.04), 0.146 (0.04), 1.210 (0.08), 1.234 (0.04), 1.311 (0.07), 1.333 (0.09), 1.370 (16.00), 1.398 (3.71), 1.526 (0.08), 1.764 (0.07), 1.797 (0.17), 1.817 (0.23), 1.880 (0.52), 2.046 (0.34), 2.056 (0.38), 2.076 (1.68), 2.088 (1.06), 2.110 (0.55), 2.152 (1.68), 2.327 (0.05), 2.366 (0.05), 2.670 (0.04), 2.710 (0.04), 3.167 (0.60), 3.447 (0.40), 3.476 (0.76), 3.505 (0.38), 3.587 (0.24), 3.683 (0.40), 7.254 (0.20), 7.273 (0.48), 7.291 (0.35), 7.355 (0.28), 7.374 (0.51), 7.392 (0.26), 7.441 (0.69), 7.461 (0.57), 7.485 (0.60), 7.504 (0.47), 7.674 (0.26), 7.696 (1.50), 7.703 (0.97), 7.707 (0.83), 7.729 (0.17), 8.718 (0.24), 8.732 (0.49), 8.746 (0.24).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (1.51 г) растворили в метаноле (40 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 91A и 92A) [колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 114 мл/мин; ввод проб: 0.40 мл; элюент: 22% метанола / 78% диоксида углерода; продолжительность действия 9 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующий остаток высушили в вакууме.

Пример 91A

трет-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 90A разделении энантиомеров получили 672 мг (97% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

R_t = 2.35 мин (хиральная аналитическая СЖХ; Agilent Säule Phenyl Cellulose-2, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм, элюент диоксид углерода / метанол 95:5 → 4:6; поток 3 мл/мин; температура 40 °C; детектирование 220 нм)

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.70 мин; MS (ESIpos): m/z = 650/652 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.28), 0.007 (0.29), 1.038 (0.05), 1.055 (0.10), 1.073 (0.05), 1.209 (0.06), 1.310 (0.07), 1.332 (0.10), 1.369 (16.00), 1.525 (0.06), 1.795 (0.14), 1.816 (0.18), 1.879 (0.44), 2.045 (0.28), 2.075 (1.41), 2.087 (0.90), 2.109 (0.46), 2.151 (1.41), 2.327 (0.05), 2.669 (0.06), 2.709 (0.04), 3.162 (0.52), 3.446 (0.34), 3.475 (0.65), 3.504 (0.32), 3.586 (0.20), 3.681 (0.34), 7.255 (0.17), 7.273 (0.40), 7.290 (0.30), 7.355 (0.24), 7.373 (0.43), 7.391 (0.22), 7.439 (0.60), 7.442 (0.58), 7.459 (0.50), 7.462 (0.48), 7.486 (0.50), 7.502 (0.40), 7.674 (0.24), 7.696 (1.37), 7.702 (0.97), 7.707 (0.83), 7.724 (0.15), 7.729 (0.17), 8.716 (0.21), 8.731 (0.43), 8.745 (0.21).

Пример 92A

трет-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 90A разделении энантиомеров получили 634 мг (98% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

R_t = 2.67 мин (хиральная аналитическая СЖХ; Agilent Säule Phenyl Cellulose-2, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм, элюент диоксид углерода / метанол 95:5 → 4:6; поток 3 мл/мин; температура 40 °C; детектирование 220 нм)

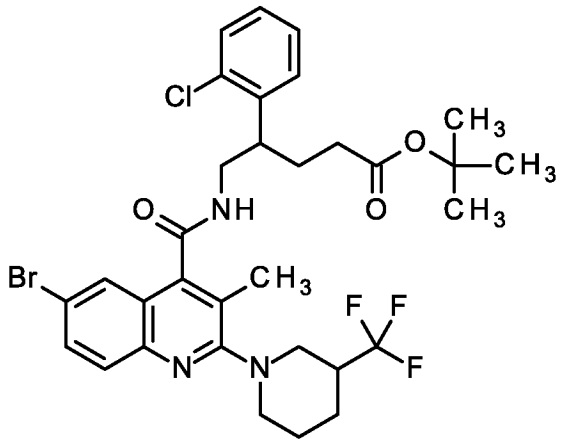
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.70 мин; MS (ESIpos): m/z = 650/652 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.038 (0.09), 1.055 (0.18), 1.073 (0.09), 1.208 (0.06), 1.310 (0.06), 1.332 (0.09), 1.369 (16.00), 1.525 (0.07), 1.796 (0.15), 1.816 (0.20), 1.878 (0.45), 2.045 (0.28), 2.075 (1.47), 2.087 (0.94), 2.110 (0.47), 2.151 (1.50), 2.327

(0.05), 2.669 (0.06), 3.162 (0.54), 3.446 (0.36), 3.475 (0.67), 3.504 (0.33), 3.587 (0.21), 3.681 (0.36), 4.335 (0.06), 7.254 (0.17), 7.273 (0.41), 7.290 (0.29), 7.355 (0.24), 7.373 (0.45), 7.391 (0.23), 7.439 (0.64), 7.459 (0.53), 7.483 (0.52), 7.502 (0.42), 7.674 (0.24), 7.696 (1.40), 7.702 (0.97), 7.707 (0.82), 7.724 (0.15), 7.729 (0.17), 8.717 (0.22), 8.731 (0.45), 8.745 (0.22).

Пример 93A

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-(трифторметил)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*



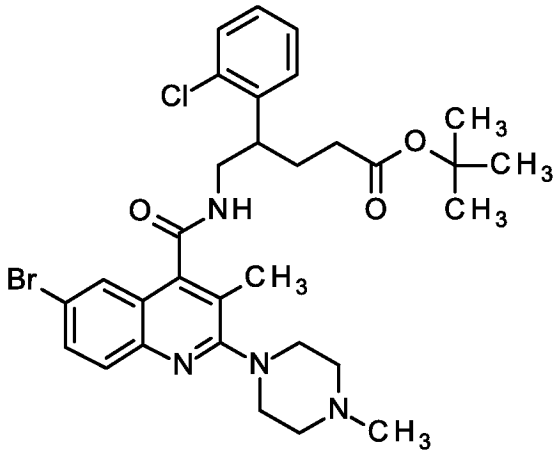
К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (250 мг, 98% чистоты, 433 мкмоль, Пример 37A) в NMP (4 мл) добавили (+/-)-3-(трифторметил)пиперидин (530 мг, 3.46 ммоль) и DIPEA (602 мкл, 3.46 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 120 °C. После охлаждения до КТ смесь сконцентрировали, и остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 156 мг (98% чистоты, 52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.85 мин; MS (ESIpos): m/z = 682/684 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.153 (3.05), 1.181 (2.46), 1.268 (0.43), 1.284 (0.44), 1.308 (0.41), 1.370 (16.00), 1.504 (0.40), 1.521 (0.50), 2.076 (1.13), 2.089 (0.66), 2.144 (1.11), 7.271 (0.44), 7.373 (0.43), 7.436 (0.60), 7.456 (0.49), 7.484 (0.58), 7.488 (0.55), 7.503 (0.47), 7.689 (2.18).

Пример 94A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



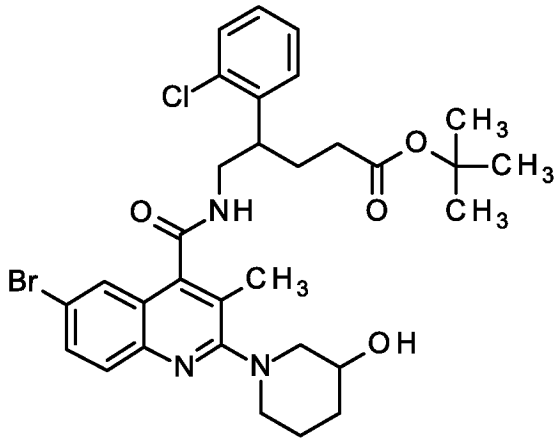
К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (200 мг, 98% чистоты, 346 мкмоль, Пример 37A) в NMP (4 мл) добавили 1-метилпиперазин (277 мг, 2.77 ммоль) и DIPEA (482 мкл, 2.77 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 120 °C. После охлаждения до КТ смесь сконцентрировали, и остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 135 мг (98% чистоты, 61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.72 мин; MS (ESIpos): m/z = 629/631 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.023 (0.08), -0.008 (0.22), 0.008 (0.24), 1.027 (0.04), 1.208 (0.06), 1.234 (0.21), 1.312 (0.07), 1.333 (0.09), 1.368 (16.00), 1.525 (0.06), 1.793 (0.13), 1.813 (0.17), 2.052 (0.17), 2.073 (1.11), 2.085 (0.60), 2.102 (0.29), 2.108 (0.28), 2.132 (1.31), 2.242 (3.22), 2.327 (0.06), 2.366 (0.06), 2.670 (0.06), 2.710 (0.06), 3.178 (1.02), 3.584 (0.19), 3.672 (0.32), 7.253 (0.17), 7.272 (0.37), 7.289 (0.27), 7.353 (0.23), 7.371 (0.42), 7.388 (0.21), 7.438 (0.59), 7.441 (0.57), 7.458 (0.50), 7.461 (0.48), 7.481 (0.52), 7.497 (0.44), 7.640 (0.20), 7.662 (1.35), 7.666 (1.05), 7.671 (0.81), 7.688 (0.12), 7.693 (0.14), 8.712 (0.20), 8.727 (0.40), 8.741 (0.19).

Пример 95A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*



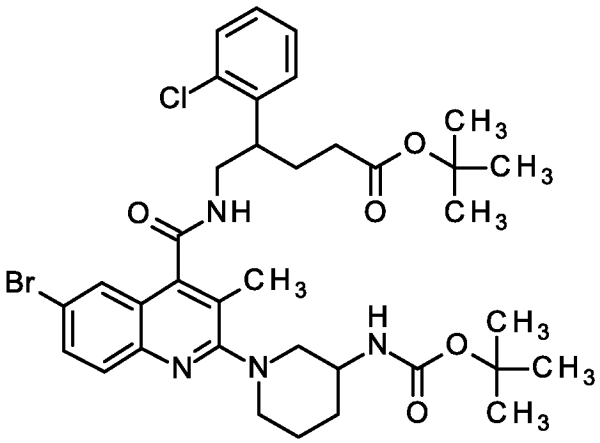
К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (200 мг, 98 % чистоты, 346 мкмоль, Пример 37A) в NMP (3 мл) добавили (+/-)-пиперидин-3-ол (280 мг, 2.77 ммоль) и DIPEA (482 мкл, 2.77 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 120 °C. После охлаждения до КТ смесь сконцентрировали, и остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 154 мг (98% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.39 мин; MS (ESIpos): m/z = 630/632 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.24), 0.008 (0.23), 1.209 (0.06), 1.313 (0.17), 1.369 (16.00), 1.526 (0.07), 1.603 (0.13), 1.783 (0.25), 1.813 (0.28), 1.922 (0.18), 1.943 (0.17), 2.052 (0.18), 2.074 (1.10), 2.087 (0.64), 2.110 (0.30), 2.132 (1.38), 2.327 (0.05), 2.366 (0.06), 2.635 (0.16), 2.665 (0.13), 2.710 (0.07), 2.778 (0.17), 3.356 (0.21), 3.387 (0.19), 3.512 (0.22), 3.543 (0.22), 3.589 (0.19), 3.677 (0.47), 4.852 (0.66), 4.864 (0.65), 7.254 (0.16), 7.272 (0.37), 7.291 (0.27), 7.353 (0.22), 7.372 (0.41), 7.391 (0.21), 7.439 (0.62), 7.442 (0.63), 7.458 (0.53), 7.462 (0.52), 7.482 (0.55), 7.501 (0.44), 7.621 (0.36), 7.643 (1.27), 7.656 (0.83), 7.661 (0.76), 7.678 (0.23), 7.684 (0.24), 8.713 (0.19), 8.727 (0.39), 8.741 (0.19).

Пример 96A

трет-бутил-5-{[(6-бром-2-{3-[(*трет*-butoxукарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(смесь деастереоизомеров)*



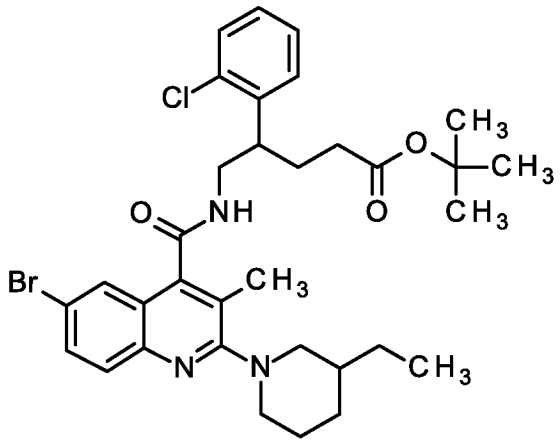
К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)-карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (200 мг, 98% чистоты, 346 мкмоль, Пример 37A) в NMP (3 мл) добавили (+/-)-*трет*-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (555 мг, 2.77 ммоль) и DIPEA (482 мкл, 2.77 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 120 °C. После охлаждения до КТ смесь сконцентрировали, и остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 162 мг (98% чистоты, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.78 мин; MS (ESIpos): m/z = 729/731 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.209 (0.07), 1.235 (0.09), 1.369 (16.00), 1.395 (10.53), 1.525 (0.08), 1.551 (0.07), 1.643 (0.13), 1.797 (0.32), 1.831 (0.36), 2.073 (1.14), 2.086 (0.69), 2.103 (0.26), 2.155 (0.93), 2.328 (0.06), 2.615 (0.10), 2.670 (0.10), 2.752 (0.19), 3.369 (0.20), 3.401 (0.18), 3.473 (0.18), 3.501 (0.18), 3.581 (0.33), 3.679 (0.35), 6.961 (0.19), 7.251 (0.16), 7.269 (0.39), 7.289 (0.27), 7.352 (0.22), 7.371 (0.41), 7.389 (0.22), 7.436 (0.57), 7.455 (0.49), 7.482 (0.55), 7.499 (0.46), 7.631 (0.31), 7.653 (1.19), 7.665 (0.76), 7.670 (0.69), 7.687 (0.20), 7.692 (0.21), 8.730 (0.34).

Пример 97A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (с*месь диастереоизомеров)*



К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (2.50 г, 98% чистоты, 4.33 ммоль, Пример 37A) в NMP (37 мл) добавили (+/-)-3-этилпиперидин (3.92 г, 34.6 ммоль) и DIPEA (6.0 мл, 34.6 ммоль), и смесь перемешивали 4 ч при 120 °C. После охлаждения до КТ смесь сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Затем объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.40 г (98% чистоты, 85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 3.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 642/644 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.078 (0.08), 0.218 (0.08), 0.962 (0.85), 0.980 (2.01), 0.999 (1.05), 1.135 (0.19), 1.158 (0.20), 1.187 (0.09), 1.228 (0.15), 1.246 (0.30), 1.264 (0.15), 1.281 (0.08), 1.329 (0.39), 1.347 (0.51), 1.364 (0.36), 1.403 (0.11), 1.440 (16.00), 1.636 (0.22), 1.817 (0.28), 1.849 (0.27), 1.889 (0.24), 1.917 (0.27), 1.948 (0.22), 2.059 (0.56), 2.118 (0.24), 2.146 (1.40), 2.157 (0.81), 2.201 (1.34), 2.816 (0.18), 3.566 (0.40), 3.591 (0.36), 3.658 (0.24), 3.744 (0.46), 4.092 (0.14), 4.110 (0.13), 5.825 (0.10), 7.322 (0.20), 7.341 (0.49), 7.359 (0.36), 7.423 (0.27), 7.442 (0.51), 7.460 (0.26), 7.506 (0.65), 7.526 (0.55), 7.554 (0.67), 7.571 (0.54), 7.697 (0.19), 7.720 (1.78), 7.749 (0.15), 8.772 (0.24), 8.787 (0.50), 8.801 (0.24).

Разделение диастереоизомеров/энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (2.4 г) растворили в метаноле (60 мл) и посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе разделили на диастереоизомеры [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм, поток: 80 мл/мин, детектирование: 210 нм; температура: 40 °C, ввод проб: 0.40 мл; элюент: 22% метанола / 78% диоксида углерода, изократический]. Получили смешанную фракцию (пик 1 и пик 2) и две соответствующие достаточно чистые фракции (пик 3, смотрите Пример 100A, соотв. пик 4, смотрите Пример 101A). Смешанную фракцию еще один раз посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе разделили на диастереоизомеры [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм, поток: 80 мл/мин, детектирование: 210 нм; температура: 40 °C, ввод проб: 2.20 мл; элюент: 15% изопропанола / 85% диоксида углерода, изократический]. Получили две достаточно чистые фракции (пик 1, смотрите Пример 98A, соотв. пик 2, смотрите Пример 99A). Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 98A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 1)*

При описанном в Примере 97A разделении диастереоизомеров получили 200 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде первого элюируемого диастереоизомера (пик 1).

$[\alpha]_D^{20}$ = +7.7°, 589 нм, c = 0.39 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 3.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 642/644 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.976 (0.88), 0.995 (2.21), 1.014 (1.10), 1.121 (0.06), 1.149 (0.17), 1.179 (0.17), 1.200 (0.08), 1.294 (0.07), 1.325 (0.13), 1.342 (0.35), 1.360 (0.47), 1.377 (0.32), 1.397 (0.17), 1.415 (0.11), 1.454 (16.00), 1.611 (0.12), 1.649 (0.22), 1.682 (0.20), 1.713 (0.17), 1.831 (0.24), 1.872 (0.23), 1.902 (0.21), 1.930 (0.23), 1.961 (0.19), 2.131 (0.24), 2.140 (0.20), 2.158 (1.28), 2.169 (0.75), 2.203 (1.17), 2.413 (0.04), 2.755 (0.04), 2.804 (0.13), 2.832 (0.23), 2.861 (0.13), 3.584 (0.38), 3.607 (0.28), 3.671 (0.21), 3.757 (0.39), 7.336 (0.18), 7.354 (0.42), 7.371 (0.30), 7.436 (0.25), 7.455 (0.46), 7.473 (0.23), 7.519 (0.57), 7.537 (0.47), 7.568 (0.57), 7.584 (0.48), 7.711 (0.19), 7.733 (1.47), 7.741 (0.89), 7.759 (0.12), 7.764 (0.14), 8.786 (0.21), 8.801 (0.43), 8.815 (0.21).

Пример 99A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 2)*

При описанном в Примере 97A разделении диастереоизомеров получили 219 мг (100% чистоты, ее-значение 95%) указанного в заголовке соединения в виде во вторую очередь элюируемого диастереоизомера (пик 2).

$[\alpha]_D^{20}$ = -23.1°, 589 нм, c = 0.42 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 3.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 642/644 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.961 (0.87), 0.979 (2.07), 0.998 (1.02), 1.107 (0.07), 1.135 (0.17), 1.157 (0.17), 1.187 (0.08), 1.280 (0.08), 1.311 (0.15), 1.329 (0.34), 1.346 (0.45), 1.364 (0.31), 1.385 (0.18), 1.440 (16.00), 1.597 (0.15), 1.629 (0.19), 1.675 (0.18), 1.706 (0.16), 1.816 (0.25), 1.849 (0.24), 1.888 (0.21), 1.917 (0.23), 1.948 (0.19), 2.118 (0.22), 2.128 (0.23), 2.147 (1.23), 2.158 (0.74), 2.180 (0.37), 2.201 (1.75), 2.239 (0.09), 2.399 (0.04), 2.473 (0.12), 2.776 (0.11), 2.803 (0.20), 2.831 (0.11), 3.559 (0.38), 3.588 (0.35), 3.658 (0.21), 3.744 (0.41), 3.791 (0.10), 3.896 (0.07), 4.109 (0.04), 7.324 (0.19), 7.342 (0.41), 7.362 (0.30), 7.425 (0.25), 7.443 (0.44), 7.461 (0.23), 7.507 (0.62), 7.509 (0.57), 7.526 (0.53), 7.529 (0.49), 7.554 (0.60), 7.570 (0.47), 7.697 (0.19), 7.720 (1.51), 7.727 (0.87), 7.744 (0.12), 7.749 (0.14), 7.960 (0.11), 8.773 (0.23), 8.787 (0.45), 8.801 (0.21).

Пример 100A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 3)*

При описанном в Примере 97A разделении диастереоизомеров получили 462 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде в третью очередь элюируемого диастереоизомера (пик 3).

$[\alpha]_D^{20}$ = -6.9°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 3.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 642/644 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.077 (0.11), 0.093 (0.12), 0.976 (0.84), 0.995 (2.12), 1.014 (1.04), 1.121 (0.06), 1.150 (0.16), 1.179 (0.16), 1.201 (0.08), 1.294 (0.07), 1.325 (0.13), 1.342 (0.33), 1.359 (0.45), 1.377 (0.31), 1.397 (0.16), 1.416 (0.11), 1.454

(16.00), 1.611 (0.12), 1.649 (0.20), 1.682 (0.19), 1.713 (0.15), 1.831 (0.23), 1.863 (0.22), 1.901 (0.20), 1.930 (0.22), 1.961 (0.18), 2.131 (0.22), 2.140 (0.19), 2.158 (1.19), 2.169 (0.70), 2.203 (1.05), 2.413 (0.04), 2.755 (0.04), 2.805 (0.12), 2.832 (0.21), 2.861 (0.11), 3.584 (0.35), 3.605 (0.26), 3.671 (0.19), 3.757 (0.36), 7.336 (0.17), 7.354 (0.39), 7.371 (0.29), 7.437 (0.24), 7.455 (0.43), 7.474 (0.22), 7.517 (0.53), 7.520 (0.55), 7.537 (0.44), 7.539 (0.45), 7.565 (0.52), 7.568 (0.53), 7.584 (0.45), 7.711 (0.18), 7.734 (1.41), 7.736 (1.18), 7.741 (0.85), 7.759 (0.12), 7.764 (0.14), 8.786 (0.20), 8.801 (0.40), 8.815 (0.20).

Пример 101A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 4)*

При описанном в Примере 97A разделении диастереоизомеров получили 483 мг (100% чистоты, ее-значение 93%) указанного в заголовке соединения в виде в последнюю очередь элюируемого диастереоизомера (пик 4).

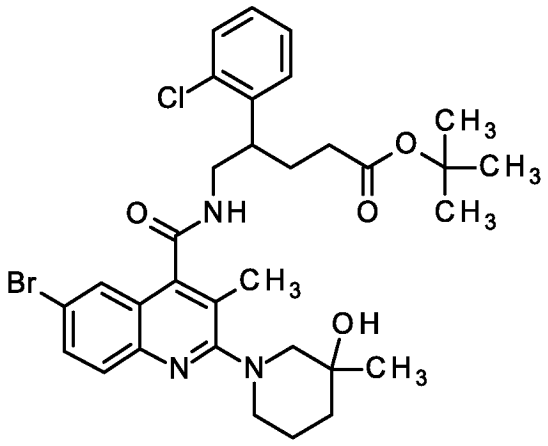
$[\alpha]_D^{20}$ = +23.3°, 589 нм, c = 0.39 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 3.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 642/644 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.931 (0.89), 0.950 (2.16), 0.968 (1.10), 1.077 (0.07), 1.106 (0.18), 1.136 (0.19), 1.156 (0.08), 1.251 (0.08), 1.282 (0.15), 1.299 (0.35), 1.317 (0.48), 1.334 (0.34), 1.356 (0.18), 1.374 (0.13), 1.411 (16.00), 1.599 (0.20), 1.646 (0.19), 1.677 (0.19), 1.787 (0.27), 1.819 (0.26), 1.858 (0.23), 1.886 (0.26), 1.919 (0.21), 2.089 (0.21), 2.099 (0.21), 2.117 (1.38), 2.129 (0.83), 2.151 (0.35), 2.172 (2.06), 2.370 (0.04), 2.445 (0.13), 2.472 (0.21), 2.746 (0.12), 2.775 (0.23), 2.804 (0.13), 3.530 (0.42), 3.559 (0.40), 3.628 (0.24), 3.715 (0.46), 7.294 (0.20), 7.312 (0.47), 7.330 (0.33), 7.395 (0.28), 7.414 (0.51), 7.432 (0.27), 7.478 (0.68), 7.498 (0.58), 7.524 (0.68), 7.541 (0.54), 7.668 (0.17), 7.691 (1.78), 7.697 (0.99), 7.719 (0.14), 8.743 (0.25), 8.758 (0.50), 8.772 (0.24).

Пример 102A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (смесь *диастереоизомеров)*



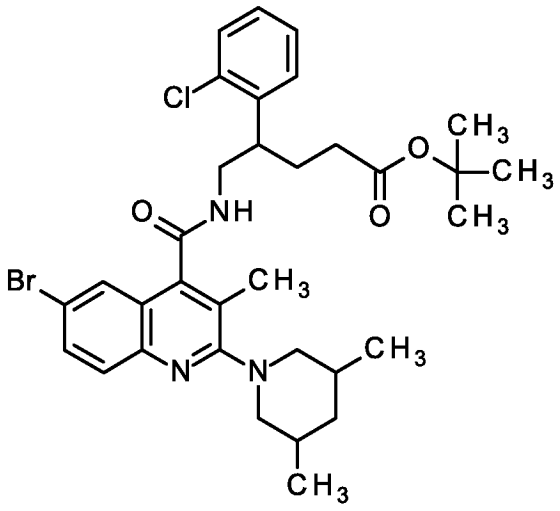
К суспензии из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (200 мг, 98% чистоты, 346 мкмоль, Пример 37A) в NMP (3.0 мл) добавили (+/-)-3-метилпиперидин-3-ол-гидрохлорид (420 мг, 2.77 ммоль) и DIPEA (482 мкл, 2.77 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 120 °C. После охлаждения до КТ смесь сконцентрировали, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 148 мг (98% чистоты, 65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.52 мин; MS (ESIpos): m/z = 644/646 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.024 (0.28), 1.190 (2.69), 1.333 (0.13), 1.356 (0.61), 1.370 (16.00), 1.558 (0.67), 1.571 (0.73), 1.612 (0.18), 1.819 (0.32), 2.047 (0.21), 2.075 (1.34), 2.087 (0.74), 2.103 (0.26), 2.167 (1.65), 2.327 (0.05), 2.393 (0.05), 2.411 (0.05), 3.022 (1.29), 3.076 (0.57), 3.587 (0.22), 3.672 (0.40), 4.100 (0.08), 4.603 (0.40), 4.617 (0.43), 7.254 (0.20), 7.273 (0.46), 7.290 (0.32), 7.354 (0.28), 7.372 (0.50), 7.391 (0.26), 7.439 (0.70), 7.459 (0.60), 7.483 (0.66), 7.500 (0.53), 7.616 (0.38), 7.638 (1.32), 7.651 (0.85), 7.656 (0.75), 7.674 (0.23), 7.678 (0.23), 8.709 (0.24), 8.723 (0.48), 8.737 (0.23).

Пример 103A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3,5-диметилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (с*месь диастереоизомеров)*



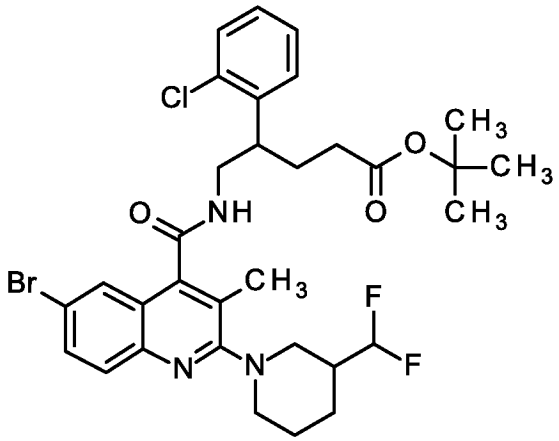
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (200 мг, 353 мкмоль, Пример 37A) в NMP (2.5 мл) добавили (+/-)-*(цис-транс)*-3,5-диметилпиперидин (80 мг, 706 мкмоль, с*месь диастереоизомеров*, CAS-RN 35794-11-7) и DIPEA (140 мкл, 780 мкмоль), и смесь перемешивали 18 ч при 100 °C. Затем снова прибавили (+/-)-*(цис-транс)*-3,5-диметилпиперидин (40 мг, 353 мкмоль, с*месь диастереоизомеров*, CAS-RN 35794-11-7) и DIPEA (76 мкл, 425 мкмоль), и смесь перемешивали далее при 100 °C. После всего 42 ч смесь охладили до КТ и отфильтровали. Фильтрат очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 91 мг (100% чистоты, 40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.59 мин; MS (ESIpos): m/z = 642/644 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.63), 0.719 (0.19), 0.749 (0.22), 0.897 (2.28), 0.913 (2.32), 1.007 (0.49), 1.020 (0.49), 1.234 (0.32), 1.369 (16.00), 1.438 (0.18), 1.807 (0.53), 1.988 (0.18), 2.074 (1.32), 2.085 (0.78), 2.137 (1.33), 2.170 (0.39), 2.327 (0.25), 3.490 (0.35), 3.518 (0.33), 3.583 (0.21), 3.669 (0.33), 5.754 (1.78), 7.255 (0.17), 7.272 (0.41), 7.290 (0.29), 7.354 (0.24), 7.373 (0.45), 7.391 (0.25), 7.440 (0.61), 7.458 (0.53), 7.481 (0.59), 7.498 (0.47), 7.649 (2.04), 8.708 (0.37).

Пример 104A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-(дифторметил)пиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (с*месь диастереоизомеров)*

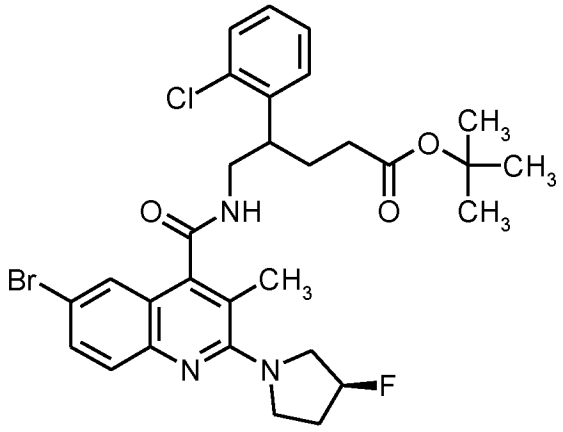


К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (200 мг, 353 мкмоль, Пример 37A) в NMP (2.5 мл) добавили (+/-)-3-(дифторметил)пиперидин-гидрохлорид (121 мг, 706 мкмоль) и DIPEA (140 мкл, 780 мкмоль), и смесь перемешивали 18 ч при 100 °C. Затем снова прибавили (+/-)-3-(дифторметил)пиперидин-гидрохлорид (60 мг, 353 мкмоль) и DIPEA (70 мкл, 390 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 24 ч при 100 °C. После этого смесь перемешивали 15 мин в закрытом стеклянном сосуде в микроволновой печи (Biotage) при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и несколько раз экстрагировали дихлорметаном. 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 Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 95:5 → 20:80, Isolera One). Две объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующий остаток высушили в вакууме. Получили 98 мг (41% чистоты, 17% теор. вых.) первой партии указанного в заголовке соединения и 18 г (54% чистоты, 4% теор. вых., смотрите раздел Аналитика) второй партии указанного в заголовке соединения, которые затем объединили.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.75 мин; MS (ESIpos): m/z = 664/666 $[M+H]^+$

Пример 105A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[(*3S*)-3-фторпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(смесь эпимеров)*



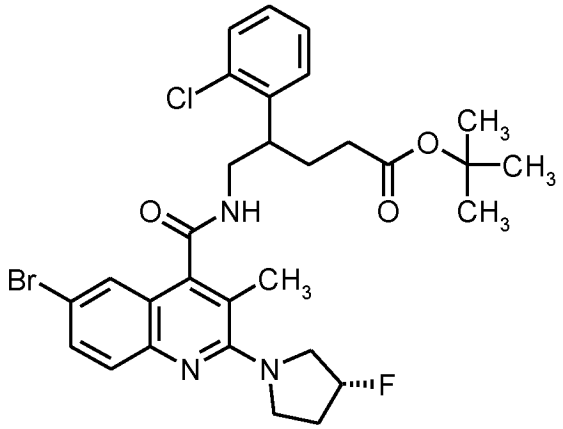
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (200 мг, 353 мкмоль, Пример 37A) в NMP (2.5 мл) добавили (*3S*)-3-фторпирролидин-гидрохлорид (89 мг, 706 мкмоль) и DIPEA (140 мкл, 780 мкмоль), и смесь перемешивали 18 ч при 100 °C. Затем снова прибавили (*3S*)-3-фторпирролидин-гидрохлорид (45 мг, 353 мкмоль) и DIPEA (76 мкл, 425 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 24 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь отфильтровали. Фильтрат очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 141 мг (89% чистоты, 57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.26 мин; MS (ESIpos): m/z = 618/620 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.32), -0.008 (3.09), 0.007 (3.00), 0.146 (0.31), 1.156 (0.38), 1.175 (0.78), 1.192 (0.41), 1.366 (15.46), 1.370 (16.00), 1.818 (0.30), 1.988 (1.44), 2.074 (1.85), 2.175 (1.40), 2.327 (0.23), 2.366 (0.27), 2.523 (0.66), 2.669 (0.21), 2.709 (0.24), 3.598 (0.58), 3.867 (0.24), 4.020 (0.45), 4.038 (0.40), 5.330 (0.35), 5.464 (0.34), 7.260 (0.44), 7.277 (0.49), 7.362 (0.56), 7.380 (0.52), 7.435 (0.94), 7.454 (0.79), 7.476 (0.57), 7.504 (0.83), 7.526 (1.00), 7.531 (1.04), 7.575 (0.54), 7.581 (0.97), 7.587 (0.53), 7.603 (0.55), 7.895 (0.27), 8.688 (0.52).

Пример 106A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[*(3R)*-3-фторпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(смесь эпимеров)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (200 мг, 353 мкмоль, Пример 37A) в NMP (2.6 мл) добавили (*3R*)-3-фторпирролидин-гидрохлорид (89 мг, 706 мкмоль) и DIPEA (140 мкл, 780 мкмоль), и смесь перемешивали 18 ч при 100 °C. Затем снова прибавили (*3R*)-3-фторпирролидин-гидрохлорид (45 мг, 353 мкмоль) и DIPEA (76 мкл, 425 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 24 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и несколько раз экстрагировали дихлорметаном. 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 Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 4:6, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 98 мг (41% чистоты, 17% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

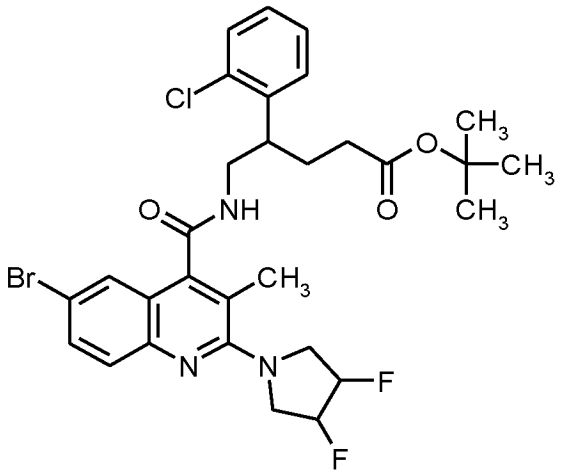
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.50 мин; MS (ESIpos): m/z = 618/620 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.50), 0.008 (0.91), 1.157 (0.46), 1.175 (0.91), 1.192 (0.46), 1.366 (16.00), 1.370 (14.31), 1.817 (0.28), 1.988 (1.65), 2.074 (1.82), 2.085 (1.02), 2.174 (1.43), 2.327 (0.20), 2.366 (0.24), 2.669 (0.21), 2.709 (0.24), 3.595 (0.63), 3.867 (0.27), 4.020 (0.51), 4.038 (0.47), 5.330 (0.36), 5.465 (0.36), 7.261 (0.44), 7.278 (0.48), 7.344 (0.31), 7.363 (0.56), 7.379 (0.49), 7.435 (0.95), 7.455 (0.80), 7.476

(0.59), 7.504 (0.86), 7.508 (0.77), 7.526 (1.06), 7.530 (1.06), 7.575 (0.58), 7.581 (1.00), 7.587 (0.55), 7.598 (0.33), 7.603 (0.57), 7.609 (0.32), 8.689 (0.55).

Пример 107A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[*транс*-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (200 мг, 353 мкмоль, Пример 37A) в NMP (2.5 мл) добавили (+/-)-*транс*-3,4-дифторпирролидин-гидрохлорид (101 мг, 706 мкмоль) и DIPEA (140 мкл, 780 мкмоль), и смесь перемешивали 18 ч при 100 °C. Затем снова прибавили (+/-)-*транс-3,4-дифтор*пирролидин-гидрохлорид (50 мг, 353 мкмоль) и DIPEA (70 мкл, 390 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 24 ч при 100 °C. После этого смесь перемешивали 15 мин в закрытом стеклянном сосуде в микроволновой печи (Biotage) при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 169 мг (77% чистоты, 58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

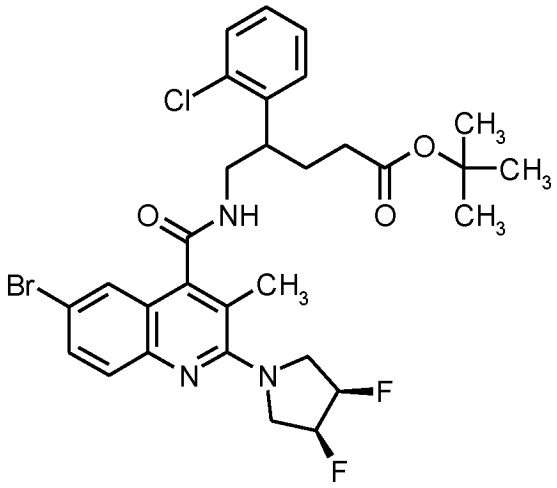
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.33 мин; MS (ESIpos): m/z = 636/638 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.49), 1.157 (2.03), 1.175 (4.09), 1.193 (2.07), 1.333 (0.19), 1.367 (13.18), 1.371 (16.00), 1.820 (0.30), 1.988 (7.63), 2.076 (1.81), 2.089 (1.06), 2.106 (0.39), 2.192 (1.13), 2.327 (0.11), 2.366 (0.09), 3.596 (0.32), 3.714 (0.37), 4.003 (0.63), 4.021 (1.85), 4.039 (1.84), 4.056 (0.69), 4.185 (0.19), 5.360 (0.41),

5.494 (0.41), 7.261 (0.39), 7.280 (0.47), 7.345 (0.22), 7.364 (0.49), 7.382 (0.47), 7.437 (0.79), 7.457 (0.66), 7.480 (0.48), 7.490 (0.55), 7.508 (0.39), 7.549 (0.48), 7.568 (0.84), 7.571 (0.84), 7.617 (0.73), 7.639 (0.40), 7.895 (0.86), 8.696 (0.43), 8.859 (0.16).

Пример 108A

(+/-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[*цис*-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (200 мг, 353 мкмоль, Пример 37A) в NMP (2.5 мл) добавили цис-3,4-дифторпирролидин-гидрохлорид (101 мг, 706 мкмоль) и DIPEA (140 мкл, 780 мкмоль), и смесь перемешивали 18 ч при 100 °C. Затем снова прибавили цис-*3,4*-дифторпирролидин-гидрохлорид (50 мг, 353 мкмоль) и DIPEA (70 мкл, 390 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 24 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток высушили в вакууме. Получили 60 мг (97% чистоты, 26% теор. вых.) первой партии указанного в заголовке соединения и 100 мг (88% чистоты, 39% теор. вых.) второй партии указанного в заголовке соединения, которые объединили для последующей реакции.

Аналитика первой партии:

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.31 мин; MS (ESIpos): m/z = 636/638 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.157 (1.14), 1.175 (2.31), 1.192 (1.17), 1.308 (0.09), 1.335 (0.15), 1.368 (16.00), 1.818 (0.20), 1.988 (4.34), 2.074 (1.23), 2.086 (0.67), 2.103 (0.28), 2.159 (0.85), 3.581 (0.22), 3.670 (0.24), 3.782 (0.23), 4.002 (0.52), 4.020 (1.17), 4.038 (1.12), 4.056 (0.38), 5.298 (0.23), 5.426 (0.20), 5.435 (0.20), 5.461 (0.22), 7.251 (0.17), 7.269 (0.39), 7.289 (0.28), 7.353 (0.25), 7.371 (0.44), 7.389 (0.25), 7.435 (0.70), 7.455 (0.58), 7.481 (0.56), 7.498 (0.41), 7.542 (0.67), 7.564 (1.21), 7.610 (0.68), 7.616 (0.62), 7.633 (0.36), 7.638 (0.35), 8.690 (0.40).

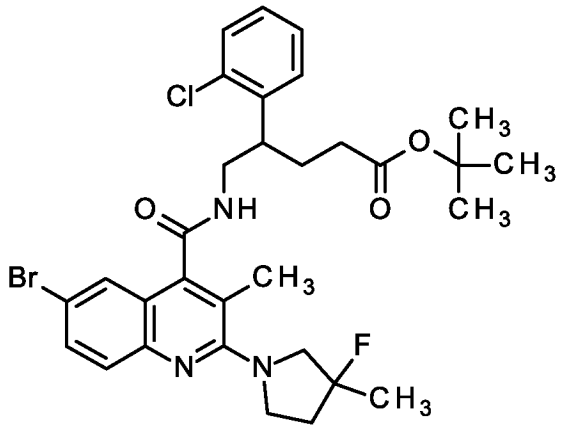
Аналитика второй партии:

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.31 мин; MS (ESIpos): m/z = 636/638 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.47), 0.007 (0.35), 1.156 (1.58), 1.174 (3.21), 1.192 (1.61), 1.208 (0.07), 1.308 (0.10), 1.335 (0.15), 1.368 (16.00), 1.524 (0.06), 1.817 (0.19), 1.988 (5.93), 2.046 (0.19), 2.074 (1.20), 2.086 (0.64), 2.103 (0.26), 2.158 (0.75), 2.327 (0.06), 2.365 (0.06), 3.582 (0.21), 3.670 (0.22), 3.779 (0.20), 4.002 (0.61), 4.020 (1.51), 4.038 (1.48), 4.056 (0.49), 5.298 (0.20), 5.324 (0.16), 5.426 (0.17), 5.435 (0.18), 5.460 (0.20), 7.251 (0.15), 7.269 (0.34), 7.288 (0.25), 7.353 (0.22), 7.371 (0.40), 7.390 (0.23), 7.434 (0.64), 7.437 (0.62), 7.454 (0.55), 7.481 (0.51), 7.497 (0.39), 7.542 (0.63), 7.564 (1.13), 7.610 (0.63), 7.616 (0.57), 7.632 (0.34), 7.638 (0.33), 7.894 (0.26), 8.690 (0.36).

Пример 109A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (с*месь диастереоизомеров)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (200 мг, 353 мкмоль, Пример 37A)

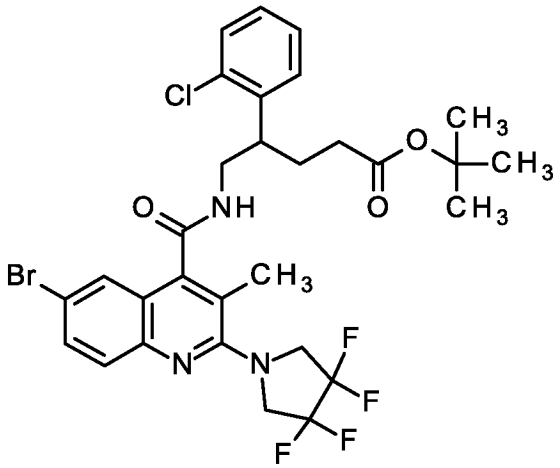
в NMP (2.5 мл) добавили (+/-)-3-фтор-3-метилпирролидин-гидрохлорид (99 мг, 706 мкмоль) и DIPEA (140 мкл, 780 мкмоль), и смесь перемешивали 18 ч при 100 °C. Затем снова прибавили (+/-)-3-фтор-3-метилпирролидин-гидрохлорид (50 мг, 353 мкмоль) и DIPEA (76 мкл, 425 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 24 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и несколько раз экстрагировали дихлорметаном. 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 Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 4:6, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 98 мг (41% чистоты, 17% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.58 мин; MS (ESIpos): m/z = 632/634 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.89), 0.007 (0.80), 1.366 (11.66), 1.370 (10.65), 1.398 (16.00), 1.539 (2.15), 1.591 (2.13), 1.815 (0.21), 2.073 (1.38), 2.084 (0.84), 2.100 (0.38), 2.169 (1.12), 2.327 (0.17), 2.365 (0.21), 2.669 (0.18), 2.709 (0.21), 3.608 (0.44), 3.798 (0.16), 3.920 (0.28), 7.259 (0.33), 7.278 (0.37), 7.343 (0.23), 7.362 (0.42), 7.378 (0.36), 7.434 (0.71), 7.454 (0.59), 7.473 (0.40), 7.494 (0.66), 7.499 (0.63), 7.517 (0.80), 7.521 (0.79), 7.567 (0.41), 7.573 (0.72), 7.579 (0.39), 7.595 (0.43), 8.688 (0.37).

Пример 110A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*

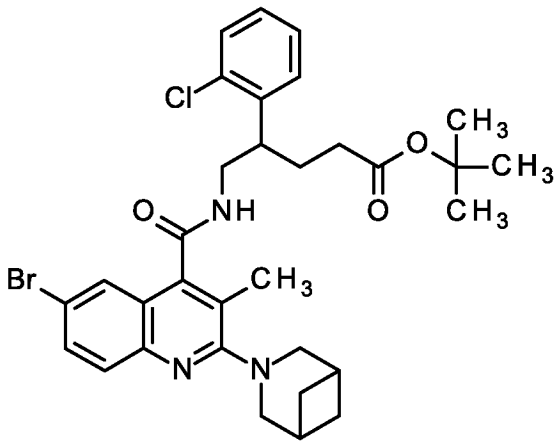


К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (200 мг, 353 мкмоль, Пример 37A) в NMP (2.5 мл) добавили (+/-)-3,3,4,4-тетрафторпирролидин-гидрохлорид (127 мг, 706 мкмоль) и DIPEA (140 мкл, 780 мкмоль), и смесь перемешивали 18 ч при 100 °C. Затем снова прибавили (+/-)-3,3,4,4-тетрафторпирролидин-гидрохлорид (64 мг, 353 мкмоль) и DIPEA (76 мкл, 425 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 24 ч при 100 °C. После этого смесь перемешивали 15 мин в закрытом стеклянном сосуде в микроволновой печи (Biotage) при 100 °C. Затем смесь перемешивали 1 ч в закрытом стеклянном сосуде в микроволновой печи (Biotage) при 120 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и несколько раз экстрагировали дихлорметаном. 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 Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 71 мг (9% чистоты, 3% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.43 мин; MS (ESIpos): m/z = 672/674 $[M+H]^+$

Пример 111A

(+/-)-*трет*-бутил-5-[({2-[3-азабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]-6-бром-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



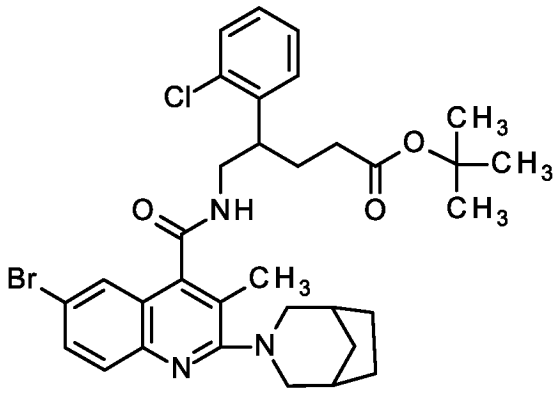
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (200 мг, 353 мкмоль, Пример 37A) в NMP (1.9 мл) добавили 3-азабицикло[3.1.1]гептан-гидрохлорид (92 мг, 689 мкмоль) и DIPEA (150 мкл, 860 мкмоль), и смесь перемешивали четыре дня при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 66 мг (100% чистоты, 31% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.81 мин; MS (ESIpos): m/z = 626/628 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.234 (0.16), 1.330 (0.12), 1.367 (16.00), 1.438 (0.73), 1.444 (0.67), 1.454 (0.69), 1.460 (0.77), 1.816 (0.21), 2.045 (0.25), 2.074 (1.55), 2.086 (1.09), 2.102 (0.76), 2.192 (1.21), 3.584 (0.24), 3.663 (0.33), 3.868 (0.34), 7.249 (0.19), 7.269 (0.44), 7.287 (0.32), 7.351 (0.28), 7.370 (0.51), 7.388 (0.29), 7.436 (0.77), 7.456 (0.61), 7.480 (0.59), 7.497 (0.43), 7.524 (0.63), 7.546 (1.26), 7.583 (0.68), 7.588 (0.63), 7.605 (0.33), 7.610 (0.32), 8.713 (0.45).

Пример 112A

(+/-)-*трет*-бутил-5-[({2-[3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-6-бром-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



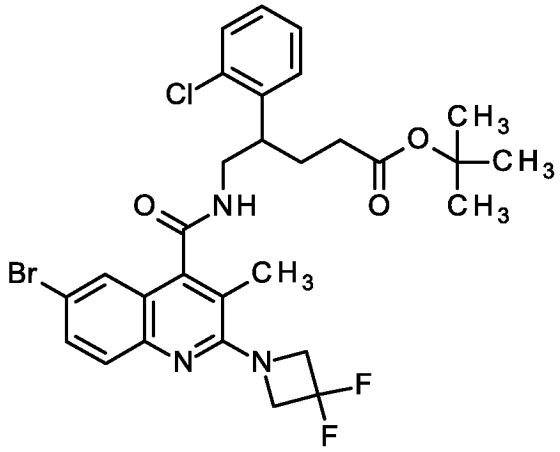
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (108 мг, 98% чистоты, 185 мкмоль, Пример 37A) в NMP (1.0 мл) добавили 3-азабицикло[3.2.1]октан-гидрохлорид (219 мг, 1.48 ммоль) и DIPEA (390 мкл, 2.2 ммоль), и смесь перемешивали 48 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь с смешали с водой и этилацетатом (соответственно 50 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 80 мг (100% чистоты, 67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 3.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 640/642 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.028 (0.90), -0.013 (0.70), 0.848 (0.17), 1.229 (2.08), 1.254 (0.24), 1.364 (16.00), 1.547 (0.92), 1.659 (0.41), 1.742 (0.48), 1.761 (0.50), 1.810 (0.21), 2.040 (0.21), 2.068 (1.18), 2.079 (0.59), 2.095 (0.22), 2.178 (1.29), 2.292 (0.63), 2.361 (0.15), 2.664 (0.12), 2.705 (0.16), 2.906 (0.35), 2.932 (0.29), 3.577 (0.20), 3.662 (0.35), 7.251 (0.17), 7.270 (0.38), 7.286 (0.28), 7.349 (0.24), 7.368 (0.43), 7.386 (0.22), 7.440 (0.60), 7.460 (0.54), 7.475 (0.59), 7.491 (0.44), 7.602 (0.41), 7.624 (1.25), 7.642 (0.77), 7.647 (0.69), 7.664 (0.25), 7.669 (0.25), 8.728 (0.42).

Пример 113A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



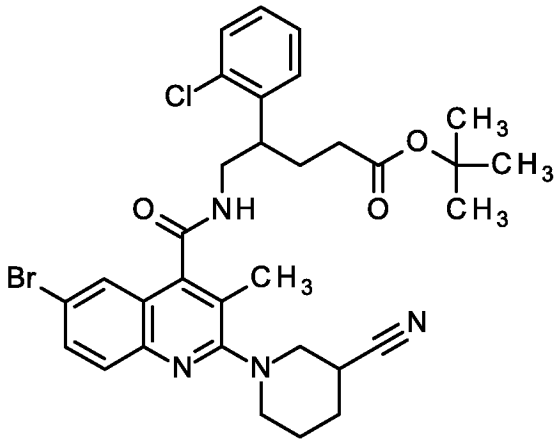
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (200 мг, 353 мкмоль, Пример 37A) в NMP (2.5 мл) добавили 3,3-дифторазетидин-гидрохлорид (92 мг, 706 мкмоль) и DIPEA (140 мкл, 780 мкмоль), и смесь перемешивали 18 ч при 100 °C. Затем снова добавили 3,3-дифторазетидин-гидрохлорид (46 мг, 353 мкмоль) и DIPEA (76 мкл, 425 мкмоль), и смесь перемешивали 24 ч при 100 °C. После этого смесь перемешивали 15 мин в закрытом стеклянном сосуде в микроволновой печи (Biotage) при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и несколько раз экстрагировали дихлорметаном. 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 Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 95:5 → 5:5, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 32 мг (96% чистоты, 14% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.35 мин; MS (ESIpos): m/z = 622/624 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.48), -0.008 (4.16), 0.008 (4.20), 0.146 (0.48), 1.367 (16.00), 1.398 (1.97), 2.070 (1.48), 2.084 (0.81), 2.327 (0.52), 2.366 (0.69), 2.523 (1.89), 2.670 (0.58), 2.710 (0.67), 4.581 (0.48), 4.613 (0.89), 4.645 (0.44), 7.435 (0.60), 7.455 (0.50), 7.475 (0.50), 7.492 (0.40), 7.589 (0.60), 7.611 (1.20), 7.648 (0.64), 7.654 (0.60).

Пример 114A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-цианпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*



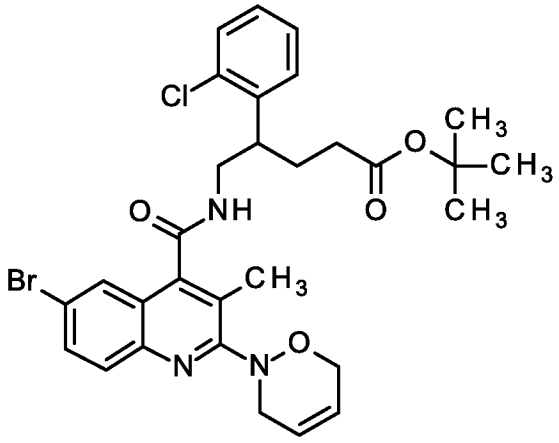
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (250 мг, 441 мкмоль, Пример 37A) в NMP (2.0 мл) добавили (+/-)-пиперидин-3-карбонитрил (389 мг, 3.53 ммоль) и DIPEA (620 мкл, 3.5 ммоль), и смесь перемешивали 42 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 197 мг (91% чистоты, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.58 мин; MS (ESIpos): m/z = 639/641 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.209 (0.07), 1.309 (0.05), 1.333 (0.10), 1.369 (16.00), 1.526 (0.08), 1.714 (0.17), 1.819 (0.35), 1.876 (0.37), 1.889 (0.55), 1.902 (0.46), 2.046 (0.19), 2.075 (1.26), 2.088 (0.72), 2.104 (0.25), 2.183 (1.43), 2.327 (0.05), 2.365 (0.05), 2.669 (0.05), 2.709 (0.05), 3.020 (0.16), 3.268 (0.30), 3.293 (0.34), 3.444 (0.22), 3.458 (0.22), 3.475 (0.18), 3.490 (0.14), 3.588 (0.21), 3.683 (0.36), 7.254 (0.18), 7.272 (0.41), 7.292 (0.29), 7.354 (0.25), 7.373 (0.45), 7.391 (0.23), 7.441 (0.59), 7.461 (0.49), 7.486 (0.54), 7.505 (0.42), 7.671 (0.21), 7.693 (1.42), 7.697 (1.08), 7.702 (0.83), 7.724 (0.14), 7.894 (0.21), 8.723 (0.21), 8.737 (0.42), 8.751 (0.20).

Пример 115A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,6-дигидро-2H-1,2-оксазин-2-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



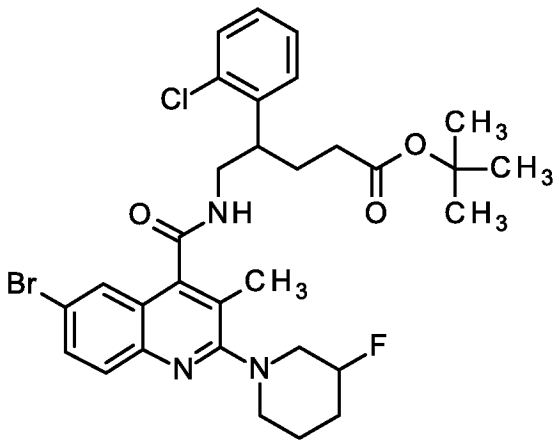
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (300 мг, 530 мкмоль, Пример 37A) в NMP (3.0 мл) добавили 3,6-дигидро-2*H*-1,2-оксазин-гидрохлорид (515 мг, 4.24 ммоль) и DIPEA (920 мкл, 5.3 ммоль), и смесь перемешивали 44 ч при 120 °C. После охлаждения до КТ смесь отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток адсорбировали в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 70 мг (100% чистоты, 21% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.70 мин; MS (ESIpos): m/z = 614/616 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.08), -0.023 (0.15), 0.007 (0.69), 0.146 (0.08), 1.233 (0.28), 1.312 (0.08), 1.330 (0.11), 1.370 (16.00), 1.826 (0.20), 2.051 (0.24), 2.079 (1.25), 2.090 (0.67), 2.106 (0.25), 2.188 (0.96), 2.327 (0.08), 2.669 (0.08), 3.596 (0.21), 3.691 (0.36), 4.069 (0.88), 4.503 (0.49), 5.991 (0.19), 6.017 (0.46), 6.050 (0.40), 6.075 (0.17), 7.259 (0.21), 7.275 (0.39), 7.294 (0.27), 7.356 (0.23), 7.375 (0.42), 7.393 (0.22), 7.445 (0.61), 7.465 (0.51), 7.486 (0.48), 7.502 (0.37), 7.749 (2.16), 7.752 (2.17), 8.830 (0.21), 8.844 (0.42).

Пример 116A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*



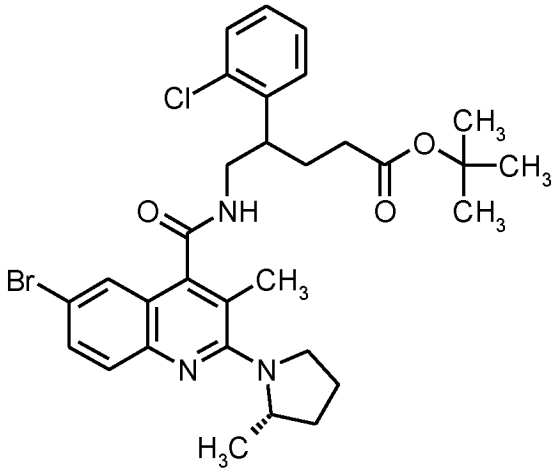
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (3.00 г, 98% чистоты, 5.19 ммоль, Пример 37A) в NMP (48 мл) добавили (+/-)-3-фторпиперидин-гидрохлорид (3.99 г, 28.6 ммоль) и DIPEA (5.0 мл, 29 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 120 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (200 мл) и этилацетатом (100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу несколько раз экстрагировали этилацетатом (соответственно 100 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 95:5 → 7:3, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.61 г (98% чистоты, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.69 мин; MS (ESIpos): m/z = 632/634 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.209 (0.07), 1.333 (0.09), 1.369 (16.00), 1.398 (5.31), 1.526 (0.07), 1.644 (0.17), 1.813 (0.31), 1.898 (0.28), 2.054 (0.19), 2.074 (1.20), 2.087 (0.67), 2.103 (0.27), 2.144 (1.42), 2.327 (0.06), 2.670 (0.06), 3.093 (0.19), 3.160 (0.20), 3.376 (0.18), 3.406 (0.10), 3.433 (0.17), 3.466 (0.11), 3.586 (0.20), 3.677 (0.36), 4.815 (0.13), 4.938 (0.13), 7.254 (0.17), 7.272 (0.41), 7.290 (0.30), 7.354 (0.24), 7.373 (0.45), 7.391 (0.23), 7.439 (0.61), 7.458 (0.52), 7.484 (0.54), 7.500 (0.45), 7.647 (0.26), 7.669 (1.41), 7.676 (0.96), 7.681 (0.83), 7.699 (0.17), 7.704 (0.18), 8.712 (0.21), 8.726 (0.43), 8.740 (0.20).

Пример 117A

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[(*2S*)-2-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(смесь эпимеров)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (450 мг, 795 мкмоль, Пример 37A) в NMP (4.0 мл) добавили (*2S*)-2-метилпирролидин (650 мкл, 6.4 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 7.9 ммоль), и смесь перемешивали 3 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 391 мг (100% чистоты, 80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.70 мин; MS (ESIpos): m/z = 614/616 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.42), 0.008 (0.37), 1.142 (2.75), 1.157 (2.75), 1.208 (0.09), 1.234 (0.15), 1.301 (0.11), 1.330 (0.16), 1.366 (16.00), 1.369 (14.87), 1.541 (0.23), 1.557 (0.27), 1.579 (0.27), 1.607 (0.18), 1.687 (0.22), 1.812 (0.28), 1.897 (0.31), 2.045 (0.38), 2.072 (1.98), 2.084 (1.41), 2.103 (1.71), 2.327 (0.10), 2.366 (0.10), 2.669 (0.09), 2.710 (0.09), 3.610 (0.34), 3.694 (0.29), 3.716 (0.45), 3.736 (0.45), 4.361 (0.23), 4.376 (0.38), 4.398 (0.35), 4.414 (0.21), 7.241 (0.17), 7.259 (0.47), 7.278 (0.52), 7.296 (0.22), 7.341 (0.28), 7.360 (0.62), 7.379 (0.55), 7.398 (0.22), 7.434 (0.98), 7.454 (0.83), 7.474 (0.62), 7.499 (0.87), 7.503 (0.82), 7.521 (1.03), 7.526 (1.04), 7.569 (0.53), 7.575 (0.94), 7.580 (0.52), 7.591 (0.30), 7.597 (0.51), 7.603 (0.30), 8.698 (0.57).

Разделение смеси эпимеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (376 мг) растворили в метаноле (30 мл) и посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе разделили на энантиомеры/эпимеры (смотрите Примеры 118A и 119A) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; ввод проб: 1.0 мл; элюент: 17% этанол/83% диоксида углерода; продолжительность действия 11 мин, изократический, УФ-детектирование 210 нм, температура 40 °C]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 118A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[(*2S*)-2-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(эпимер 1)*

При описанном в Примере 117A разделении эпимеров получили 150 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого эпимера/энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -29.3°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.67 мин; MS (ESIpos): m/z = 614/616 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.140 (1.67), 1.155 (1.68), 1.205 (0.07), 1.300 (0.10), 1.333 (0.09), 1.365 (16.00), 1.540 (0.14), 1.556 (0.16), 1.562 (0.16), 1.578 (0.16), 1.606 (0.10), 1.662 (0.14), 1.688 (0.14), 1.708 (0.09), 1.794 (0.13), 1.812 (0.18), 1.895 (0.18), 2.050 (0.22), 2.072 (1.24), 2.085 (1.14), 2.124 (0.28), 2.327 (0.03), 2.669 (0.03), 3.285 (0.15), 3.580 (0.24), 3.625 (0.16), 3.691 (0.14), 3.715 (0.33), 3.732 (0.36), 3.755 (0.21), 4.360 (0.14), 4.375 (0.23), 4.390 (0.19), 4.397 (0.22), 4.413 (0.14), 7.259 (0.15), 7.277 (0.35), 7.295 (0.25), 7.360 (0.26), 7.379 (0.43), 7.397 (0.25), 7.434 (0.62), 7.436 (0.60), 7.454 (0.50), 7.456 (0.48), 7.481 (0.42), 7.499 (0.90), 7.521 (1.12), 7.568 (0.59), 7.573 (0.55), 7.590 (0.32), 7.596 (0.32), 8.683 (0.19), 8.697 (0.32).

Пример 119A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[(*2S*)-2-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(эпимер 2)*

При описанном в Примере 117A разделении эпимеров получили 147 мг (100% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого эпимера/энантиомера.

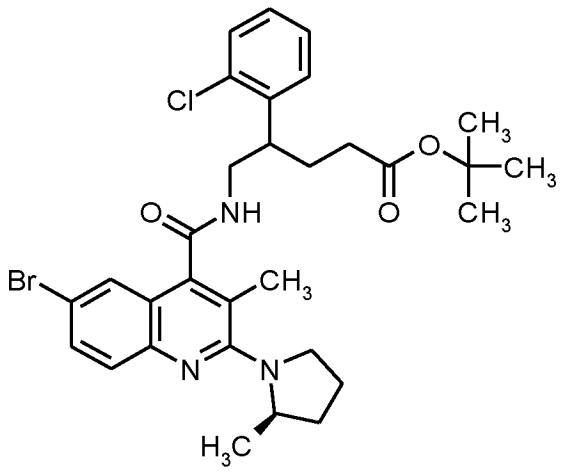
$[\alpha]_D^{20}$ = -10.3°, 589 нм, c = 0.46 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.64 мин; MS (ESIpos): m/z = 614/616 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.142 (2.01), 1.157 (2.03), 1.209 (0.07), 1.318 (0.08), 1.329 (0.15), 1.369 (16.00), 1.512 (0.06), 1.527 (0.12), 1.540 (0.15), 1.556 (0.18), 1.563 (0.17), 1.579 (0.17), 1.591 (0.13), 1.607 (0.12), 1.659 (0.14), 1.684 (0.14), 1.793 (0.15), 1.813 (0.19), 1.896 (0.20), 1.910 (0.19), 2.045 (0.28), 2.073 (1.27), 2.105 (1.49), 2.156 (0.20), 2.202 (0.04), 2.327 (0.03), 2.669 (0.03), 3.605 (0.29), 3.695 (0.27), 3.712 (0.27), 3.720 (0.35), 3.736 (0.31), 3.744 (0.19), 3.760 (0.13), 4.362 (0.15), 4.377 (0.24), 4.392 (0.20), 4.399 (0.23), 4.414 (0.14), 7.240 (0.20), 7.259 (0.44), 7.275 (0.32), 7.278 (0.32), 7.340 (0.29), 7.359 (0.53), 7.376 (0.28), 7.432 (0.65), 7.435 (0.65), 7.452 (0.59), 7.470 (0.64), 7.474 (0.65), 7.490 (0.49), 7.504 (0.76), 7.526 (1.26), 7.575 (0.72), 7.580 (0.63), 7.597 (0.39), 7.602 (0.36), 8.685 (0.22), 8.699 (0.41).

Пример 120A

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[(*2R*)-2-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(смесь эпимеров)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (450 мг, 795 мкмоль, Пример 37A) в NMP (4.0 мл) добавили (*2R*)-2-метилпирролидин (650 мкл, 6.4 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 7.9 ммоль), и смесь перемешивали 3 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ

смесь отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 391 мг (100% чистоты, 80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.69 мин; MS (ESIpos): m/z = 614/616 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.141 (2.84), 1.156 (2.86), 1.207 (0.09), 1.234 (0.15), 1.300 (0.09), 1.329 (0.14), 1.365 (16.00), 1.369 (15.64), 1.540 (0.25), 1.557 (0.29), 1.579 (0.29), 1.607 (0.20), 1.662 (0.25), 1.812 (0.31), 1.896 (0.33), 2.044 (0.39), 2.072 (2.12), 2.084 (1.52), 2.103 (1.85), 2.327 (0.07), 2.365 (0.06), 2.669 (0.08), 2.709 (0.06), 3.610 (0.37), 3.694 (0.31), 3.718 (0.49), 3.735 (0.50), 4.361 (0.23), 4.376 (0.39), 4.398 (0.37), 4.413 (0.23), 7.240 (0.18), 7.259 (0.50), 7.278 (0.56), 7.295 (0.24), 7.340 (0.30), 7.359 (0.66), 7.378 (0.59), 7.397 (0.23), 7.434 (1.03), 7.454 (0.88), 7.474 (0.66), 7.499 (0.93), 7.503 (0.87), 7.521 (1.07), 7.525 (1.10), 7.568 (0.54), 7.574 (0.96), 7.580 (0.54), 7.591 (0.31), 7.596 (0.54), 7.602 (0.31), 8.698 (0.61).

Разделение смеси эпимеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (376 мг) растворили в смеси из метанола и ацетонитрила (5 мл) и посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе разделили на энантиомеры/эпимеры (смотрите Примеры 121A и 122A) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; ввод проб: 0.3 мл; элюент: 17% изопропанола / 83% диоксида углерода; продолжительность действия 15 мин, изократический, УФ-детектирование 210 нм, температура 40 °C]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 121A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[(*2R*)-2-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(эпимер 1)*

При описанном в Примере 120A разделении эпимеров 144 мг (95% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого эпимера/энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +7.9°, 589 нм, c = 0.49 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.37 мин; MS (ESIpos): m/z = 614/616 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.142 (2.00), 1.157 (2.00), 1.209 (0.08), 1.231 (0.05), 1.317 (0.09), 1.329 (0.16), 1.369 (16.00), 1.511 (0.06), 1.526 (0.13), 1.540 (0.16), 1.556 (0.19), 1.562 (0.19), 1.578 (0.18), 1.606 (0.12), 1.658 (0.15), 1.684 (0.16), 1.702 (0.10), 1.794 (0.17), 1.812 (0.21), 1.895 (0.22), 1.909 (0.21), 2.033 (0.19), 2.045 (0.32), 2.073 (1.39), 2.105 (1.59), 2.156 (0.22), 2.202 (0.04), 2.327 (0.03), 2.365 (0.03), 2.669 (0.02), 2.709 (0.02), 3.605 (0.32), 3.694 (0.29), 3.711 (0.29), 3.719 (0.36), 3.735 (0.32), 3.760 (0.13), 4.361 (0.15), 4.377 (0.25), 4.392 (0.21), 4.399 (0.24), 4.414 (0.14), 7.240 (0.21), 7.258 (0.47), 7.275 (0.35), 7.340 (0.31), 7.357 (0.55), 7.376 (0.30), 7.432 (0.68), 7.452 (0.62), 7.470 (0.69), 7.490 (0.53), 7.504 (0.73), 7.526 (1.19), 7.575 (0.69), 7.580 (0.61), 7.597 (0.38), 7.602 (0.35), 7.845 (0.02), 8.685 (0.23), 8.699 (0.42).

Пример 122A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[(*2R*)-2-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(этимер 2)*

При описанном в Примере 120A разделении эпимеров получили 142 мг (100% чистоты, ее-значение 96%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого эпимера/энантиомера.

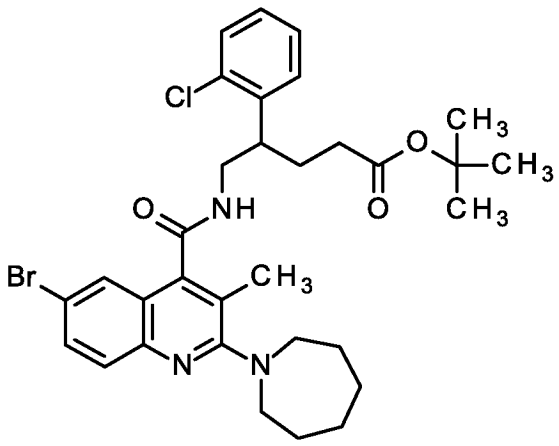
$[\alpha]_D^{20}$ = +25.9°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.36 мин; MS (ESIpos): m/z = 614/616 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.141 (1.99), 1.155 (1.99), 1.205 (0.10), 1.232 (0.06), 1.301 (0.11), 1.334 (0.13), 1.365 (16.00), 1.540 (0.17), 1.556 (0.22), 1.579 (0.21), 1.606 (0.13), 1.663 (0.20), 1.687 (0.20), 1.794 (0.20), 1.812 (0.27), 1.896 (0.26), 2.072 (1.75), 2.085 (1.56), 2.327 (0.04), 3.285 (0.22), 3.581 (0.34), 3.625 (0.25), 3.690 (0.20), 3.715 (0.43), 3.732 (0.47), 3.755 (0.28), 4.360 (0.18), 4.376 (0.31), 4.397 (0.29), 4.413 (0.17), 7.258 (0.24), 7.277 (0.49), 7.295 (0.35), 7.360 (0.39), 7.378 (0.60), 7.397 (0.35), 7.435 (0.82), 7.454 (0.66), 7.481 (0.59), 7.499 (1.04), 7.521 (1.19), 7.569 (0.66), 7.591 (0.36), 8.697 (0.45).

Пример 123A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат (р*ацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (1.50 г, 2.65 ммоль, Пример 37A) в NMP (15 мл) добавили азепан (2.4 мл, 21 ммоль) и DIPEA (4.6 мл, 26 ммоль), и смесь перемешивали 3 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь сконцентрировали, и остаток адсорбировали в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 1.40 г (97% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.89 мин; MS (ESIpos): m/z = 628/630 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.234 (0.16), 1.368 (16.00), 1.602 (1.61), 1.779 (1.14), 2.046 (0.30), 2.073 (1.46), 2.085 (0.83), 2.126 (1.55), 2.731 (2.95), 2.890 (3.44), 3.489 (1.34), 3.503 (1.82), 3.518 (1.20), 3.582 (0.26), 3.662 (0.35), 7.251 (0.21), 7.270 (0.46), 7.289 (0.33), 7.352 (0.30), 7.371 (0.51), 7.389 (0.29), 7.436 (0.80), 7.456 (0.65), 7.479 (0.61), 7.498 (0.44), 7.526 (0.69), 7.548 (1.23), 7.593 (0.70), 7.598 (0.62), 7.615 (0.37), 7.621 (0.34), 7.952 (0.45), 8.696 (0.47).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (1.4 г) растворили в смеси метанола-ацетонитрила (70 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 124A и 125A) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; ввод проб: 1.50 мл; УФ-детектирование: 210 нм, температура: 40 °C; элюент: 17% этанол / 83% диоксида углерода; продолжительность действия 14 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 124A

(-)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 123A разделении энантиомеров получили 496 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -7.2°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.90 мин; MS (ESIpos): m/z = 628/630 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.208 (0.07), 1.309 (0.09), 1.330 (0.12), 1.368 (16.00), 1.524 (0.07), 1.602 (1.44), 1.779 (0.99), 1.838 (0.14), 2.046 (0.23), 2.055 (0.20), 2.074 (1.33), 2.085 (0.74), 2.107 (0.35), 2.127 (1.42), 3.489 (1.18), 3.503 (1.67), 3.517 (1.15), 3.583 (0.22), 3.661 (0.30), 7.252 (0.18), 7.270 (0.42), 7.288 (0.31), 7.352 (0.26), 7.371 (0.47), 7.389 (0.26), 7.437 (0.73), 7.455 (0.58), 7.480 (0.56), 7.497 (0.40), 7.526 (0.66), 7.548 (1.22), 7.592 (0.66), 7.598 (0.62), 7.615 (0.35), 7.620 (0.34), 8.682 (0.22), 8.696 (0.43), 8.710 (0.21).

Пример 125A

(+)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 123A разделении энантиомеров получили 490 мг (100% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

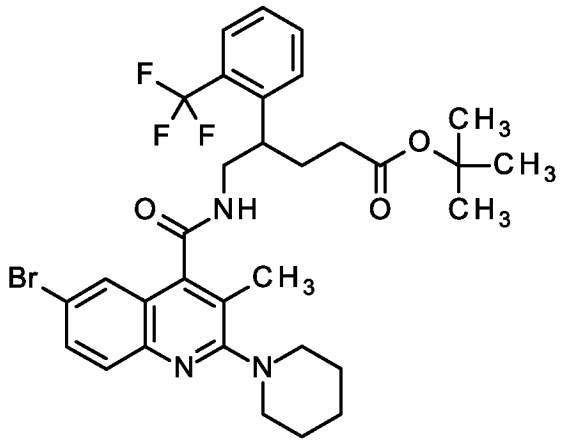
$[\alpha]_D^{20}$ = +8.6°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.90 мин; MS (ESIpos): m/z = 628/630 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.208 (0.07), 1.309 (0.09), 1.331 (0.14), 1.368 (16.00), 1.524 (0.08), 1.601 (1.71), 1.779 (1.22), 1.838 (0.16), 2.046 (0.29), 2.074 (1.56), 2.085 (0.86), 2.108 (0.48), 2.127 (1.68), 2.327 (0.03), 2.669 (0.03), 3.488 (1.38), 3.503 (1.93), 3.517 (1.26), 3.584 (0.28), 3.661 (0.37), 7.251 (0.22), 7.270 (0.48), 7.288 (0.33), 7.351 (0.31), 7.370 (0.54), 7.388 (0.30), 7.436 (0.82), 7.456 (0.67), 7.479 (0.65), 7.498 (0.47), 7.526 (0.69), 7.548 (1.24), 7.593 (0.69), 7.597 (0.62), 7.615 (0.36), 7.620 (0.34), 8.682 (0.28), 8.696 (0.50), 8.710 (0.25).

Пример 126A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (*рацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (1.00 г, 1.67 ммоль, Пример 38A) в NMP (6 мл) добавили пиперидин (1.3 мл, 13 ммоль) и DIPEA (2.3 мл, 13 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 8:2, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 648 мг (100% чистоты, 60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.84 мин; MS (ESIpos): m/z = 648/650 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.31), 0.008 (0.32), 0.924 (0.26), 0.939 (1.95), 0.955 (1.87), 1.186 (0.07), 1.346 (16.00), 1.398 (0.63), 1.503 (0.09), 1.613 (0.43), 1.679 (0.81), 1.919 (0.14), 1.949 (0.10), 1.971 (0.09), 1.989 (0.24), 2.012 (0.34), 2.024 (0.27), 2.033 (0.32), 2.054 (0.25), 2.074 (0.09), 2.094 (0.21), 2.166 (1.19), 2.328 (0.07), 2.366 (0.07), 2.417 (0.11), 2.435 (0.11), 2.670 (0.07), 2.968 (0.10), 3.151 (1.04), 3.225 (0.08), 3.680 (0.18), 7.462 (0.25), 7.481 (0.41), 7.500 (0.24), 7.636 (0.22), 7.658 (1.37), 7.663 (1.06), 7.668 (0.86), 7.685 (0.27), 7.706 (0.42), 7.722 (0.85), 7.733 (0.64), 8.761 (0.20), 8.776 (0.41), 8.791 (0.19).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (560 мг) растворили в смеси из изопропанола и гептана (соответственно 4 мл) и посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе разделили на энатиомеры (смотрите Примеры 127A и 128A) [колонка: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; ввод проб: 0.14 мл; УФ-детектирование: 220 нм, температура: 40 °C; элюент: 15% изопропанола / 85% гептана; продолжительность действия 11 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды.

Пример 127A

(-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 126A разделении энантиомеров получили 241 мг (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -14.5°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.50 мин; MS (ESIpos): m/z = 648/650 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.187 (0.07), 1.243 (0.06), 1.258 (0.07), 1.273 (0.05), 1.312 (0.11), 1.324 (0.17), 1.347 (16.00), 1.503 (0.08), 1.613 (0.49), 1.679 (0.96), 1.888 (0.16), 1.897 (0.16), 1.909 (0.16), 1.920 (0.16), 1.949 (0.12), 1.972 (0.10), 1.990 (0.27), 2.003 (0.20), 2.013 (0.39), 2.025 (0.32), 2.034 (0.36), 2.056 (0.28), 2.075 (0.11), 2.096 (0.24), 2.110 (0.18), 2.128 (0.24), 2.167 (1.40), 2.328 (0.03), 2.671 (0.02), 3.151 (1.24), 3.640 (0.20), 3.662 (0.18), 3.680 (0.22), 3.696 (0.17), 7.462 (0.30), 7.481 (0.47), 7.499 (0.29), 7.636 (0.21), 7.658 (1.49), 7.663 (1.15), 7.668 (0.90), 7.686 (0.29), 7.706 (0.48), 7.721 (0.97), 7.734 (0.78), 7.751 (0.24), 8.763 (0.23), 8.778 (0.46), 8.792 (0.22).

Пример 128A

(+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 126A разделении энантиомеров получили 249 мг (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

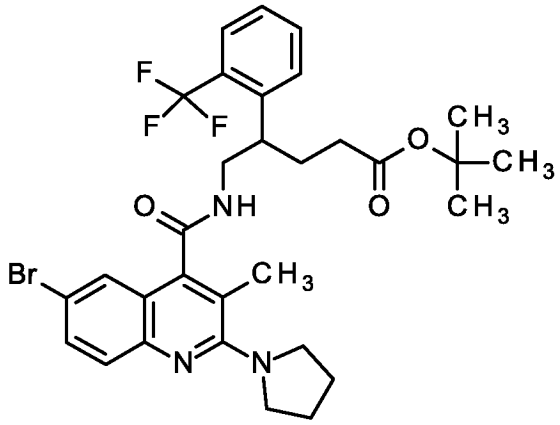
$[\alpha]_D^{20}$ = +14.3°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.50 мин; MS (ESIpos): m/z = 648/650 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.187 (0.07), 1.243 (0.08), 1.258 (0.09), 1.273 (0.06), 1.312 (0.09), 1.324 (0.16), 1.347 (16.00), 1.503 (0.08), 1.612 (0.48), 1.679 (0.94), 1.897 (0.15), 1.908 (0.16), 1.920 (0.16), 1.949 (0.12), 1.971 (0.09), 1.990 (0.26), 2.012 (0.38), 2.025 (0.31), 2.034 (0.36), 2.055 (0.28), 2.074 (0.10), 2.095 (0.24), 2.109 (0.17), 2.128 (0.23), 2.167 (1.39), 2.328 (0.04), 2.670 (0.03), 3.151 (1.22), 3.639 (0.20), 3.662 (0.18), 3.680 (0.21), 3.696 (0.17), 7.462 (0.30), 7.481 (0.47), 7.499 (0.29), 7.636 (0.21), 7.658 (1.47), 7.663 (1.14), 7.667 (0.91), 7.685 (0.29), 7.706 (0.48), 7.721 (0.97), 7.734 (0.76), 7.750 (0.24), 8.762 (0.23), 8.777 (0.46), 8.792 (0.22).

Пример 129A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (*рацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (600 мг, 1.00 ммоль, Пример 38A) в NMP (4 мл) добавили пирролидин (670 мкл, 8.0 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 8.0 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 8:2, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в

вакууме. Получили 551 мг (100% чистоты, 87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.27 мин; MS (ESIpos): m/z = 634/636 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.58), 0.008 (0.56), 0.923 (0.30), 0.938 (2.40), 0.955 (2.28), 1.344 (16.00), 1.398 (1.68), 1.879 (1.44), 1.942 (0.15), 1.965 (0.11), 1.983 (0.24), 2.006 (0.30), 2.018 (0.37), 2.034 (0.32), 2.056 (0.27), 2.074 (0.12), 2.093 (0.27), 2.182 (0.53), 2.327 (0.08), 2.416 (0.14), 2.434 (0.14), 2.967 (0.12), 3.584 (1.09), 3.689 (0.17), 7.457 (0.19), 7.478 (0.97), 7.501 (1.24), 7.553 (0.65), 7.558 (0.60), 7.575 (0.36), 7.580 (0.35), 7.684 (0.16), 7.703 (0.47), 7.713 (0.66), 7.731 (1.08), 7.747 (0.20), 8.719 (0.37).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (463 мг) растворили в метаноле (30 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 130A и 131A) [колонка: Daicel Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; ввод проб: 1.0 мл; УФ-детектирование: 210 нм, температура: 40 °C; элюент: 15% этанол / 85% диоксида углерода; продолжительность действия 10 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды.

Пример 130A

(+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 129A разделении энантиомеров получили 177 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +13.9°, 589 нм, c = 0.43 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.26 мин; MS (ESIpos): m/z = 634/636 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.184 (0.07), 1.312 (0.12), 1.323 (0.19), 1.344 (16.00), 1.501 (0.07), 1.880 (1.62), 1.944 (0.17), 1.967 (0.12), 1.985 (0.28), 1.998 (0.19), 2.007 (0.35), 2.019 (0.42), 2.035 (0.37), 2.057 (0.31), 2.076 (0.14), 2.094 (0.31), 2.122

(0.25), 2.138 (0.26), 2.183 (0.61), 2.281 (0.04), 2.327 (0.04), 2.670 (0.03), 3.585 (1.24), 3.689 (0.20), 7.344 (0.07), 7.457 (0.21), 7.480 (0.76), 7.503 (0.95), 7.554 (0.56), 7.559 (0.55), 7.577 (0.32), 7.582 (0.32), 7.684 (0.18), 7.704 (0.52), 7.714 (0.75), 7.731 (1.21), 7.748 (0.24), 8.707 (0.21), 8.721 (0.41), 8.736 (0.21).

Пример 131A

(-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 129A разделении энантиомеров получили 183 мг (100% чистоты, ее-значение 96%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

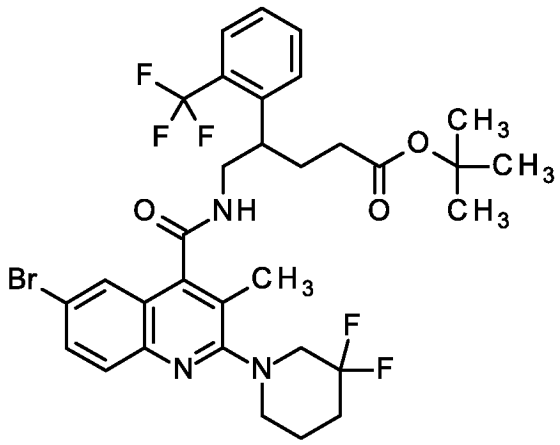
$[\alpha]_D^{20}$ = -11.9°, 589 нм, c = 0.41 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.27 мин; MS (ESIpos): m/z = 634/636 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.183 (0.07), 1.311 (0.28), 1.343 (16.00), 1.499 (0.07), 1.878 (1.68), 1.942 (0.18), 1.966 (0.13), 1.984 (0.29), 2.006 (0.37), 2.018 (0.44), 2.034 (0.38), 2.056 (0.32), 2.075 (0.15), 2.093 (0.32), 2.121 (0.27), 2.137 (0.30), 2.180 (0.64), 2.279 (0.05), 2.327 (0.04), 2.669 (0.03), 3.583 (1.31), 3.688 (0.21), 7.347 (0.07), 7.456 (0.24), 7.479 (0.86), 7.502 (1.07), 7.553 (0.64), 7.558 (0.57), 7.575 (0.36), 7.580 (0.33), 7.683 (0.21), 7.703 (0.58), 7.712 (0.81), 7.730 (1.20), 7.746 (0.24), 8.705 (0.24), 8.720 (0.43), 8.734 (0.21).

Пример 132A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (р*ацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (600 мг, 1.00 ммоль, Пример 38A) в NMP (4 мл) добавили 3,3-дифторпиперидин-гидрохлорид (1.26 г, 8.00 ммоль) и DIPEA (1.7 мл, 10 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 8:2, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 415 мг (98% чистоты, 59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.72 мин; MS (ESIpos): m/z = 684/686 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.79), 0.919 (0.53), 0.934 (4.45), 0.950 (4.42), 1.345 (16.00), 1.397 (0.88), 1.889 (0.53), 1.992 (0.25), 2.014 (0.44), 2.033 (0.37), 2.054 (0.35), 2.093 (0.42), 2.187 (1.12), 2.327 (0.16), 2.391 (0.18), 2.408 (0.52), 2.426 (0.52), 2.444 (0.19), 2.944 (0.28), 2.960 (0.37), 2.976 (0.28), 3.183 (0.51), 3.462 (0.31), 3.491 (0.60), 3.519 (0.29), 3.689 (0.17), 5.753 (1.38), 7.483 (0.46), 7.502 (0.29), 7.686 (0.32), 7.708 (1.77), 7.716 (1.09), 7.738 (1.04), 8.785 (0.41).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (327 мг) растворили в метаноле (30 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 133A и 134A) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 100 мл/мин; ввод проб: 3.0 мл; УФ-детектирование: 210 нм, температура: 40 °C; элюент: 15% метанола / 85% диоксида углерода; продолжительность действия 15 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 133A

(-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 132A разделении энантиомеров получили 104 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -12.1°, 589 нм, c = 0.39 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.71 мин; MS (ESIpos): m/z = 684/686 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.185 (0.06), 1.305 (0.17), 1.311 (0.11), 1.322 (0.16), 1.345 (16.00), 1.502 (0.06), 1.889 (0.64), 1.946 (0.12), 1.974 (0.09), 1.993 (0.27), 2.016 (0.49), 2.034 (0.42), 2.055 (0.40), 2.095 (0.51), 2.119 (0.41), 2.141 (0.36), 2.188 (1.32), 2.327 (0.03), 2.669 (0.03), 3.183 (0.62), 3.463 (0.37), 3.492 (0.71), 3.520 (0.36), 3.648 (0.19), 3.689 (0.20), 7.463 (0.27), 7.482 (0.52), 7.500 (0.33), 7.686 (0.34), 7.708 (2.09), 7.715 (1.26), 7.721 (0.97), 7.738 (1.17), 7.755 (0.24), 8.772 (0.24), 8.787 (0.48), 8.801 (0.23).

Пример 134A

(+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 132A разделении энантиомеров получили 75 мг (100% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

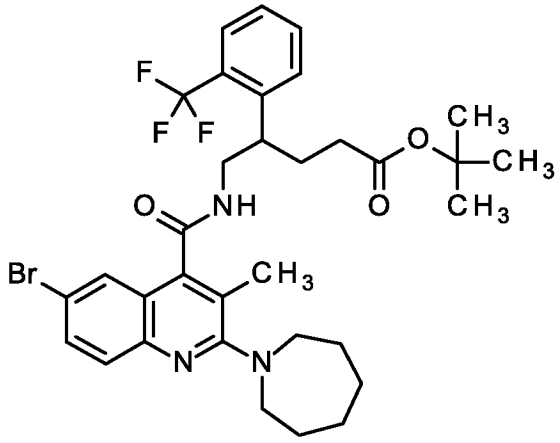
$[\alpha]_D^{20}$ = +13.5°, 589 нм, c = 0.45 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.70 мин; MS (ESIpos): m/z = 684/686 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.18), 1.185 (0.06), 1.311 (0.08), 1.322 (0.14), 1.345 (16.00), 1.502 (0.06), 1.889 (0.54), 1.945 (0.10), 1.974 (0.08), 1.993 (0.24), 2.016 (0.43), 2.034 (0.37), 2.055 (0.35), 2.095 (0.44), 2.119 (0.35), 2.188 (1.15), 2.327 (0.04), 3.184 (0.52), 3.463 (0.33), 3.492 (0.63), 3.520 (0.31), 3.648 (0.16), 3.689 (0.17), 7.463 (0.24), 7.482 (0.47), 7.501 (0.30), 7.686 (0.32), 7.708 (1.90), 7.715 (1.12), 7.721 (0.84), 7.738 (1.08), 7.755 (0.22), 8.772 (0.21), 8.787 (0.43), 8.802 (0.20).

Пример 135A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (р*ацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (600 мг, 1.00 ммоль, Пример 38A) в NMP (4 мл) добавили азепан (900 мкл, 8.0 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 8.0 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 8:2, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 303 мг (100% чистоты, 46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.91 мин; MS (ESIpos): m/z = 662/664 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.09), -0.009 (0.77), 0.007 (0.77), 0.146 (0.09), 0.926 (0.28), 0.941 (2.02), 0.957 (1.89), 1.184 (0.07), 1.345 (16.00), 1.501 (0.07), 1.609 (1.32), 1.789 (0.86), 1.905 (0.16), 1.946 (0.13), 1.987 (0.25), 2.009 (0.38), 2.029 (0.34), 2.051 (0.26), 2.070 (0.10), 2.092 (0.19), 2.153 (0.93), 2.327 (0.10), 2.366 (0.11), 2.440 (0.12), 2.669 (0.08), 2.709 (0.10), 2.973 (0.08), 3.505 (1.11), 3.519 (1.48), 3.534 (1.07), 3.623 (0.14), 3.680 (0.16), 7.389 (0.08), 7.461 (0.19), 7.479 (0.39), 7.498 (0.24), 7.538 (0.60), 7.560 (1.16), 7.601 (0.65), 7.607 (0.60), 7.624 (0.33), 7.629 (0.33), 7.686 (0.16), 7.705 (0.45), 7.717 (0.69), 7.735 (1.02), 7.751 (0.20), 8.734 (0.20), 8.749 (0.41), 8.764 (0.19).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (215 мг) растворили в метаноле (30 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 136A и 137A) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x

20 мм; поток: 80 мл/мин; ввод проб: 1.0 мл; УФ-детектирование: 210 нм, температура: 40 °C; элюент: 17% метанола / 83% диоксида углерода; продолжительность действия 9 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 136A

(-)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 135A разделении энантиомеров получили 86 мг (99% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -12.1°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.53 мин; MS (ESIpos): m/z = 662/664 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.185 (0.07), 1.311 (0.12), 1.346 (16.00), 1.502 (0.08), 1.610 (1.59), 1.790 (1.05), 1.908 (0.19), 1.947 (0.16), 1.970 (0.11), 1.988 (0.30), 2.011 (0.46), 2.023 (0.36), 2.031 (0.42), 2.052 (0.32), 2.072 (0.13), 2.094 (0.24), 2.109 (0.24), 2.154 (1.14), 2.327 (0.05), 2.670 (0.05), 3.505 (1.26), 3.520 (1.78), 3.534 (1.23), 3.625 (0.18), 3.682 (0.20), 7.393 (0.10), 7.461 (0.23), 7.480 (0.47), 7.498 (0.30), 7.539 (0.64), 7.561 (1.22), 7.602 (0.67), 7.607 (0.62), 7.625 (0.34), 7.630 (0.33), 7.686 (0.19), 7.706 (0.54), 7.718 (0.85), 7.736 (1.20), 7.751 (0.26), 8.735 (0.24), 8.751 (0.48), 8.765 (0.24).

Пример 137A

(+)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 135A разделении энантиомеров получили 83 мг (100% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

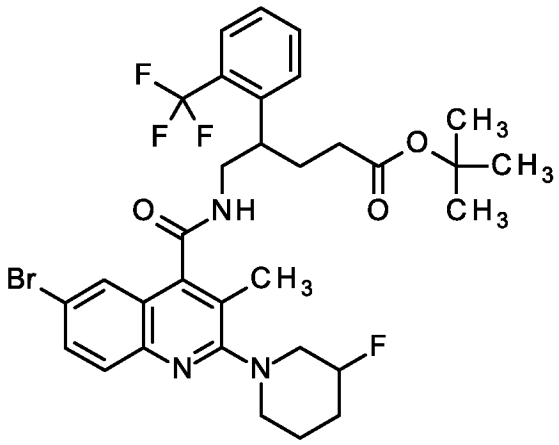
$[\alpha]_D^{20}$ = +12.6°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.53 мин; MS (ESIpos): m/z = 662/664 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.185 (0.06), 1.310 (0.09), 1.322 (0.15), 1.344 (16.00), 1.501 (0.07), 1.609 (1.35), 1.789 (0.88), 1.907 (0.16), 1.946 (0.14), 1.969 (0.09), 1.987 (0.26), 2.010 (0.38), 2.023 (0.30), 2.030 (0.36), 2.052 (0.28), 2.071 (0.11), 2.094 (0.20), 2.154 (0.96), 3.504 (1.11), 3.519 (1.52), 3.533 (1.10), 3.623 (0.15), 3.681 (0.17), 7.390 (0.09), 7.460 (0.20), 7.479 (0.41), 7.497 (0.26), 7.538 (0.62), 7.560 (1.18), 7.601 (0.65), 7.606 (0.63), 7.623 (0.33), 7.629 (0.33), 7.686 (0.17), 7.705 (0.47), 7.717 (0.73), 7.734 (1.07), 7.751 (0.22), 8.735 (0.20), 8.750 (0.41), 8.765 (0.20).

Пример 138A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (*смесь диастереоизомеров*)



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (600 мг, 1.00 ммоль, Пример 38A) в NMP (4.0 мл) добавили (+/-)-3-фторпиперидин-гидрохлорид (1.12 г, 8.00 ммоль) и DIPEA (1.7 мл, 10 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь отфильтровали и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 97:3 → 8:2, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 452 мг (100% чистоты, 68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

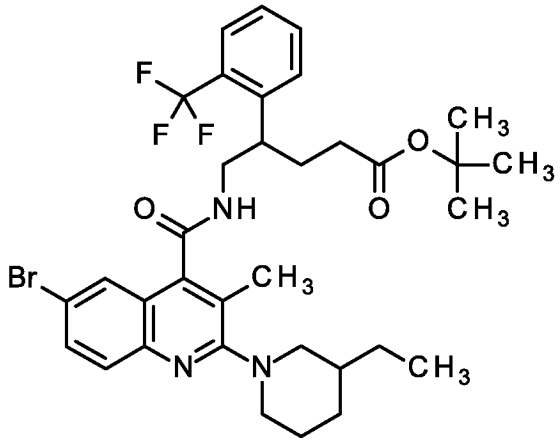
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.69 мин; MS (ESIpos): m/z = 666/668 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.007 (0.52), 0.923 (0.29), 0.939 (2.28), 0.955 (2.16), 1.345 (16.00), 1.397 (1.13), 1.652 (0.17), 1.906 (0.40), 1.990 (0.32), 2.013 (0.41),

2.033 (0.34), 2.054 (0.26), 2.093 (0.24), 2.178 (1.15), 2.435 (0.12), 2.669 (0.12), 3.115 (0.19), 3.173 (0.19), 3.393 (0.19), 3.451 (0.17), 3.684 (0.18), 4.823 (0.14), 4.942 (0.14), 7.463 (0.27), 7.482 (0.45), 7.500 (0.27), 7.659 (0.19), 7.681 (1.39), 7.685 (1.19), 7.690 (0.93), 7.707 (0.53), 7.721 (0.80), 7.738 (0.86), 8.780 (0.39).

Пример 139A

(+/-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (600 мг, 1.00 ммоль, Пример 38A) в NMP (4.0 мл) добавили (+/-)-3-этилпиперидин (906 мг, 8.00 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 8.0 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь отфильтровали и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 97:3 → 8:2, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 546 мг (100% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

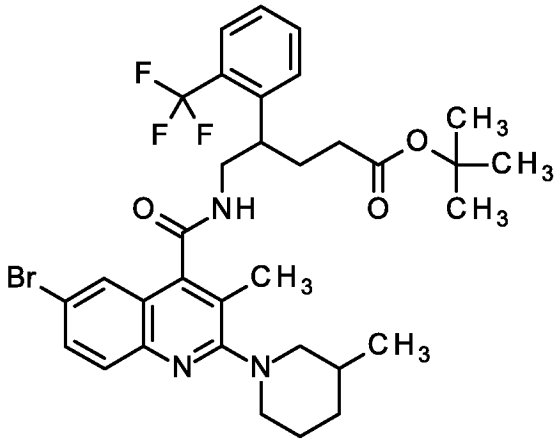
LC-MS (Метод 1): R_t = 3.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 676/678 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.895 (0.88), 0.913 (2.18), 0.934 (3.62), 0.950 (2.84), 1.072 (0.17), 1.102 (0.18), 1.185 (0.09), 1.263 (0.33), 1.281 (0.44), 1.346 (16.00), 1.397 (2.53), 1.569 (0.21), 1.641 (0.17), 1.753 (0.24), 1.884 (0.32), 1.990 (0.26), 2.012 (0.49), 2.027 (0.45), 2.051 (0.24), 2.140 (0.56), 2.166 (0.81), 2.327 (0.08), 2.390 (0.14), 2.408 (0.42), 2.426 (0.43), 2.443 (0.27), 2.669 (0.08), 2.727 (0.13), 2.755 (0.23), 2.784

(0.13), 2.927 (0.08), 2.943 (0.19), 2.960 (0.24), 2.976 (0.18), 2.993 (0.07), 3.514 (0.34), 3.536 (0.31), 3.635 (0.20), 3.696 (0.21), 5.753 (0.93), 7.461 (0.28), 7.479 (0.46), 7.497 (0.27), 7.637 (0.13), 7.659 (1.99), 7.686 (0.26), 7.706 (0.49), 7.720 (0.60), 7.735 (1.01), 7.753 (0.22), 8.753 (0.22), 8.768 (0.44), 8.782 (0.21).

Пример 140A

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (600 мг, 1.00 ммоль, Пример 38A) в NMP (4.0 мл) добавили (+/-)-3-метилпиперидин (940 мкл, 8.0 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 8.0 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 97:3 → 8:2, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 543 мг (100% чистоты, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

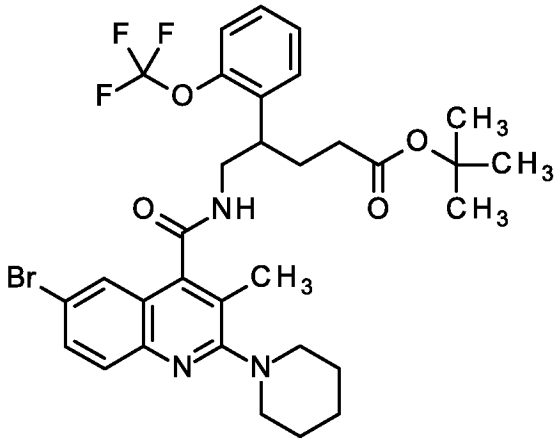
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 662/664 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.007 (0.26), 0.927 (1.58), 0.936 (2.24), 0.942 (1.80), 0.953 (1.81), 1.086 (0.16), 1.109 (0.17), 1.186 (0.07), 1.305 (0.09), 1.322 (0.14), 1.346 (16.00), 1.397 (0.61), 1.502 (0.07), 1.633 (0.14), 1.662 (0.17), 1.737 (0.28), 1.797 (0.34), 1.828 (0.22), 1.908 (0.15), 1.948 (0.11), 1.970 (0.08), 1.989 (0.25), 2.011 (0.46), 2.029 (0.38), 2.051 (0.26), 2.070 (0.09), 2.096 (0.14), 2.110 (0.17), 2.169 (1.03), 2.327

(0.06), 2.365 (0.05), 2.413 (0.12), 2.431 (0.18), 2.466 (0.24), 2.694 (0.12), 2.722 (0.23), 2.750 (0.12), 2.948 (0.07), 2.964 (0.08), 2.980 (0.06), 3.453 (0.24), 3.480 (0.44), 3.510 (0.21), 3.679 (0.18), 7.461 (0.26), 7.481 (0.42), 7.500 (0.25), 7.638 (0.13), 7.660 (2.06), 7.665 (1.00), 7.687 (0.26), 7.706 (0.45), 7.721 (0.82), 7.737 (0.80), 7.751 (0.21), 8.757 (0.21), 8.771 (0.42), 8.786 (0.20).

Пример 141A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат (*рацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (1.00 г, 1.62 ммоль, Пример 41A) в NMP (6 мл) добавили пиперидин (1.3 мл, 13 ммоль) и DIPEA (2.3 мл, 13 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 8:2, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 351 мг (92% чистоты, 30% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 664/666 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.40), 0.007 (0.37), 0.922 (0.14), 0.937 (1.10), 0.953 (1.05), 1.200 (0.07), 1.301 (0.27), 1.325 (0.11), 1.360 (16.00), 1.373 (0.47), 1.381 (0.28), 1.397 (0.20), 1.516 (0.08), 1.610 (0.44), 1.674 (0.84), 1.805 (0.19), 1.829 (0.19), 1.855 (0.11), 2.033 (0.24), 2.066 (1.13), 2.088 (0.27), 2.142 (0.91), 2.208 (0.15), 2.327 (0.08), 2.366 (0.07), 2.430 (0.08), 2.669 (0.08), 2.709 (0.07), 2.965 (0.07), 3.143

(1.07), 3.386 (0.18), 3.612 (0.21), 3.628 (0.40), 3.643 (0.37), 3.661 (0.20), 7.362 (0.35), 7.386 (0.19), 7.398 (0.69), 7.403 (0.52), 7.410 (0.51), 7.416 (0.48), 7.422 (0.61), 7.472 (0.12), 7.544 (0.44), 7.557 (0.35), 7.568 (0.30), 7.631 (0.24), 7.653 (1.28), 7.661 (0.88), 7.665 (0.76), 7.683 (0.18), 7.688 (0.17), 8.729 (0.19), 8.744 (0.39), 8.758 (0.19).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (262 мг) растворили в смеси из этанола (3 мл) и ацетонитрила (2 мл) и посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе разделили на энатиомеры (смотрите Примеры 142A и 143A) [колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 20 мл/мин; ввод проб: 0.04 мл; УФ-детектирование: 220 нм, температура: 40 °C; элюент: 20% этанол / 80% гептана; продолжительность действия 7 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 142A

(-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 141A разделении энантиомеров получили 104 мг (89% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -11.9°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 664/666 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.03), 0.857 (0.03), 1.038 (0.14), 1.055 (0.28), 1.073 (0.15), 1.199 (0.09), 1.210 (0.06), 1.242 (0.24), 1.257 (0.25), 1.272 (0.18), 1.301 (0.54), 1.316 (0.11), 1.325 (0.13), 1.360 (16.00), 1.381 (0.51), 1.516 (0.09), 1.609 (0.55), 1.673 (1.07), 1.787 (0.10), 1.805 (0.23), 1.830 (0.22), 1.855 (0.13), 2.015 (0.07), 2.034 (0.27), 2.045 (0.33), 2.066 (1.36), 2.089 (0.32), 2.142 (1.11), 2.208 (0.29), 2.327 (0.04), 2.669 (0.04), 2.974 (0.07), 3.143 (1.36), 3.369 (0.25), 3.386 (0.24), 3.431 (0.10), 3.449 (0.09), 3.466 (0.04), 3.612 (0.26), 3.628 (0.49), 3.644 (0.46), 3.661 (0.25), 7.362 (0.41), 7.378 (0.22), 7.385 (0.25), 7.398 (0.84), 7.410 (0.60), 7.416 (0.56), 7.421 (0.67), 7.434 (0.15), 7.474 (0.15), 7.544 (0.52), 7.557 (0.40), 7.568 (0.33), 7.631 (0.26), 7.653

(1.42), 7.661 (0.97), 7.665 (0.83), 7.683 (0.20), 7.687 (0.17), 8.730 (0.23), 8.744 (0.46), 8.758 (0.23).

Пример 143A

(+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 141A разделении энантиомеров получили 95 мг (97% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

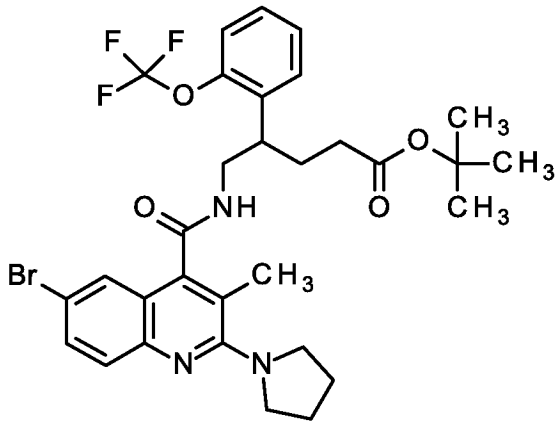
$[\alpha]_D^{20}$ = +13.8°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 664/666 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.857 (0.06), 1.101 (0.05), 1.119 (0.05), 1.199 (0.08), 1.242 (0.43), 1.257 (0.43), 1.272 (0.28), 1.325 (0.11), 1.359 (16.00), 1.373 (0.55), 1.516 (0.08), 1.609 (0.49), 1.673 (0.95), 1.805 (0.22), 1.830 (0.22), 1.856 (0.12), 2.034 (0.28), 2.066 (1.32), 2.089 (0.30), 2.143 (1.07), 3.144 (1.24), 3.369 (0.27), 3.613 (0.26), 3.628 (0.48), 3.644 (0.43), 3.662 (0.21), 7.362 (0.40), 7.385 (0.18), 7.398 (0.76), 7.410 (0.57), 7.416 (0.55), 7.421 (0.67), 7.474 (0.16), 7.544 (0.45), 7.557 (0.38), 7.568 (0.32), 7.631 (0.26), 7.653 (1.39), 7.660 (0.96), 7.665 (0.82), 7.683 (0.16), 7.687 (0.17), 8.730 (0.22), 8.744 (0.44), 8.759 (0.21).

Пример 144A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат (*рацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (600 мг, 974 мкмоль, Пример 41A) в NMP (4 мл) добавили пирролидин (650 мкл, 7.8 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 7.8 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 8:2, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 564 мг (95% чистоты, 85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.41 мин; MS (ESIpos): m/z = 650/652 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.920 (0.21), 0.935 (1.75), 0.951 (1.69), 1.198 (0.08), 1.301 (0.37), 1.314 (0.09), 1.326 (0.12), 1.358 (16.00), 1.380 (0.40), 1.397 (0.73), 1.514 (0.07), 1.805 (0.23), 1.827 (0.26), 1.875 (1.57), 2.033 (0.27), 2.043 (0.32), 2.064 (1.48), 2.085 (0.30), 2.160 (0.54), 2.239 (0.17), 2.327 (0.06), 2.365 (0.05), 2.391 (0.06), 2.409 (0.17), 2.427 (0.17), 2.444 (0.07), 2.669 (0.05), 2.944 (0.10), 2.961 (0.13), 2.977 (0.10), 3.367 (0.22), 3.384 (0.23), 3.575 (1.25), 3.627 (0.32), 3.645 (0.31), 3.663 (0.24), 7.355 (0.49), 7.379 (0.30), 7.394 (0.81), 7.405 (0.62), 7.417 (0.64), 7.475 (0.67), 7.497 (1.15), 7.541 (0.49), 7.552 (0.93), 7.557 (0.88), 7.564 (0.41), 7.574 (0.40), 7.579 (0.37), 8.679 (0.21), 8.693 (0.40), 8.707 (0.21).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (475 мг) растворили в метаноле (30 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 145A и 146A) [колонка: Daicel Chiralcel OH-X, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 100 мл/мин; ввод проб: 1.00 мл; УФ-детектирование: 210 нм, температура: 40 °C; элюент: 20% метанола / 80% диоксида углерода; продолжительность действия 9 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 145A

(-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 144A разделении энантиомеров получили 159 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -13.2°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.34 мин; MS (ESIpos): m/z = 650/652 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.145 (0.03), 1.198 (0.07), 1.301 (0.28), 1.314 (0.08), 1.327 (0.12), 1.358 (16.00), 1.380 (0.29), 1.514 (0.07), 1.786 (0.10), 1.805 (0.22), 1.828 (0.25), 1.875 (1.49), 2.034 (0.25), 2.043 (0.31), 2.065 (1.44), 2.085 (0.29), 2.161 (0.52), 2.240 (0.07), 2.327 (0.04), 2.669 (0.03), 3.311 (6.84), 3.367 (0.22), 3.384 (0.23), 3.627 (0.31), 3.646 (0.28), 3.663 (0.22), 7.355 (0.47), 7.379 (0.27), 7.394 (0.78), 7.405 (0.61), 7.417 (0.63), 7.429 (0.15), 7.475 (0.66), 7.497 (1.12), 7.541 (0.48), 7.552 (0.91), 7.557 (0.87), 7.564 (0.39), 7.574 (0.38), 7.579 (0.36), 8.680 (0.20), 8.694 (0.39), 8.708 (0.20).

Пример 146A

(+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 144A разделении энантиомеров получили 146 мг (100% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

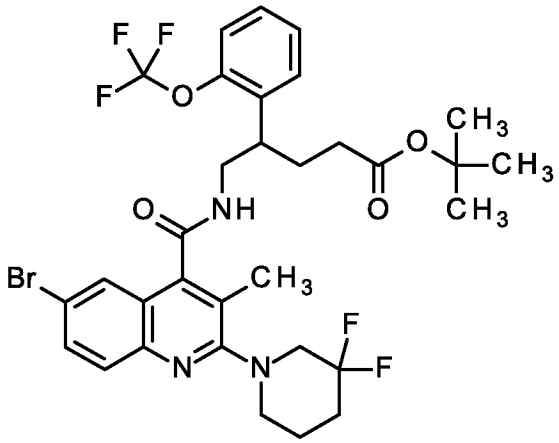
$[\alpha]_D^{20}$ = +14.4°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.33 мин; MS (ESIpos): m/z = 650/652 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.198 (0.07), 1.315 (0.08), 1.327 (0.12), 1.358 (16.00), 1.515 (0.07), 1.806 (0.24), 1.828 (0.28), 1.876 (1.60), 2.034 (0.28), 2.044 (0.34), 2.065 (1.61), 2.086 (0.32), 2.161 (0.57), 2.327 (0.04), 3.311 (7.94), 3.367 (0.24), 3.385 (0.25), 3.628 (0.33), 3.646 (0.31), 3.663 (0.23), 7.356 (0.52), 7.380 (0.27), 7.394 (0.84), 7.405 (0.66), 7.417 (0.71), 7.430 (0.17), 7.475 (0.70), 7.498 (1.19), 7.541 (0.51), 7.553 (1.00), 7.557 (0.92), 7.564 (0.44), 7.574 (0.41), 7.579 (0.38), 8.680 (0.23), 8.694 (0.43), 8.708 (0.23).

Пример 147A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат (*рацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (600 мг, 974 мкмоль, Пример 41A) в NMP (4 мл) добавили 3,3-дифторпиперидин-гидрохлорид (1.23 г, 7.79 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 7.8 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/ этилацетат-градиент 97:3 → 8:2, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 493 мг (92% чистоты, 66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.73 мин; MS (ESIpos): m/z = 700/702 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.937 (0.80), 0.953 (0.74), 1.301 (0.37), 1.360 (16.00), 1.398 (0.44), 1.808 (0.24), 1.831 (0.25), 1.884 (0.57), 2.067 (1.68), 2.098 (0.61), 2.161 (1.10), 2.227 (0.16), 2.327 (0.12), 2.366 (0.11), 3.176 (0.67), 3.370 (0.24), 3.455 (0.39), 3.484 (0.73), 3.512 (0.38), 3.638 (0.46), 3.654 (0.43), 7.363 (0.43), 7.401 (0.82), 7.413 (0.62), 7.424 (0.67), 7.549 (0.49), 7.561 (0.43), 7.572 (0.35), 7.683 (0.24), 7.704 (1.40), 7.710 (1.04), 7.732 (0.18), 8.755 (0.46).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (405 мг) растворили в метаноле (30 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 148A и 149A) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 100 мл/мин; ввод проб: 0.7 мл; УФ-детектирование: 210 нм,

температура: 40 °C; элюент: 12% метанола / 88% диоксида углерода; продолжительность действия 11 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 148A

(-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 147A разделении энантиомеров получили 134 мг (98% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -12.4°, 589 нм, c = 0.41 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.73 мин; MS (ESIpos): m/z = 700/702 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.199 (0.07), 1.269 (0.03), 1.301 (0.37), 1.314 (0.07), 1.325 (0.09), 1.360 (16.00), 1.380 (0.42), 1.516 (0.07), 1.789 (0.09), 1.808 (0.23), 1.832 (0.24), 1.885 (0.53), 2.017 (0.08), 2.036 (0.30), 2.067 (1.63), 2.098 (0.58), 2.162 (1.09), 2.327 (0.04), 2.669 (0.03), 3.177 (0.64), 3.371 (0.23), 3.388 (0.23), 3.455 (0.39), 3.484 (0.74), 3.513 (0.37), 3.623 (0.25), 3.639 (0.46), 3.654 (0.42), 3.673 (0.21), 7.363 (0.41), 7.387 (0.19), 7.400 (0.78), 7.412 (0.60), 7.418 (0.56), 7.424 (0.67), 7.436 (0.13), 7.511 (0.14), 7.549 (0.50), 7.561 (0.43), 7.572 (0.36), 7.682 (0.23), 7.704 (1.46), 7.709 (1.06), 7.714 (0.88), 7.732 (0.14), 7.736 (0.16), 8.740 (0.24), 8.755 (0.48), 8.769 (0.24).

Пример 149A

(+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 147A разделении энантиомеров получили 122 мг (100% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

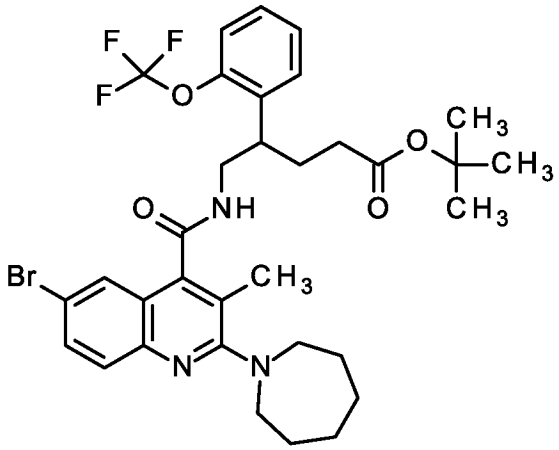
$[\alpha]_D^{20}$ = +13.3°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.73 мин; MS (ESIpos): m/z = 700/702 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.200 (0.07), 1.315 (0.08), 1.325 (0.11), 1.360 (16.00), 1.516 (0.07), 1.790 (0.09), 1.809 (0.23), 1.833 (0.24), 1.885 (0.51), 2.018 (0.08), 2.037 (0.30), 2.068 (1.61), 2.099 (0.56), 2.162 (1.07), 2.326 (0.04), 3.177 (0.62), 3.371 (0.22), 3.388 (0.22), 3.456 (0.38), 3.485 (0.72), 3.513 (0.36), 3.624 (0.24), 3.639 (0.45), 3.655 (0.41), 3.673 (0.20), 7.363 (0.42), 7.387 (0.18), 7.400 (0.78), 7.412 (0.59), 7.418 (0.56), 7.424 (0.67), 7.436 (0.13), 7.509 (0.14), 7.549 (0.49), 7.561 (0.42), 7.572 (0.35), 7.682 (0.24), 7.704 (1.48), 7.709 (1.07), 7.714 (0.88), 7.736 (0.16), 8.741 (0.24), 8.755 (0.48), 8.770 (0.24).

Пример 150A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат (*рацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (600 мг, 974 мкмоль, Пример 41A) в NMP (4 мл) добавили азепан (880 мкл, 7.8 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 7.8 ммоль), и смесь перемешивали 30 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с дихлорметаном (150 мл) и промыли один раз водой (120 мл) и один раз смесью из 1 M соляной кислоты (20 мл) в воде (100 мл). Органическую фазу высушили, 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 557 мг (100% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.94 мин; MS (ESIpos): m/z = 678/680 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.15), 0.007 (0.15), 1.199 (0.06), 1.234 (0.05), 1.301 (0.35), 1.313 (0.08), 1.324 (0.10), 1.359 (16.00), 1.373 (0.45), 1.382 (0.35), 1.397 (1.92), 1.515 (0.07), 1.606 (1.33), 1.786 (0.91), 1.829 (0.22), 1.856 (0.12), 2.014 (0.06), 2.033 (0.25), 2.044 (0.27), 2.065 (1.16), 2.089 (0.32), 2.097 (0.28), 2.128 (0.68), 2.201 (0.10), 2.327 (0.04), 2.669 (0.03), 3.369 (0.18), 3.387 (0.19), 3.496 (1.06), 3.511 (1.44), 3.525 (1.04), 3.602 (0.18), 3.618 (0.24), 3.631 (0.24), 3.646 (0.24), 3.663 (0.18), 7.358 (0.37), 7.362 (0.34), 7.384 (0.23), 7.397 (0.75), 7.401 (0.60), 7.408 (0.60), 7.414 (0.57), 7.420 (0.68), 7.432 (0.18), 7.534 (0.65), 7.545 (0.46), 7.557 (1.42), 7.569 (0.32), 7.600 (0.64), 7.606 (0.60), 7.623 (0.34), 7.628 (0.33), 8.704 (0.19), 8.718 (0.37), 8.733 (0.19).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (450 мг) растворили в метаноле (30 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 151A и 152A) [колонка: Daicel Chiralcel OH-X, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; ввод проб: 0.40 мл; УФ-детектирование: 210 нм, температура: 40 °C; элюент: 20% метанола / 80% диоксида углерода; продолжительность действия 5 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 151A

(-)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 150A разделении энантиомеров получили 154 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -12.0°, 589 нм, c = 0.47 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 678/680 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.200 (0.08), 1.301 (0.35), 1.313 (0.09), 1.324 (0.11), 1.359 (16.00), 1.381 (0.38), 1.515 (0.08), 1.606 (1.70), 1.786 (1.21), 1.856 (0.15), 2.033 (0.31), 2.066 (1.56), 2.089 (0.40), 2.129 (0.92), 2.201 (0.09), 3.369 (0.24), 3.387

(0.25), 3.496 (1.27), 3.511 (1.87), 3.525 (1.28), 3.602 (0.24), 3.618 (0.33), 3.631 (0.32), 3.646 (0.31), 3.663 (0.23), 7.358 (0.47), 7.397 (0.94), 7.408 (0.75), 7.420 (0.83), 7.534 (0.71), 7.546 (0.53), 7.557 (1.60), 7.569 (0.39), 7.601 (0.64), 7.605 (0.67), 7.623 (0.35), 7.627 (0.36), 8.704 (0.25), 8.718 (0.49), 8.733 (0.25).

Пример 152A

(+)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 150A разделении энантиомеров получили 149 мг (100% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

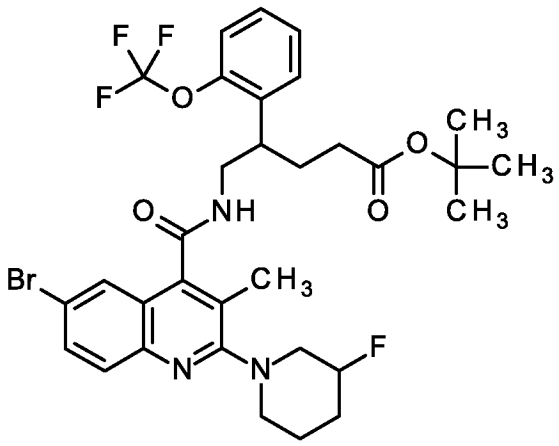
$[\alpha]_D^{20}$ = +13.3°, 589 нм, c = 0.40 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 678/680 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.03), 0.145 (0.03), 1.199 (0.06), 1.313 (0.08), 1.324 (0.10), 1.359 (16.00), 1.515 (0.07), 1.606 (1.36), 1.786 (0.95), 1.829 (0.23), 1.856 (0.12), 2.014 (0.07), 2.033 (0.27), 2.044 (0.29), 2.065 (1.27), 2.089 (0.32), 2.096 (0.28), 2.128 (0.72), 2.327 (0.04), 2.669 (0.04), 3.369 (0.20), 3.386 (0.20), 3.496 (1.10), 3.511 (1.53), 3.525 (1.08), 3.602 (0.20), 3.618 (0.27), 3.630 (0.26), 3.645 (0.24), 3.663 (0.18), 7.358 (0.39), 7.384 (0.20), 7.397 (0.78), 7.408 (0.64), 7.414 (0.61), 7.420 (0.72), 7.432 (0.19), 7.534 (0.65), 7.546 (0.46), 7.556 (1.45), 7.569 (0.34), 7.600 (0.62), 7.606 (0.59), 7.623 (0.33), 7.628 (0.32), 8.703 (0.21), 8.718 (0.40), 8.732 (0.20).

Пример 153A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*



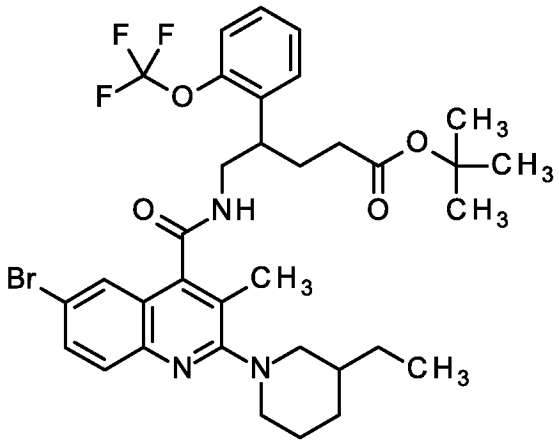
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (600 мг, 974 мкмоль, Пример 41A) в NMP (3.9 мл) добавили (+/-)-3-фторпиперидин-гидрохлорид (1.09 г, 7.79 ммоль) и DIPEA (1.7 мл, 9.7 ммоль), и смесь перемешивали 30 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с дихлорметаном (150 мл) и промыли один раз водой (120 мл) и один раз смесью из 1 M соляной кислоты (25 мл) в воде (100 мл). Органическую фазу высушили, 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 463 мг (92% чистоты, 64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.74 мин; MS (ESIpos): m/z = 682/684 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.199 (0.07), 1.233 (0.05), 1.301 (0.32), 1.314 (0.07), 1.325 (0.09), 1.360 (16.00), 1.381 (0.37), 1.397 (3.74), 1.516 (0.07), 1.646 (0.18), 1.807 (0.33), 1.831 (0.31), 1.855 (0.18), 1.902 (0.27), 1.952 (0.17), 2.036 (0.24), 2.067 (1.20), 2.089 (0.27), 2.156 (0.93), 2.222 (0.14), 2.327 (0.04), 3.104 (0.18), 3.181 (0.18), 3.333 (0.26), 3.353 (0.21), 3.387 (0.36), 3.412 (0.15), 3.444 (0.16), 3.472 (0.10), 3.618 (0.21), 3.634 (0.38), 3.650 (0.35), 4.818 (0.14), 4.938 (0.14), 7.362 (0.37), 7.386 (0.19), 7.399 (0.69), 7.410 (0.52), 7.417 (0.49), 7.422 (0.59), 7.434 (0.12), 7.491 (0.13), 7.546 (0.43), 7.559 (0.38), 7.570 (0.30), 7.656 (0.23), 7.677 (1.30), 7.683 (0.96), 7.688 (0.80), 7.706 (0.17), 7.711 (0.16), 7.901 (0.04), 8.735 (0.20), 8.750 (0.39), 8.765 (0.19).

Пример 154A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*



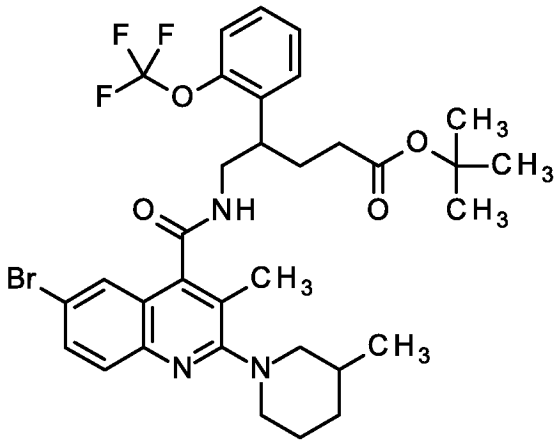
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (600 мг, 974 мкмоль, Пример 41A) в NMP (4.0 мл) добавили (+/-)-3-этилпиперидин (882 мг, 7.79 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 7.8 ммоль), и смесь перемешивали два дня при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (100 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 97:3 → 8:2, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 501 мг (98% чистоты, 73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 3.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 692/694 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.964 (0.91), 0.983 (2.24), 1.002 (1.37), 1.023 (0.48), 1.141 (0.18), 1.170 (0.19), 1.271 (0.09), 1.333 (0.37), 1.350 (0.49), 1.372 (0.61), 1.432 (16.00), 1.452 (0.35), 1.469 (0.15), 1.636 (0.22), 1.822 (0.26), 1.855 (0.25), 1.873 (0.25), 1.898 (0.22), 1.924 (0.31), 1.952 (0.22), 2.103 (0.27), 2.137 (1.26), 2.188 (0.46), 2.215 (0.65), 2.272 (0.11), 2.398 (0.08), 2.437 (0.09), 2.741 (0.08), 2.823 (0.23), 2.852 (0.13), 3.458 (0.21), 3.569 (0.37), 3.598 (0.35), 3.701 (0.31), 3.716 (0.34), 3.733 (0.27), 3.750 (0.17), 7.430 (0.34), 7.468 (0.71), 7.480 (0.54), 7.492 (0.61), 7.549 (0.12), 7.620 (0.40), 7.632 (0.34), 7.643 (0.28), 7.705 (0.17), 7.727 (1.51), 7.757 (0.11), 8.795 (0.22), 8.810 (0.42), 8.825 (0.21).

Пример 155A

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (600 мг, 974 мкмоль, Пример 41A) в NMP (3.9 мл) добавили (+/-)-3-метилпиперидин (910 мкл, 7.8 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 7.8 ммоль), и смесь перемешивали 30 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с дихлорметаном (150 мл) и промыли один раз водой (120 мл) и один раз смесью из 1 M соляной кислоты (20 мл) в воде (100 мл). Органическую фазу высушили, 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 646 мг (100% чистоты, 98% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

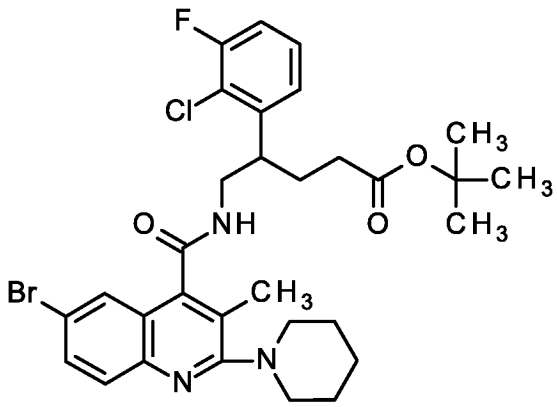
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 678/680 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.833 (0.04), 0.849 (0.05), 0.922 (1.43), 0.938 (1.46), 1.082 (0.16), 1.111 (0.18), 1.200 (0.08), 1.233 (0.08), 1.301 (0.35), 1.324 (0.10), 1.360 (16.00), 1.381 (0.36), 1.397 (3.29), 1.516 (0.07), 1.628 (0.15), 1.657 (0.17), 1.733 (0.30), 1.765 (0.31), 1.804 (0.43), 1.830 (0.37), 2.014 (0.07), 2.033 (0.25), 2.066 (1.17), 2.092 (0.29), 2.146 (0.69), 2.210 (0.14), 2.327 (0.03), 2.435 (0.12), 2.461 (0.19), 2.687 (0.12), 2.717 (0.21), 2.747 (0.12), 3.369 (0.19), 3.386 (0.20), 3.442 (0.24), 3.471 (0.44),

3.502 (0.21), 3.611 (0.21), 3.629 (0.35), 3.647 (0.31), 3.666 (0.20), 7.361 (0.38), 7.378 (0.15), 7.385 (0.20), 7.398 (0.74), 7.403 (0.56), 7.410 (0.55), 7.416 (0.51), 7.421 (0.63), 7.434 (0.15), 7.472 (0.14), 7.546 (0.43), 7.558 (0.35), 7.570 (0.29), 7.634 (0.17), 7.657 (1.59), 7.663 (0.95), 7.681 (0.13), 7.685 (0.12), 8.725 (0.20), 8.739 (0.40), 8.754 (0.20).

Пример 156A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3-фторфенил)пентаноат (*рацемат)*



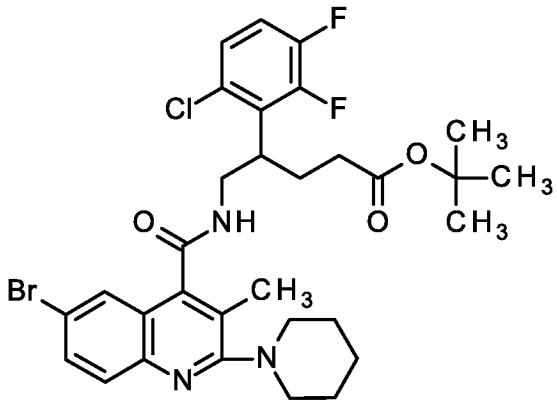
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3-фторфенил)пентаноата (204 мг, 349 мкмоль, Пример 44A) в NMP (3.4 мл) добавили пиперидин (280 мкл, 2.8 ммоль) и DIPEA (490 мкл, 2.8 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 175 мг (100% чистоты, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.81 мин; MS (ESIpos): m/z = 632/634 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.06), -0.023 (0.27), 0.007 (0.41), 0.145 (0.05), 1.208 (0.07), 1.233 (0.57), 1.303 (0.08), 1.327 (0.10), 1.368 (16.00), 1.525 (0.07), 1.606 (0.45), 1.670 (0.88), 1.808 (0.14), 1.826 (0.19), 2.048 (0.17), 2.061 (0.18), 2.086 (1.12), 2.100 (0.81), 2.130 (1.45), 2.327 (0.06), 2.365 (0.06), 2.669 (0.06), 2.709 (0.06), 3.134 (1.16), 3.604 (0.21), 3.692 (0.32), 7.286 (0.18), 7.306 (0.40), 7.329 (0.27), 7.345 (0.30), 7.363 (0.54), 7.394 (0.26), 7.413 (0.35), 7.427 (0.36), 7.447 (0.19), 7.624 (0.26), 7.646 (1.35), 7.653 (0.89), 7.658 (0.80), 7.675 (0.17), 7.680 (0.19), 8.716 (0.21), 8.730 (0.45), 8.744 (0.22).

Пример 157A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)пентаноат (*рацемат)*



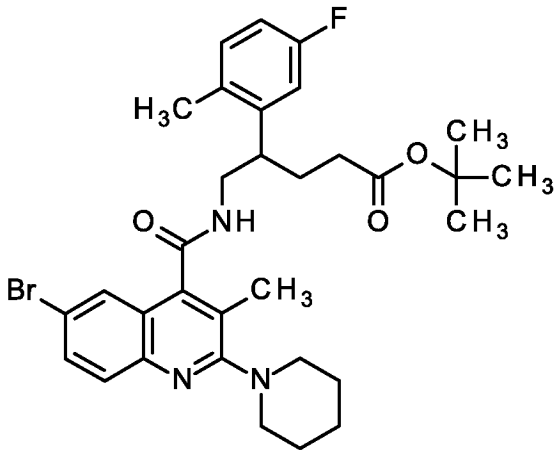
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)пентаноата (154 мг, 87 % чистоты, 222 мкмоль, Пример 45A) в NMP (2 мл) добавили пиперидин (180 мкл, 1.8 ммоль) и DIPEA (310 мкл, 1.8 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 126 мг (100% чистоты, 87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.82 мин; MS (ESIpos): m/z = 650/652 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.07), -0.023 (0.47), 1.202 (0.10), 1.233 (0.72), 1.362 (16.00), 1.518 (0.09), 1.606 (0.59), 1.670 (1.09), 1.981 (0.14), 2.064 (0.26), 2.143 (3.28), 2.169 (0.73), 2.327 (0.09), 2.365 (0.09), 2.670 (0.08), 2.709 (0.07), 3.134 (1.42), 3.689 (0.24), 3.766 (0.34), 7.377 (0.42), 7.389 (0.49), 7.412 (0.33), 7.433 (0.29), 7.627 (0.40), 7.649 (1.50), 7.659 (0.92), 7.664 (0.81), 7.681 (0.21), 7.686 (0.21), 8.811 (0.45).

Пример 158A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(5-фтор-2-метилфенил)пентаноат (*рацемат)*



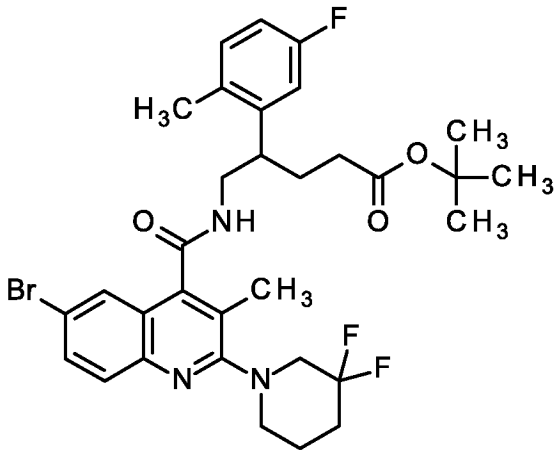
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(5-фтор-2-метилфенил)пентаноата (200 мг, 355 мкмоль, Пример 46A) в NMP (2 мл) добавили пиперидин (280 мкл, 2.8 ммоль) и DIPEA (620 мкл, 3.5 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 190 мг (100% чистоты, 87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.83 мин; MS (ESIpos): m/z = 612/614 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.023 (0.35), 0.852 (0.06), 1.211 (0.08), 1.233 (0.83), 1.317 (0.07), 1.337 (0.10), 1.371 (16.00), 1.528 (0.08), 1.606 (0.47), 1.669 (0.92), 1.754 (0.13), 1.787 (0.20), 1.811 (0.16), 2.000 (0.19), 2.016 (0.18), 2.036 (0.20), 2.061 (0.78), 2.077 (0.97), 2.099 (1.51), 2.291 (2.74), 2.365 (0.06), 2.669 (0.07), 2.709 (0.06), 3.135 (1.22), 3.478 (0.17), 3.497 (0.20), 3.512 (0.23), 3.635 (0.15), 3.653 (0.23), 3.671 (0.21), 3.686 (0.17), 3.706 (0.10), 6.928 (0.17), 6.943 (0.33), 6.949 (0.37), 6.971 (0.20), 7.136 (0.36), 7.142 (0.37), 7.163 (0.37), 7.169 (0.36), 7.198 (0.35), 7.213 (0.40), 7.234 (0.31), 7.455 (0.20), 7.628 (0.26), 7.650 (1.44), 7.657 (0.95), 7.662 (0.83), 7.679 (0.16), 7.684 (0.18), 8.702 (0.23), 8.717 (0.39), 8.730 (0.23).

Пример 159A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(5-фтор-2-метилфенил)пентаноат (*рацемат)*



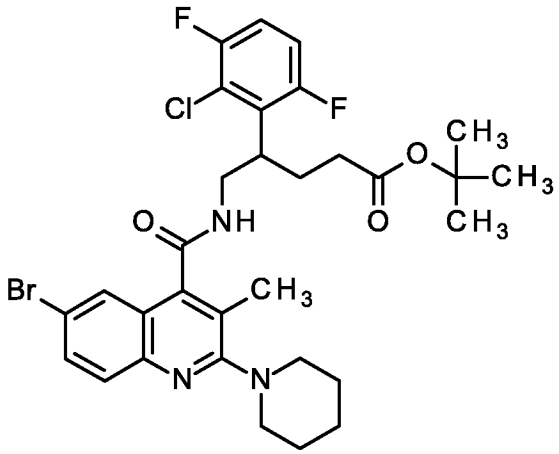
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(5-фтор-2-метилфенил)пентаноата (336 мг, 596 мкмоль, Пример 46A) в NMP (4.0 мл) добавили 3,3-дифторпиперидин-гидрохлорид (751 мг, 4.77 ммоль) и DIPEA (1.0 мл, 6.0 ммоль), и смесь перемешивали 44 ч при 100 °C. Затем температуру повысили до 120 °C, и смесь перемешивали дополнительные 24 ч. После охлаждения до КТ смесь отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 265 мг (100% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.70 мин; MS (ESIpos): m/z = 648/650 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.212 (0.07), 1.316 (0.06), 1.337 (0.10), 1.372 (16.00), 1.528 (0.07), 1.757 (0.13), 1.790 (0.21), 1.814 (0.18), 1.829 (0.12), 1.878 (0.50), 1.988 (0.16), 2.002 (0.21), 2.018 (0.21), 2.064 (0.98), 2.080 (1.25), 2.099 (0.84), 2.119 (1.49), 2.291 (2.79), 3.166 (0.61), 3.449 (0.39), 3.478 (0.84), 3.507 (0.56), 3.523 (0.27), 3.646 (0.16), 3.664 (0.25), 3.681 (0.22), 3.698 (0.18), 3.717 (0.10), 6.930 (0.19), 6.945 (0.35), 6.951 (0.38), 6.972 (0.20), 7.142 (0.38), 7.148 (0.38), 7.169 (0.39), 7.175 (0.37), 7.199 (0.37), 7.215 (0.43), 7.236 (0.33), 7.492 (0.19), 7.679 (0.24), 7.701 (1.55), 7.706 (1.07), 7.711 (0.88), 7.734 (0.16), 8.716 (0.25), 8.730 (0.42), 8.744 (0.25).

Пример 160A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (*рацемат)*



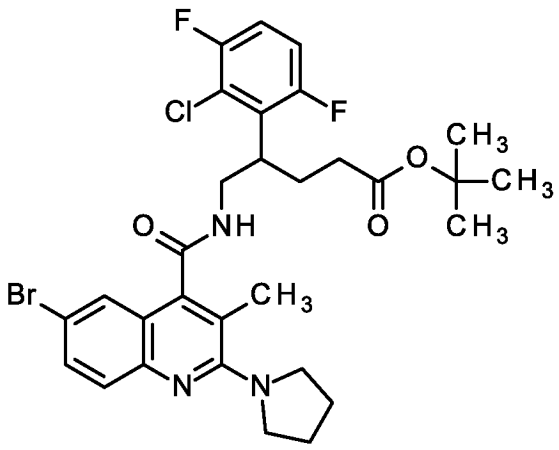
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (314 мг, 521 мкмоль, Пример 47A) в NMP (3.1 мл) добавили пиперидин (410 мкл, 4.2 ммоль) и DIPEA (730 мкл, 4.2 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 272 мг (100% чистоты, 80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.80 мин; MS (ESIpos): m/z = 650/652 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.022 (0.18), -0.008 (0.77), 0.008 (0.66), 1.234 (0.33), 1.361 (16.00), 1.608 (0.43), 1.673 (0.83), 2.142 (2.24), 2.366 (0.22), 2.710 (0.22), 3.138 (1.09), 3.759 (0.22), 7.303 (0.24), 7.317 (0.19), 7.421 (0.24), 7.630 (0.32), 7.652 (1.33), 7.662 (0.94), 7.667 (0.81), 7.684 (0.21), 7.690 (0.22), 8.814 (0.34).

Пример 161A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (*рацемат)*



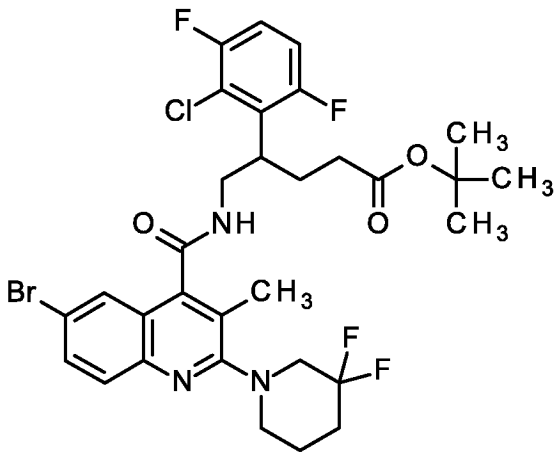
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (600 мг, 996 мкмоль, Пример 47A) в NMP (4.0 мл) добавили пирролидин (670 мкл, 8.0 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 8.0 ммоль), и смесь перемешивали 5 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с дихлорметаном (150 мл) и последовательно промыли водой и 1 M соляной кислоты (соответственно 100 мл). Органическую фазу высушили, 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 90 мг (100% чистоты, 14% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.25 мин; MS (ESIpos): m/z = 636/638 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.007 (0.21), 1.211 (0.07), 1.300 (0.11), 1.332 (0.11), 1.372 (16.00), 1.397 (2.79), 1.755 (0.12), 1.789 (0.19), 1.812 (0.17), 1.969 (0.16), 1.982 (0.20), 1.999 (0.20), 2.019 (0.15), 2.032 (0.13), 2.067 (0.69), 2.084 (0.98), 2.103 (0.46), 2.283 (1.44), 3.504 (0.12), 3.517 (0.18), 3.537 (0.20), 3.551 (0.24), 3.565 (0.15), 3.706 (0.13), 3.724 (0.19), 3.744 (0.16), 3.758 (0.14), 6.957 (0.24), 7.156 (0.31), 7.162 (0.31), 7.183 (0.32), 7.206 (0.36), 7.221 (0.40), 7.242 (0.31), 7.876 (0.11), 7.898 (2.22), 7.925 (0.09), 8.851 (0.31).

Пример 162A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (*рацемат)*



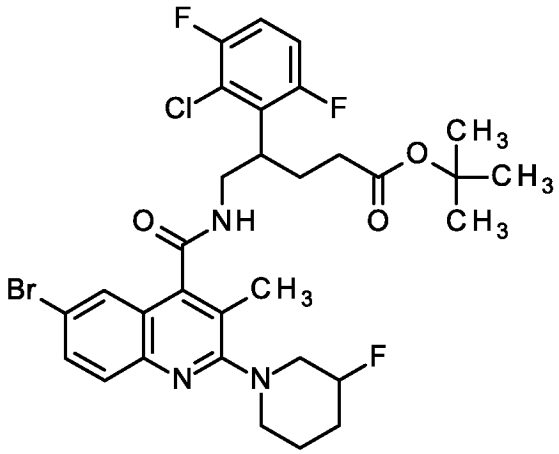
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (536 мг, 890 мкмоль, Пример 47A) в NMP (3.6 мл) добавили 3,3-дифторпиперидин-гидрохлорид (1.12 г, 7.12 ммоль) и DIPEA (1.6 мл, 8.9 ммоль), и смесь перемешивали три дня при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь дихлорметаном (150 мл) смешали и промыли один раз водой (120 мл) и один раз смесью из 1 M соляной кислоты (25 мл) в воде (100 мл). Органическую фазу высушили, 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 204 мг (100% чистоты, 33% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.67 мин; MS (ESIpos): m/z = 686/688 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.156 (0.07), 1.174 (0.12), 1.200 (0.08), 1.233 (0.12), 1.269 (0.09), 1.315 (0.44), 1.360 (16.00), 1.377 (0.68), 1.406 (0.22), 1.517 (0.07), 1.883 (0.55), 1.987 (0.32), 2.082 (0.53), 2.097 (0.54), 2.136 (0.81), 2.163 (2.62), 2.327 (0.07), 2.669 (0.05), 3.171 (0.66), 3.450 (0.40), 3.479 (0.77), 3.508 (0.39), 3.696 (0.24), 3.771 (0.26), 4.020 (0.06), 4.038 (0.05), 7.270 (0.14), 7.281 (0.16), 7.294 (0.28), 7.305 (0.29), 7.319 (0.22), 7.330 (0.20), 7.410 (0.28), 7.421 (0.27), 7.681 (0.32), 7.703 (1.51), 7.711 (1.02), 7.716 (0.87), 7.734 (0.20), 7.738 (0.21), 8.828 (0.41).

Пример 163A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (600 мг, 996 мкмоль, Пример 47A) в NMP (4.0 мл) добавили (+/-)-3-фторпиперидин-гидрохлорид (1.11 г, 7.97 ммоль) и DIPEA (1.7 мл, 10 ммоль), и смесь перемешивали 30 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с дихлорметаном (150 мл) и промыли один раз водой (120 мл) и один раз смесью из 1 M соляной кислоты (25 мл) в воде (100 мл). Органическую фазу высушили, 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 463 мг (100% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

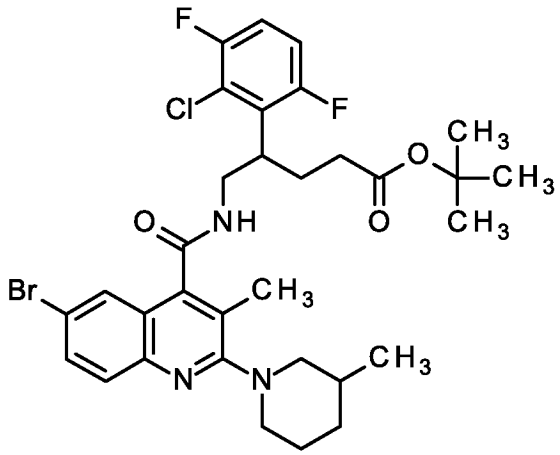
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.68 мин; MS (ESIpos): m/z = 668/670 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.17), 1.157 (0.10), 1.175 (0.20), 1.193 (0.11), 1.201 (0.08), 1.235 (0.07), 1.268 (0.07), 1.316 (0.43), 1.361 (16.00), 1.378 (0.68), 1.398 (2.22), 1.518 (0.07), 1.646 (0.20), 1.808 (0.18), 1.901 (0.32), 1.920 (0.30), 1.952 (0.27), 1.989 (0.53), 2.067 (0.21), 2.084 (0.21), 2.103 (0.18), 2.137 (0.65), 2.157 (2.66), 2.260 (0.06), 2.670 (0.04), 3.099 (0.21), 3.168 (0.22), 3.349 (0.16), 3.380 (0.21), 3.410 (0.11), 3.437 (0.19), 3.468 (0.12), 3.698 (0.22), 3.767 (0.25), 4.003 (0.04), 4.021 (0.09), 4.039 (0.09), 4.057 (0.04), 4.820 (0.15), 4.940 (0.15), 7.269 (0.13), 7.280 (0.15), 7.293 (0.26), 7.304 (0.28), 7.318 (0.21), 7.329 (0.19), 7.410 (0.26), 7.421 (0.26), 7.499 (0.08),

7.655 (0.32), 7.677 (1.46), 7.686 (0.97), 7.691 (0.89), 7.709 (0.21), 7.713 (0.23), 7.906 (0.04), 8.823 (0.37).

Пример 164A

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (600 мг, 996 мкмоль, Пример 47A) в NMP (4.0 мл) добавили (+/-)-3-метилпиперидин (940 мкл, 8.0 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 8.0 ммоль), и смесь перемешивали 30 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с дихлорметаном (150 мл) и промыли один раз водой (120 мл) и один раз смесью из 1 M соляной кислоты (20 мл) в воде (100 мл). Органическую фазу высушили, 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 550 мг (100% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

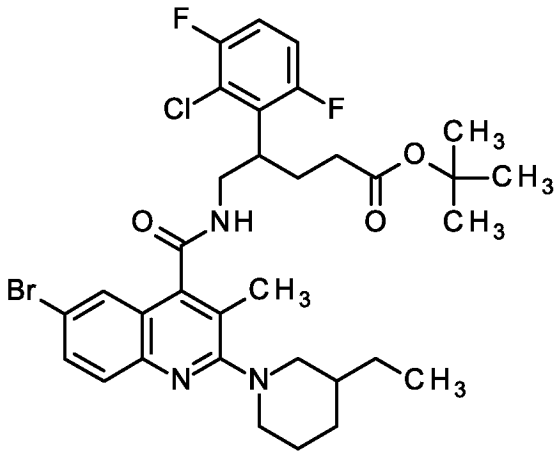
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.90 мин; MS (ESIpos): m/z = 664/666 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.867 (0.06), 0.884 (0.06), 0.954 (1.62), 0.970 (1.65), 1.114 (0.19), 1.142 (0.20), 1.165 (0.08), 1.235 (0.08), 1.267 (0.11), 1.303 (0.07), 1.348 (0.51), 1.395 (16.00), 1.411 (0.72), 1.431 (5.54), 1.551 (0.07), 1.663 (0.17), 1.686 (0.19), 1.765 (0.35), 1.796 (0.33), 1.826 (0.41), 1.857 (0.26), 2.017 (0.12), 2.102 (0.22),

2.118 (0.22), 2.138 (0.22), 2.181 (2.31), 2.280 (0.06), 2.361 (0.04), 2.478 (0.17), 2.752 (0.17), 3.470 (0.28), 3.498 (0.51), 3.528 (0.24), 3.730 (0.23), 3.795 (0.26), 7.301 (0.14), 7.312 (0.16), 7.325 (0.27), 7.336 (0.28), 7.351 (0.22), 7.362 (0.20), 7.421 (0.18), 7.432 (0.21), 7.443 (0.28), 7.454 (0.28), 7.465 (0.18), 7.476 (0.15), 7.667 (0.24), 7.689 (1.52), 7.694 (1.18), 7.698 (0.95), 7.716 (0.16), 7.721 (0.18), 8.828 (0.22), 8.842 (0.38), 11.235 (0.02).

Пример 165A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (с*месь диастереоизомеров)*



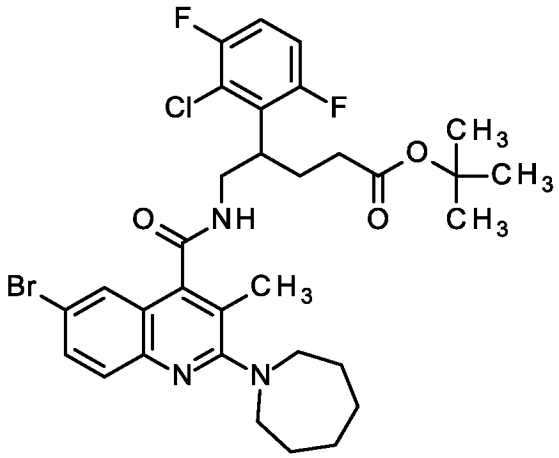
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (600 мг, 996 мкмоль, Пример 47A) в NMP (4.0 мл) добавили (+/-)-3-этилпиперидин (1.1 мл, 8.0 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 8.0 ммоль), и смесь перемешивали 30 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с дихлорметаном (150 мл) и промыли один раз водой (150 мл) и один раз смесью из 1 M соляной кислоты (20 мл) в воде (100 мл). Органическую фазу высушили, 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 558 мг (100% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 3.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 678/680 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.890 (0.96), 0.909 (2.20), 0.927 (1.16), 1.065 (0.24), 1.095 (0.25), 1.200 (0.09), 1.259 (0.54), 1.276 (0.70), 1.294 (0.48), 1.313 (0.75), 1.360 (16.00), 1.377 (0.79), 1.396 (1.93), 1.566 (0.29), 1.747 (0.34), 1.779 (0.23), 1.847 (0.29), 1.877 (0.29), 1.973 (0.15), 2.066 (0.28), 2.082 (0.29), 2.139 (2.33), 2.241 (0.08), 2.424 (0.20), 2.695 (0.12), 2.752 (0.22), 3.490 (0.54), 3.519 (0.51), 3.694 (0.28), 3.763 (0.32), 7.276 (0.19), 7.290 (0.33), 7.300 (0.34), 7.314 (0.25), 7.325 (0.22), 7.404 (0.35), 7.415 (0.35), 7.632 (0.27), 7.654 (1.72), 7.686 (0.19), 8.809 (0.48).

Пример 166A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (*рацемат)*



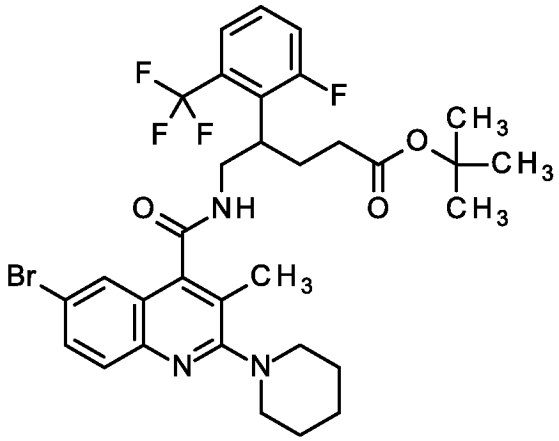
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (600 мг, 996 мкмоль, Пример 47A) в NMP (4.0 мл) добавили азепан (900 мкл, 8.0 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 8.0 ммоль), и смесь перемешивали 5 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с дихлорметаном (150 мл) и промыли один раз смесью из 1 M соляной кислоты (20 мл) в воде (100 мл) и один раз водой (150 мл). Органическую фазу высушили, 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 599 мг (100% чистоты, 90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.85 мин; MS (ESIpos): m/z = 664/666 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.851 (0.05), 1.200 (0.08), 1.234 (0.20), 1.267 (0.10), 1.312 (0.62), 1.360 (16.00), 1.377 (0.75), 1.397 (4.30), 1.517 (0.09), 1.602 (1.91), 1.780 (1.21), 1.882 (0.08), 1.901 (0.11), 1.920 (0.13), 1.972 (0.15), 2.065 (0.25), 2.082 (0.27), 2.133 (2.63), 2.150 (1.06), 2.195 (0.12), 2.236 (0.07), 2.328 (0.05), 2.670 (0.04), 2.695 (0.40), 3.285 (0.13), 3.492 (1.43), 3.506 (2.16), 3.520 (1.38), 3.708 (0.30), 7.266 (0.15), 7.277 (0.18), 7.290 (0.31), 7.301 (0.33), 7.315 (0.24), 7.326 (0.22), 7.407 (0.35), 7.418 (0.34), 7.532 (0.71), 7.554 (1.27), 7.602 (0.76), 7.607 (0.67), 7.624 (0.42), 7.629 (0.39), 8.789 (0.43).

Пример 167A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат (*рацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (300 мг, 97% чистоты, 471 мкмоль, Пример 50A) в NMP (4.0 мл) добавили в толстостенном стеклянном сосуде (микроволновом сосуде) пиперидин (230 мкл, 2.4 ммоль) и DIPEA (410 мкл, 2.4 ммоль). Сосуд ополоснули аргоном, закрыли и встряхивали на протяжении ночи посредством теплового шейкера при 100 °C. Затем встряхивали дополнительные 24 ч при 130 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане, снова сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 258 мг (100% чистоты, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.80 мин; Ионизация без обнаружения целевой массы

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.10), -0.008 (0.85), 0.008 (0.95), 0.146 (0.10), 1.307 (0.15), 1.340 (16.00), 1.613 (0.43), 1.678 (0.85), 2.042 (0.25), 2.073 (0.48), 2.093 (0.35), 2.114 (0.48), 2.141 (0.39), 2.168 (1.23), 2.328 (0.11), 2.670 (0.11), 3.151 (1.11), 3.700 (0.12), 3.849 (0.11), 5.754 (0.33), 7.561 (0.48), 7.571 (0.44), 7.594 (0.69), 7.622 (0.44), 7.634 (0.51), 7.656 (1.32), 7.661 (0.97), 7.666 (0.84), 7.688 (0.17), 8.803 (0.21), 8.818 (0.42), 8.833 (0.21).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (188 мг) разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 168A и 169A) [колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 60 мл/мин; УФ-детектирование: 260 нм, температура: 25 °C; элюент: 10% метанола / 90% диоксида углерода; давление на выходе 150 бар, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток высушили в вакууме.

Пример 168A

трет-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 167A разделении энантиомеров получили 85 мг (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

R_t = 11.5 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Säule Chiralpak IE, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол / диэтиламин 80:20:0.1; поток 1 мл/мин; температура 25 °C; детектирование 225 нм)

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.48 мин; MS (ESIpos): m/z = 666/668 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.348 (16.00), 1.621 (0.41), 1.687 (0.81), 2.080 (0.44), 2.122 (0.46), 2.177 (1.18), 3.158 (1.06), 7.569 (0.47), 7.579 (0.44), 7.603 (0.69), 7.631 (0.44), 7.642 (0.51), 7.664 (1.33), 7.669 (1.00), 7.674 (0.86), 8.826 (0.40).

Пример 169A

трет-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 167A разделении энантиомеров получили 93 мг (100% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

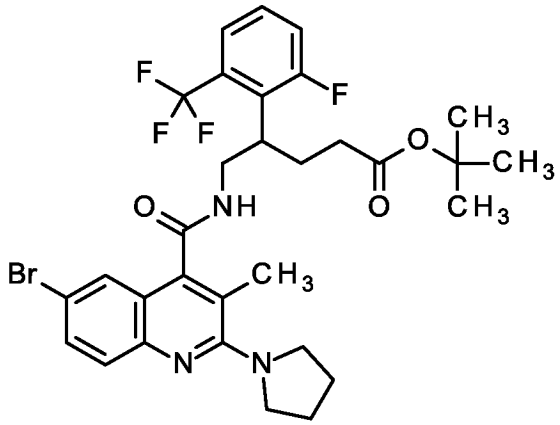
R_t = 10.3 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Säule Chiralpak IE, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол / диэтиламин 80:20:0.1; поток 1 мл/мин; температура 25 °C; детектирование 225 нм)

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.48 мин; MS (ESIpos): m/z = 666/668 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.46), 0.007 (0.43), 1.029 (0.54), 1.044 (0.55), 1.235 (0.26), 1.307 (0.15), 1.340 (16.00), 1.613 (0.42), 1.678 (0.83), 2.041 (0.24), 2.072 (0.47), 2.092 (0.34), 2.114 (0.47), 2.140 (0.39), 2.167 (1.21), 2.327 (0.11), 2.669 (0.11), 3.154 (1.12), 3.714 (0.12), 3.847 (0.11), 7.561 (0.47), 7.570 (0.43), 7.594 (0.69), 7.622 (0.44), 7.633 (0.49), 7.655 (1.31), 7.661 (0.93), 7.666 (0.80), 7.688 (0.16), 8.802 (0.20), 8.817 (0.41), 8.832 (0.20).

Пример 170A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат (*рацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (300 мг, 97% чистоты, 471 мкмоль, Пример 50A) в NMP (4.0 мл) в толстостенном стеклянном сосуде (микроволновом сосуде) добавили пирролидин (200 мкл, 2.4 ммоль) и DIPEA (410 мкл, 2.4 ммоль). Сосуд ополоснули аргоном, закрыли и встряхивали на протяжении ночи посредством теплового шейкера при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили

посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане, снова сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 239 мг (100% чистоты, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.46 мин; MS (ESIpos): m/z = 652/654 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.10), -0.008 (0.85), 0.008 (0.95), 0.146 (0.10), 1.290 (0.07), 1.308 (0.14), 1.337 (16.00), 1.879 (1.23), 2.038 (0.27), 2.067 (0.53), 2.093 (0.41), 2.115 (0.61), 2.144 (0.39), 2.178 (0.48), 2.328 (0.11), 2.669 (0.10), 3.581 (0.86), 3.867 (0.11), 5.754 (0.65), 7.476 (0.63), 7.499 (1.10), 7.552 (0.74), 7.557 (0.95), 7.574 (0.65), 7.580 (0.59), 7.590 (0.62), 7.613 (0.41), 8.745 (0.19), 8.760 (0.38), 8.775 (0.20).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (163 мг) разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 171A и 172A) [колонка: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 60 мл/мин; УФ-детектирование: 230 нм, температура: 25 °C; элюент: 20% (метанол + 1% диэтиламина) / 80% диоксида углерода; давление на выходе 150 бар, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток высушили в вакууме.

Пример 171A

трет-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 170A разделении энантиомеров получили 75 мг (98% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

R_t = 10.8 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Säule Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол / диэтиламин 70:30:0.1; поток 1 мл/мин; температура 25 °C; детектирование 260 нм)

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 652/654 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.029 (0.47), 1.045 (0.47), 1.337 (16.00), 1.879 (1.24), 2.038 (0.29), 2.067 (0.55), 2.092 (0.43), 2.115 (0.62), 2.144 (0.40), 2.179 (0.49), 2.327 (0.16), 2.669 (0.15), 3.581 (0.87), 7.476 (0.64), 7.498 (1.12), 7.552 (0.76), 7.557 (0.98), 7.574 (0.67), 7.580 (0.60), 7.590 (0.64), 7.613 (0.42), 8.760 (0.38).

Пример 172A

трет-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 170A разделении энантиомеров получили 79 мг (97% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

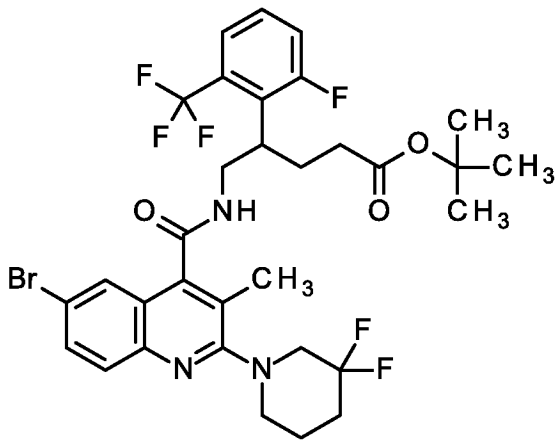
R_t = 13.4 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Säule Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол / диэтиламин 70:30:0.1; поток 1 мл/мин; температура 25 °C; детектирование 260 нм)

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 652/654 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.030 (1.27), 1.045 (1.26), 1.235 (0.11), 1.308 (0.16), 1.337 (16.00), 1.879 (1.30), 1.960 (0.11), 2.037 (0.29), 2.067 (0.56), 2.093 (0.44), 2.115 (0.64), 2.144 (0.41), 2.178 (0.52), 2.327 (0.12), 3.580 (0.92), 3.864 (0.12), 7.476 (0.67), 7.498 (1.16), 7.552 (0.83), 7.557 (1.01), 7.574 (0.69), 7.580 (0.63), 7.589 (0.66), 7.613 (0.43), 8.760 (0.40).

Пример 173A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат (*рацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат (300 мг, 98% чистоты, 476 мкмоль, Пример 50A) в NMP (4.0 мл) в толстостенном стеклянном сосуде (микроволновом сосуде) добавили 3,3-дифторпиперидин-гидрохлорид (387 мг, 97% чистоты, 2.38 ммоль) и DIPEA (410 мкл, 2.4 ммоль). Сосуд ополоснули аргоном, закрыли и встряхивали на протяжении ночи посредством теплового шейкера при 100 °C. Затем дополнительные 24 ч при 130 °C встряхивали. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане, снова сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 248 мг (100% чистоты, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.72 мин; MS (ESIpos): m/z = 702/704 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.05), -0.008 (0.42), 0.008 (0.38), 0.146 (0.05), 1.180 (0.06), 1.290 (0.07), 1.307 (0.14), 1.340 (16.00), 1.497 (0.06), 1.889 (0.41), 2.049 (0.30), 2.078 (0.59), 2.100 (0.65), 2.117 (0.70), 2.141 (0.44), 2.189 (1.10), 2.328 (0.07), 2.670 (0.07), 3.181 (0.46), 3.462 (0.32), 3.491 (0.63), 3.520 (0.31), 3.717 (0.11), 3.864 (0.10), 5.754 (0.18), 7.565 (0.44), 7.574 (0.43), 7.598 (0.65), 7.625 (0.43), 7.634 (0.28), 7.648 (0.20), 7.684 (0.20), 7.706 (1.32), 7.710 (1.02), 7.715 (0.83), 7.733 (0.12), 7.737 (0.15), 8.815 (0.20), 8.831 (0.42), 8.846 (0.20).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (179 мг) разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 174A и 175A) [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 120 мл/мин; УФ-детектирование: 260 нм, температура: 25 °C; элюент: 10% изопропанола / 90% диоксида углерода; давление на выходе 150 бар, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток высушили в вакууме.

Пример 174A

трет-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 173A разделении энантиомеров получили 91 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

R_t = 18.1 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Säule Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол / диэтиламин 90:10:0.1; поток 1 мл/мин; температура 25 °C; детектирование 225 нм)

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.43 мин; MS (ESIpos): m/z = 702/704 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.91), 0.008 (0.87), 1.030 (1.67), 1.045 (1.69), 1.237 (0.39), 1.340 (16.00), 1.888 (0.40), 2.100 (0.64), 2.117 (0.68), 2.141 (0.43), 2.189 (1.08), 2.328 (0.16), 2.670 (0.17), 3.187 (0.45), 3.462 (0.32), 3.491 (0.62), 3.520 (0.31), 4.323 (0.21), 4.334 (0.21), 7.565 (0.44), 7.575 (0.42), 7.598 (0.64), 7.625 (0.42), 7.684 (0.20), 7.706 (1.29), 7.710 (1.00), 7.715 (0.82), 7.737 (0.15), 8.830 (0.40).

Пример 175A

трет-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 173A разделении энантиомеров получили 93 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

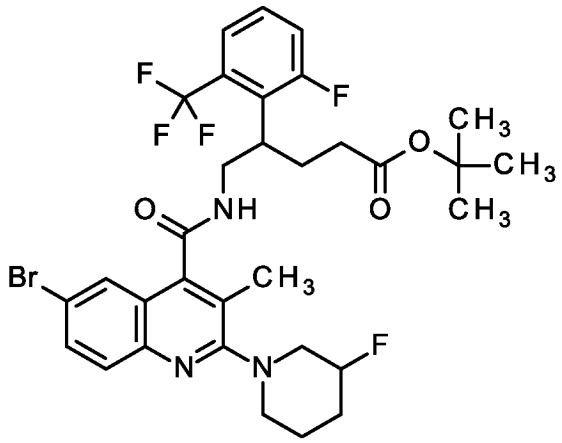
R_t = 21.4 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Säule Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол / диэтиламин 90:10:0.1; поток 1 мл/мин; температура 25 °C; детектирование 225 нм)

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.43 мин; MS (ESIpos): m/z = 702/704 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.007 (0.93), 1.029 (1.51), 1.044 (1.53), 1.236 (0.47), 1.340 (16.00), 1.889 (0.45), 2.100 (0.71), 2.115 (0.76), 2.140 (0.47), 2.188 (1.18), 2.327 (0.16), 2.669 (0.17), 3.183 (0.50), 3.462 (0.34), 3.490 (0.67), 3.519 (0.33), 4.322 (0.21), 4.333 (0.20), 7.564 (0.46), 7.574 (0.46), 7.597 (0.67), 7.624 (0.45), 7.683 (0.20), 7.705 (1.37), 7.709 (1.07), 7.714 (0.86), 7.737 (0.15), 8.830 (0.43).

Пример 176A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*



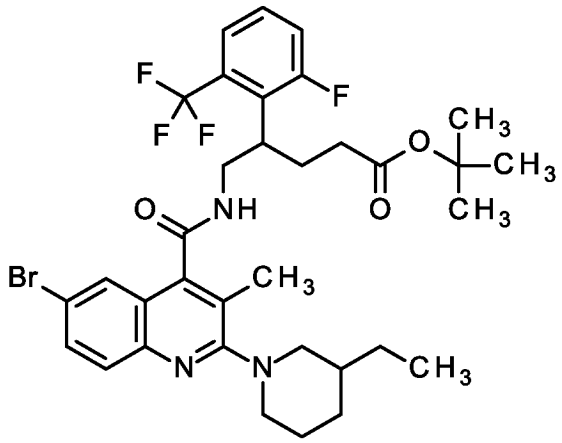
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (400 мг, 98% чистоты, 634 мкмоль, Пример 50A) в NMP (4.0 мл) в толстостенном стеклянном сосуде (микроволновом сосуде) добавили (+/-)-3-фторпиперидин-гидрохлорид (457 мг, 97% чистоты, 3.17 ммоль) и DIPEA (550 мкл, 3.2 ммоль). Сосуд ополоснули аргоном, закрыли и на протяжении ночи встряхивали посредством теплового шейкера при 130 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане, снова сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 351 мг (100% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.71 мин; MS (ESIpos): m/z = 684/686 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.42), 0.008 (0.45), 1.307 (0.13), 1.340 (16.00), 1.654 (0.14), 1.813 (0.14), 1.906 (0.24), 2.075 (0.45), 2.097 (0.36), 2.116 (0.48), 2.142 (0.31), 2.181 (1.06), 2.328 (0.11), 2.670 (0.12), 3.113 (0.17), 3.179 (0.17), 3.391 (0.18), 3.449 (0.16), 3.482 (0.10), 3.705 (0.11), 3.861 (0.11), 4.825 (0.12), 4.945 (0.12), 5.754 (0.82), 7.562 (0.45), 7.573 (0.42), 7.595 (0.65), 7.623 (0.43), 7.636 (0.28), 7.657 (0.21), 7.679 (1.15), 7.712 (0.12), 8.824 (0.35).

Пример 177A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноат (*смесь диастереоизомеров)*



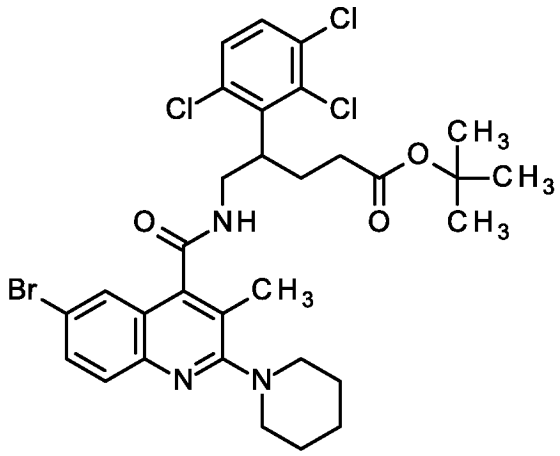
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (400 мг, 98% чистоты, 634 мкмоль, Пример 50A) в NMP (4.0 мл) в толстостенном стеклянном сосуде (микроволновом сосуде) добавили (+/-)-3-этилпиперидин (378 мг, 95% чистоты, 3.17 ммоль) и DIPEA (550 мкл, 3.2 ммоль). Сосуд ополоснули аргоном, закрыли и встряхивали на протяжении ночи посредством теплового шейкера при 130 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане, снова сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 383 мг (100% чистоты, 87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 3.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 684/686 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (0.42), 0.007 (0.45), 1.306 (0.13), 1.339 (16.00), 1.653 (0.14), 1.812 (0.14), 1.905 (0.24), 2.075 (0.45), 2.096 (0.36), 2.116 (0.48), 2.141 (0.31), 2.180 (1.06), 2.327 (0.11), 2.669 (0.12), 3.112 (0.17), 3.178 (0.17), 3.390 (0.18), 3.448 (0.16), 3.482 (0.10), 3.704 (0.11), 3.860 (0.11), 4.825 (0.12), 4.944 (0.12), 5.753 (0.82), 7.562 (0.45), 7.572 (0.42), 7.595 (0.65), 7.622 (0.43), 7.635 (0.28), 7.656 (0.21), 7.679 (1.15), 7.711 (0.12), 8.823 (0.35).

Пример 178A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)-карбонил]амино}-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (300 мг, 472 мкмоль, Пример 51A) в NMP (4.0 мл) в толстостенном стеклянном сосуде (микроволновом сосуде) добавили пиперидин (230 мкл, 2.4 ммоль) и DIPEA (410 мкл, 2.4 ммоль). Сосуд ополоснули аргоном, закрыли и встряхивали на протяжении ночи посредством теплового шейкера при 130 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане, снова сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 242 мг (100% чистоты, 75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.87 мин; Ионизация без обнаружения целевой массы

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.20), 0.008 (1.31), 1.351 (14.79), 1.355 (16.00), 1.610 (0.78), 1.674 (1.51), 2.073 (3.11), 2.138 (2.16), 2.156 (0.92), 2.169 (3.50), 2.327 (0.31), 2.670 (0.18), 3.141 (1.94), 3.819 (0.29), 4.033 (0.51), 7.473 (0.58), 7.495 (0.81), 7.532 (0.71), 7.554 (1.23), 7.593 (0.84), 7.614 (0.57), 7.631 (0.37), 7.637 (0.35), 7.653 (1.38), 7.659 (1.35), 7.669 (1.22), 7.674 (0.69), 7.691 (0.30), 8.806 (0.51).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (194 мг) разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 179A и 180A) [колонка: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 60 мл/мин; УФ-

детектирование: 260 нм, температура: 25 °C; элюент: 35% (изопропанол + 1% диэтиламина) / 65% диоксида углерода; давление на выходе 150 бар, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток высушили в вакууме. Пик 2 повторно разделили посредством хиральной ВЭЖХ [колонка: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 20 мл/мин; УФ-детектирование: 260 нм, температура: 25 °C; элюент: 20% этилацетата / 80% гептана, изократический]

Пример 179A

трет-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 178A разделении энантиомеров получили 92 мг (100% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

R_t = 8.3 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Säule Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол / диэтиламин 70:30:0.1; поток 1 мл/мин; температура 25 °C; детектирование 225 нм)

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.58 мин; MS (ESIpos): m/z = 682/684/686 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.84), 0.008 (0.66), 1.029 (4.38), 1.045 (4.40), 1.236 (0.62), 1.351 (15.34), 1.355 (16.00), 1.609 (0.80), 1.673 (1.53), 2.083 (0.46), 2.098 (0.48), 2.112 (0.60), 2.137 (2.18), 2.156 (0.97), 2.169 (3.55), 2.523 (0.44), 3.141 (1.98), 4.032 (0.52), 4.323 (0.54), 4.334 (0.53), 7.473 (0.56), 7.495 (0.78), 7.532 (0.67), 7.554 (1.18), 7.593 (0.80), 7.599 (0.70), 7.615 (0.56), 7.653 (1.35), 7.659 (1.31), 7.662 (1.07), 7.669 (1.19), 7.674 (0.67), 8.792 (0.44), 8.806 (0.51).

Пример 180A

трет-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 178A разделении энантиомеров получили 96 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

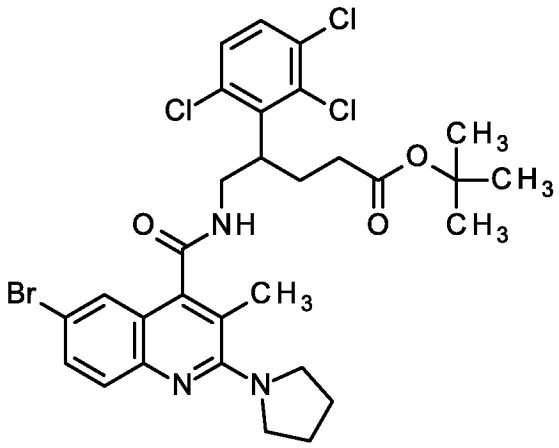
R_t = 11.0 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Säule Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол / диэтиламин 70:30:0.1; поток 1 мл/мин; температура 25 °C; детектирование 225 нм)

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.58 мин; MS (ESIpos): m/z = 682/684/686 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.62), 0.008 (0.63), 0.854 (0.49), 0.858 (0.46), 1.237 (2.83), 1.249 (1.11), 1.258 (0.60), 1.336 (0.75), 1.351 (15.06), 1.355 (16.00), 1.610 (0.78), 1.673 (1.51), 2.083 (0.45), 2.098 (0.47), 2.111 (0.58), 2.137 (2.17), 2.156 (0.95), 2.169 (3.50), 3.141 (1.96), 4.032 (0.52), 7.473 (0.54), 7.495 (0.77), 7.532 (0.67), 7.554 (1.15), 7.593 (0.79), 7.599 (0.69), 7.615 (0.55), 7.653 (1.32), 7.658 (1.27), 7.662 (1.06), 7.668 (1.15), 7.674 (0.65), 8.791 (0.43), 8.806 (0.50).

Пример 181A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)-карбонил]амино}-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (300 мг, 472 мкмоль, Пример 51A) в NMP (4.0 мл) в толстостенном стеклянном сосуде (микроволновом сосуде) добавили пирролидин (200 мкл, 2.4 ммоль) и DIPEA (410 мкл, 2.4 ммоль). Сосуд ополоснули аргоном, закрыли и встряхивали на протяжении ночи посредством теплового шейкера при 130 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане, снова сконцентрировали и высушили в вакууме.

Получили 261 мг (100% чистоты, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.45 мин; MS (ESIpos): m/z = 668/670/672 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.69), -0.008 (5.80), 0.008 (5.56), 0.146 (0.67), 1.349 (16.00), 1.353 (15.98), 1.875 (2.13), 2.073 (0.92), 2.095 (0.52), 2.121 (0.82), 2.134 (1.09), 2.158 (1.22), 2.174 (0.95), 2.193 (2.16), 2.327 (0.75), 2.669 (0.62), 3.575 (1.49), 4.035 (0.47), 7.473 (1.07), 7.480 (0.77), 7.495 (1.59), 7.502 (1.19), 7.522 (0.70), 7.544 (1.21), 7.553 (0.77), 7.560 (0.99), 7.566 (0.60), 7.576 (0.52), 7.587 (0.94), 7.608 (0.50), 8.754 (0.54).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (199 мг) разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 182A и 183A) [колонка: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 60 мл/мин; УФ-детектирование: 230 нм, температура: 25 °C; элюент: 40% (изопропанол + 1% диэтиламина) / 60% диоксида углерода; давление на выходе 150 бар, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток высушили в вакууме.

Пример 182A

трет-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 181A разделении энантиомеров получили 92 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

R_t = 12.0 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Säule Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм, элюент гептан/изопропанол/диэтиламин 70:30:0.1; поток 1 мл/мин; температура 25 °C; детектирование 225 нм)

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.21 мин; MS (ESIpos): m/z = 668/670/672 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.88), 0.008 (0.72), 1.030 (1.55), 1.045 (1.56), 1.236 (1.18), 1.349 (15.95), 1.353 (16.00), 1.875 (2.18), 2.080 (0.50), 2.095 (0.55), 2.108 (0.59), 2.121 (0.86), 2.135 (1.11), 2.158 (1.23), 2.174 (0.99), 2.193 (2.17), 2.327

(0.41), 3.574 (1.54), 4.037 (0.49), 7.473 (1.01), 7.480 (0.76), 7.495 (1.53), 7.502 (1.18), 7.522 (0.66), 7.544 (1.14), 7.554 (0.74), 7.560 (0.96), 7.566 (0.59), 7.576 (0.51), 7.588 (0.95), 7.609 (0.51), 8.755 (0.50).

Пример 183A

трет-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 181A разделении энантиомеров получили 98 мг (100% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

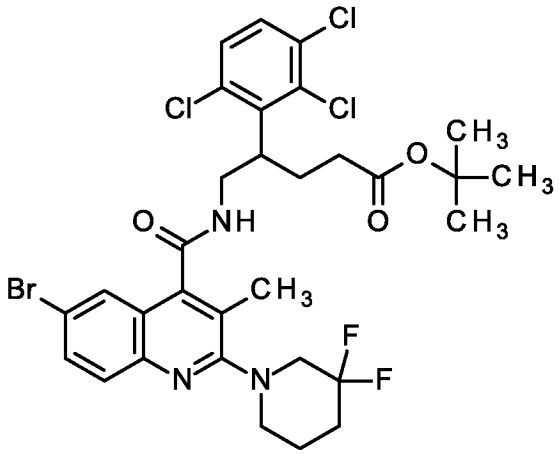
R_t = 16.7 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Säule Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм, элюент гептан/изопропанол/диэтиламин 70:30:0.1; поток 1 мл/мин; температура 25 °C; детектирование 225 нм)

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.21 мин; MS (ESIpos): m/z = 668/670/672 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.95), 0.008 (0.59), 0.854 (0.51), 1.030 (1.60), 1.045 (1.59), 1.092 (0.52), 1.236 (2.83), 1.259 (0.57), 1.331 (0.85), 1.349 (16.00), 1.353 (15.73), 1.875 (2.07), 1.961 (0.65), 2.081 (0.48), 2.095 (0.54), 2.108 (0.58), 2.120 (0.84), 2.134 (1.06), 2.158 (1.19), 2.174 (0.97), 2.193 (2.12), 2.327 (0.40), 3.574 (1.44), 4.037 (0.47), 7.473 (1.00), 7.480 (0.76), 7.495 (1.52), 7.502 (1.18), 7.522 (0.67), 7.544 (1.15), 7.554 (0.74), 7.560 (0.97), 7.567 (0.59), 7.576 (0.49), 7.588 (0.93), 7.609 (0.51), 8.756 (0.50).

Пример 184A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат (р*ацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (300 мг, 472 мкмоль, Пример 51A) в NMP (4.0 мл) в толстостенном стеклянном сосуде (микроволновом сосуде) добавили 3,3-дифторпиперидин-гидрохлорид (372 мг, 2.36 ммоль) и DIPEA (410 мкл, 2.4 ммоль). Сосуд ополоснули аргоном, закрыли и встряхивали на протяжении ночи посредством теплового шейкера при 130 °C. Затем встряхивали 24 ч при 140 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане, снова сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 241 мг (100% чистоты, 71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.83 мин; MS (ESIpos): m/z = 718/720/722 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.55), 0.008 (2.50), 1.331 (0.53), 1.351 (14.99), 1.355 (16.00), 1.883 (0.79), 2.100 (0.98), 2.115 (0.97), 2.128 (1.23), 2.159 (1.91), 2.189 (3.51), 2.328 (0.53), 3.177 (0.91), 3.453 (0.61), 3.483 (1.16), 3.511 (0.61), 4.035 (0.51), 7.476 (0.52), 7.498 (0.75), 7.534 (0.65), 7.556 (1.20), 7.595 (0.89), 7.617 (0.61), 7.704 (1.44), 7.711 (1.65), 7.718 (1.30), 7.724 (0.76), 8.819 (0.53).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (172 мг) разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 185A и 186A) [колонка: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 60 мл/мин; УФ-детектирование: 260 нм, температура: 25 °C; элюент: 25% изопропанола / 75% диоксида углерода; давление на выходе 150 бар, изократический]. Объединенные

целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток высушили в вакууме. Пик 2 повторно разделили посредством хиральной ВЭЖХ [колонка: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 20 мл/мин; УФ-детектирование: 260 нм, температура: 25 °C; элюент: 20% этилацетата / 80% гептана, изократический]

Пример 185A

трет-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 184A разделении энантиомеров получили 79 мг (100% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

R_t = 7.9 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Säule Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм, элюент гептан / изопропанол / диэтиламин 70:30:0.1; поток 1 мл/мин; температура 25 °C; детектирование 225 нм)

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.49 мин; MS (ESIpos): m/z = 718/720/722 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.18), 0.008 (1.05), 1.029 (2.87), 1.045 (2.90), 1.236 (1.65), 1.330 (0.53), 1.351 (15.41), 1.355 (16.00), 1.884 (0.77), 2.085 (0.83), 2.100 (0.95), 2.115 (0.96), 2.128 (1.21), 2.159 (1.89), 2.173 (0.76), 2.189 (3.45), 3.176 (0.89), 3.453 (0.59), 3.482 (1.14), 3.511 (0.60), 4.036 (0.49), 7.476 (0.50), 7.498 (0.72), 7.534 (0.62), 7.556 (1.17), 7.595 (0.80), 7.617 (0.56), 7.704 (1.34), 7.711 (1.51), 7.718 (1.22), 7.724 (0.71), 8.805 (0.43), 8.819 (0.52).

Пример 186A

трет-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 184A разделении энантиомеров получили 100 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

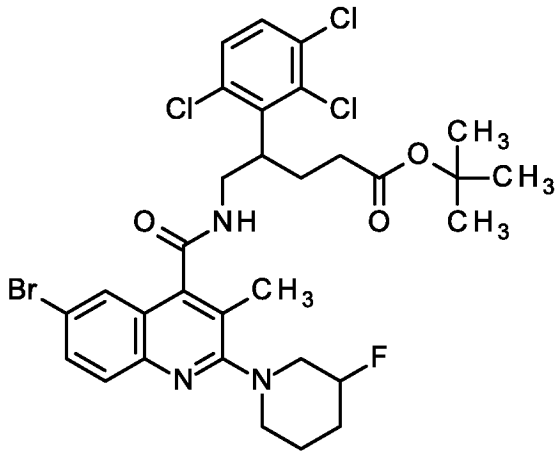
R_t = 10.1 мин (хиральная аналитическая ВЭЖХ; Säule Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм, элюент гептан/изопропанол/диэтиламин 70:30:0.1; поток 1 мл/мин; температура 25 °C; детектирование 225 нм)

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.49 мин; MS (ESIpos): m/z = 718/720/722 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.56), 0.008 (1.36), 0.836 (0.55), 0.854 (1.20), 0.858 (0.83), 0.870 (0.53), 1.237 (6.54), 1.249 (2.69), 1.259 (1.82), 1.298 (1.07), 1.335 (1.81), 1.351 (15.42), 1.355 (16.00), 1.883 (0.75), 2.085 (0.81), 2.100 (0.95), 2.115 (0.92), 2.128 (1.16), 2.159 (1.85), 2.189 (3.47), 2.322 (0.42), 2.327 (0.45), 3.176 (0.87), 3.453 (0.60), 3.482 (1.12), 3.511 (0.57), 4.036 (0.49), 7.476 (0.51), 7.498 (0.72), 7.534 (0.62), 7.556 (1.16), 7.595 (0.80), 7.617 (0.57), 7.704 (1.36), 7.711 (1.52), 7.718 (1.22), 7.724 (0.72), 8.806 (0.41), 8.819 (0.51).

Пример 187A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат (с*месь диастереоизомеров)*



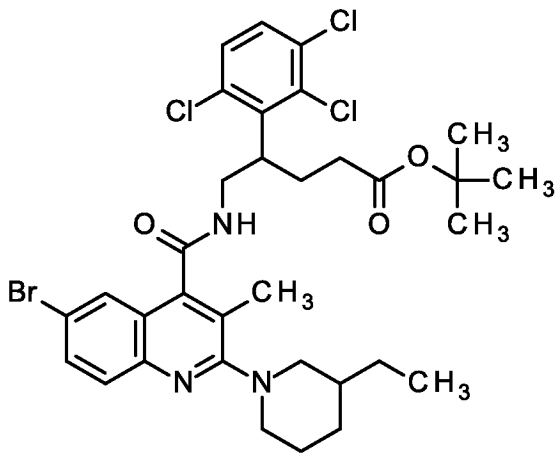
К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (400 мг, 630 мкмоль, Пример 51A) в NMP (4.0 мл) в толстостенном стеклянном сосуде (микроволновом сосуде) добавили (+/-)-3-фторпиперидин-гидрохлорид (440 мг, 3.15 ммоль) и DIPEA (550 мкл, 3.1 ммоль). Сосуд ополоснули аргоном, закрыли и встряхивали на протяжении ночи посредством теплового шейкера при 130 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане, снова сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 355 мг (100% чистоты, 80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.80 мин; Ионизация без обнаружения целевой массы

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.330 (0.83), 1.351 (14.93), 1.354 (16.00), 1.899 (0.53), 2.085 (0.47), 2.099 (0.52), 2.126 (0.99), 2.139 (1.04), 2.155 (2.15), 2.182 (3.06), 2.327 (0.43), 4.036 (0.55), 5.754 (0.98), 7.475 (0.50), 7.496 (0.70), 7.533 (0.63), 7.554 (1.12), 7.593 (0.76), 7.615 (0.53), 7.677 (1.36), 7.683 (1.42), 7.692 (1.25), 8.800 (0.49), 8.814 (0.55).

Пример 188A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат (с*месь диастереоизомеров)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (400 мг, 630 мкмоль, Пример 51A) в NMP (4.0 мл) в толстостенном стеклянном сосуде (микроволновом сосуде) добавили (+/-)-3-этилпиперидин (356 мг, 3.15 ммоль) и DIPEA (550 мкл, 3.1 ммоль). Сосуд ополоснули аргоном, закрыли и встряхивали на протяжении ночи посредством теплового шейкера при 130 °C. После охлаждения до КТ смесь непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане, снова сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 383 мг (100% чистоты, 85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

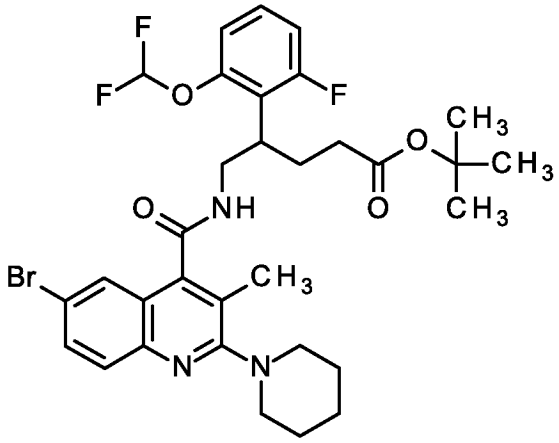
LC-MS (Метод 4): R_t = 1.80 мин; Ионизация без обнаружения целевой массы

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.66), 0.008 (1.50), 0.893 (1.23), 0.912 (2.91), 0.930 (1.51), 1.263 (0.60), 1.281 (0.76), 1.303 (0.62), 1.352 (15.56), 1.356 (16.00), 2.086 (0.46), 2.099 (0.52), 2.133 (1.62), 2.158 (2.77), 2.163 (1.99), 3.494 (0.64), 3.525

(0.59), 4.025 (0.41), 4.037 (0.41), 5.754 (1.33), 7.473 (0.59), 7.495 (0.85), 7.527 (0.71), 7.549 (1.21), 7.588 (0.74), 7.596 (0.78), 7.610 (0.51), 7.617 (0.44), 7.656 (1.49), 7.660 (2.02), 7.665 (1.35), 8.790 (0.44).

Пример 189A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]пентаноат (*рацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]пентаноата (1.00 г, 1.62 ммоль, Пример 52A) в NMP (5.8 мл) добавили пиперидин (1.3 мл, 13 ммоль) и DIPEA (2.3 мл, 13 ммоль), и смесь перемешивали 5 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с дихлорметаном (150 мл) и промыли один раз водой (150 мл) и один раз смесью из 1 M соляной кислоты (40 мл) в воде (100 мл). Органическую фазу высушили, 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 933 мг (96% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.73 мин; MS (ESIpos): m/z = 664/666 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.833 (0.05), 0.850 (0.06), 1.196 (0.08), 1.234 (0.17), 1.289 (0.08), 1.307 (0.33), 1.311 (0.43), 1.356 (16.00), 1.369 (0.64), 1.397 (5.74), 1.512 (0.08), 1.607 (0.50), 1.672 (0.95), 1.881 (0.06), 1.901 (0.09), 1.920 (0.12), 1.937 (0.14), 1.954 (0.18), 2.027 (0.16), 2.042 (0.21), 2.056 (0.20), 2.079 (1.01), 2.093 (0.71),

2.114 (0.39), 2.133 (1.36), 2.175 (0.13), 2.195 (0.07), 2.240 (0.10), 2.294 (0.03), 2.327 (0.03), 2.669 (0.03), 2.694 (0.32), 3.137 (1.23), 3.284 (0.10), 3.516 (0.18), 3.661 (0.08), 3.676 (0.13), 3.693 (0.24), 3.709 (0.30), 3.727 (0.24), 3.746 (0.21), 3.765 (0.17), 3.799 (0.06), 7.019 (0.42), 7.039 (0.45), 7.060 (0.33), 7.089 (0.29), 7.111 (0.42), 7.135 (0.31), 7.244 (0.63), 7.357 (0.17), 7.378 (0.33), 7.395 (0.31), 7.415 (0.15), 7.428 (0.34), 7.485 (0.11), 7.627 (0.32), 7.650 (1.43), 7.659 (0.90), 7.664 (0.80), 7.682 (0.20), 7.686 (0.21), 8.772 (0.23), 8.787 (0.45), 8.801 (0.22).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (810 мг) растворили в метаноле (30 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 190A и 191A) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 90 мл/мин; ввод проб: 0.3 мл; УФ-детектирование: 210 нм, температура: 40 °C; элюент: 15% метанола / 85% диоксида углерода; продолжительность действия 6 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 190A

(-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 189A разделении энантиомеров получили 810 мг (96% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -23.0°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.47 мин; MS (ESIpos): m/z = 664/666 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.889 (5.96), 0.908 (13.53), 0.926 (6.80), 1.034 (0.52), 1.062 (1.29), 1.085 (1.31), 1.114 (0.57), 1.240 (1.11), 1.256 (2.40), 1.274 (3.14), 1.283 (2.64), 1.291 (2.25), 1.301 (1.76), 1.558 (1.43), 1.604 (1.33), 1.635 (1.24), 1.665 (0.54), 1.745 (1.84), 1.779 (1.51), 1.813 (1.49), 1.835 (2.39), 1.854 (2.18), 1.877 (1.62), 2.033 (1.16), 2.048 (3.43), 2.077 (3.31), 2.085 (3.74), 2.093 (4.43), 2.124 (16.00), 2.138 (2.92), 2.162 (0.92), 2.402 (0.93), 2.429 (1.47), 2.701 (0.89), 2.730 (1.56), 2.757 (0.85), 3.484 (2.87), 3.515 (2.61), 3.596 (1.53), 3.661 (1.81), 3.675 (2.56), 7.254 (1.40), 7.271

(3.10), 7.289 (2.16), 7.355 (1.92), 7.374 (3.34), 7.392 (1.74), 7.438 (4.62), 7.458 (4.18), 7.481 (4.49), 7.500 (3.11), 7.624 (1.31), 7.647 (11.41), 7.671 (0.73), 7.675 (0.82), 8.697 (1.73), 8.712 (3.17), 8.726 (1.55), 12.043 (3.31).

Пример 191A

(+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 189A разделении энантиомеров получили 159 мг (100% чистоты, ее-значение 94%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +24.9°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.47 мин; MS (ESIneg): m/z = 664/666 $[M+H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.197 (0.07), 1.290 (0.06), 1.311 (0.12), 1.356 (16.00), 1.513 (0.08), 1.608 (0.51), 1.672 (0.99), 1.955 (0.20), 2.043 (0.23), 2.056 (0.21), 2.079 (1.09), 2.093 (0.76), 2.134 (1.45), 3.138 (1.29), 3.518 (0.20), 3.676 (0.14), 3.694 (0.25), 3.709 (0.31), 3.727 (0.26), 3.747 (0.24), 3.765 (0.19), 7.019 (0.44), 7.040 (0.49), 7.061 (0.33), 7.089 (0.29), 7.112 (0.45), 7.136 (0.33), 7.245 (0.65), 7.358 (0.17), 7.378 (0.34), 7.395 (0.32), 7.416 (0.16), 7.429 (0.36), 7.489 (0.12), 7.628 (0.33), 7.650 (1.42), 7.659 (0.88), 7.664 (0.86), 7.682 (0.19), 7.686 (0.22), 8.772 (0.24), 8.787 (0.47), 8.802 (0.24).

Пример 192A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 116A (*смесь диастереоизомеров*)]

Разделение диастереоизомеров/энантиомеров из Примера 116A:

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*смесь диастереоизомеров*, 2.53 г, Пример 116A) адсорбировали в этаноле (60 мл), отфильтровали, и сначала предварительно разделили посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralpak OX-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 125 мл/мин; ввод проб: 0.6 мл; температура 38 °C, УФ-детектирование 210 нм, элюент: 80% диоксида

углерода / 20% этанола; продолжительность действия 19 мин, изократический]. Получили смешанную фракцию (пик 1) и две достаточно чистые фракции (пик 2 и пик 3, смотрите Примеры 194A и 195A). Смешанную фракцию (пик 1) очистили посредством препаративной СЖХ [колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; ввод проб: 0.35 мл; температура 40 °C, УФ-детектирование 210 нм, элюент: 76% диоксида углерода / 24% этанола; продолжительность действия 10.5 мин, изократический] (смотрите Примеры 192A и 193A). Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и остаток соответственно лиофилизировали.

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 1)*

При описанном разделении диастереоизомеров смешанной фракции (пик 1, s.o.) получили 485 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде первого элюируемого диастереоизомера (пик 1-1).

$[\alpha]_D^{20}$ = -6.3°, 589 нм, c = 0.40 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.66 мин; MS (ESIpos): m/z = 632/634 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.370 (16.00), 1.639 (0.22), 1.795 (0.34), 1.815 (0.41), 1.837 (0.27), 1.898 (0.35), 1.917 (0.31), 1.948 (0.22), 2.027 (0.17), 2.047 (0.24), 2.055 (0.24), 2.075 (1.54), 2.087 (0.82), 2.104 (0.33), 2.110 (0.30), 2.145 (1.93), 3.092 (0.24), 3.160 (0.26), 3.177 (0.25), 3.292 (0.20), 3.341 (0.17), 3.380 (0.23), 3.437 (0.22), 3.589 (0.26), 3.678 (0.51), 4.817 (0.18), 4.937 (0.18), 7.252 (0.21), 7.271 (0.50), 7.289 (0.36), 7.352 (0.30), 7.371 (0.55), 7.389 (0.29), 7.439 (0.71), 7.459 (0.59), 7.482 (0.67), 7.501 (0.56), 7.648 (0.27), 7.670 (1.50), 7.677 (1.05), 7.681 (0.86), 7.699 (0.17), 7.704 (0.18), 8.712 (0.27), 8.727 (0.54), 8.741 (0.26).

Пример 193A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 2)*

При описанном в Примере 192A разделении диастереоизомеров смешанной фракции (пик 1, s.o.) получили 437 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде во вторую очередь элюируемого диастереоизомера (пик 1-2).

$[\alpha]_D^{20}$ = -11.5°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.66 мин; MS (ESIpos): m/z = 632/634 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.369 (16.00), 1.644 (0.19), 1.802 (0.30), 1.814 (0.35), 1.837 (0.23), 1.900 (0.32), 1.921 (0.26), 1.947 (0.16), 2.046 (0.20), 2.055 (0.21), 2.075 (1.37), 2.087 (0.76), 2.104 (0.30), 2.110 (0.28), 2.144 (1.53), 3.102 (0.22), 3.148 (0.23), 3.164 (0.22), 3.295 (0.18), 3.324 (0.30), 3.377 (0.21), 3.434 (0.19), 3.586 (0.23), 3.676 (0.39), 7.254 (0.19), 7.273 (0.44), 7.292 (0.31), 7.354 (0.27), 7.373 (0.49), 7.391 (0.25), 7.439 (0.64), 7.441 (0.64), 7.459 (0.54), 7.484 (0.60), 7.503 (0.51), 7.648 (0.25), 7.670 (1.41), 7.676 (0.97), 7.681 (0.83), 7.703 (0.17), 8.712 (0.24), 8.726 (0.46), 8.740 (0.23).

Пример 194A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 3)*

При описанном в Примере 192A разделении диастереоизомеров получили 593 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде в третью очередь элюируемого диастереоизомера (пик 3).

$[\alpha]_D^{20}$ = +7.2°, 436 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.69 мин; MS (ESIpos): m/z = 632/634 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.40), 0.008 (0.38), 1.369 (16.00), 1.640 (0.16), 1.795 (0.24), 1.813 (0.29), 1.836 (0.19), 1.897 (0.25), 1.918 (0.22), 2.047 (0.17), 2.053 (0.17), 2.074 (1.13), 2.086 (0.61), 2.103 (0.24), 2.109 (0.23), 2.144 (1.45), 2.523 (0.16), 3.092 (0.17), 3.161 (0.19), 3.178 (0.18), 3.380 (0.18), 3.438 (0.16), 3.589 (0.19), 3.677 (0.36), 7.254 (0.17), 7.272 (0.38), 7.289 (0.27), 7.292 (0.27), 7.354 (0.24), 7.372 (0.43), 7.391 (0.22), 7.439 (0.59), 7.441 (0.58), 7.458 (0.50), 7.462 (0.48), 7.480 (0.51), 7.484 (0.52), 7.500 (0.43), 7.503 (0.42), 7.648 (0.26), 7.670 (1.32), 7.677 (0.92), 7.682 (0.81), 7.704 (0.18), 8.712 (0.21), 8.726 (0.42), 8.741 (0.20).

Пример 195A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 4)*

При описанном в Примере 192A разделении диастереоизомеров получили 621 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде в четвертую очередь элюируемого диастереоизомера (пик 4).

$[\alpha]_D^{20}$ = +20.8°, 589 нм, c = 0.49 г/100 мл, DMSO

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.69 мин; MS (ESIpos): m/z = 632/634 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.038 (0.20), 1.056 (0.41), 1.073 (0.21), 1.369 (16.00), 1.644 (0.19), 1.795 (0.28), 1.814 (0.34), 1.837 (0.22), 1.900 (0.32), 1.921 (0.26), 1.948 (0.16), 2.045 (0.19), 2.054 (0.21), 2.075 (1.31), 2.087 (0.75), 2.103 (0.29), 2.109 (0.28), 2.143 (1.52), 3.101 (0.22), 3.147 (0.23), 3.162 (0.33), 3.175 (0.25), 3.376 (0.21), 3.426 (0.26), 3.438 (0.22), 3.456 (0.17), 3.585 (0.22), 3.675 (0.39), 7.255 (0.19), 7.273 (0.43), 7.291 (0.30), 7.354 (0.26), 7.373 (0.48), 7.392 (0.25), 7.441 (0.63), 7.459 (0.52), 7.484 (0.59), 7.501 (0.50), 7.648 (0.26), 7.670 (1.41), 7.676 (0.95), 7.681 (0.82), 7.699 (0.16), 7.703 (0.17), 8.711 (0.24), 8.726 (0.47), 8.740 (0.23).

Пример 196A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (диастереоизомер *1*)

[структурную формулу смотрите в Примере 138A (с*месь диастереоизомеров*)]

Разделение диастереоизомеров/энантиомеров из Примера 138A:

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (с*месь диастереоизомеров*, 364 мг, Пример 138A) растворили в смеси из метанола и ацетонитрила (5 мл) и очистили посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralpak OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; ввод проб: 0.35 мл; температура 40 °C, УФ-детектирование 210 нм, элюент: 86% диоксида углерода / 14% этанола; продолжительность действия 15 мин, изократический]. Получили смешанную фракцию (пик 1) и две достаточно чистые фракции (пик 2 и пик 3, смотрите Примеры 196A и 197A). Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и остаток соответственно лиофилизировали. Смешанную фракцию (пик 1) использовали непосредственно в описанной в Примере 191 реакции.

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (диастереоизомер *1*)

При описанном разделении диастереоизомеров получили 72 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде пика 2.

$[\alpha]_D^{20}$ = +10.9°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.45 мин; MS (ESIpos): m/z = 666/668 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.323 (0.17), 1.347 (16.00), 1.650 (0.21), 1.813 (0.20), 1.875 (0.22), 1.907 (0.50), 1.921 (0.44), 1.953 (0.29), 1.973 (0.18), 1.992 (0.39), 2.005 (0.26), 2.015 (0.49), 2.027 (0.37), 2.035 (0.42), 2.057 (0.32), 2.095 (0.29), 2.108 (0.18), 2.126 (0.24), 2.143 (0.25), 2.180 (1.55), 3.114 (0.24), 3.174 (0.25), 3.190 (0.24), 3.340 (0.48), 3.359 (0.23), 3.395 (0.23), 3.452 (0.21), 3.631 (0.18), 3.646 (0.22), 3.667 (0.23), 3.684 (0.25), 3.700 (0.19),

4.824 (0.17), 4.943 (0.17), 7.462 (0.34), 7.481 (0.58), 7.500 (0.35), 7.661 (0.24), 7.683 (1.73), 7.707 (0.62), 7.722 (1.07), 7.738 (0.99), 7.753 (0.27), 8.768 (0.26), 8.783 (0.53), 8.797 (0.25).

Пример 197A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (диастереоизомер *2*)

При описанном в Примере 196A разделении диастереоизомеров получили 72 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде пика 3.

$[\alpha]_D^{20}$ = +16.2°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.45 мин; MS (ESIpos): m/z = 666/668 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.324 (0.18), 1.347 (16.00), 1.652 (0.22), 1.812 (0.20), 1.830 (0.18), 1.907 (0.53), 1.920 (0.46), 1.944 (0.28), 1.953 (0.30), 1.974 (0.19), 1.992 (0.41), 2.016 (0.56), 2.027 (0.39), 2.034 (0.45), 2.056 (0.33), 2.095 (0.29), 2.108 (0.20), 2.126 (0.25), 2.143 (0.27), 2.179 (1.49), 3.117 (0.25), 3.172 (0.25), 3.187 (0.24), 3.341 (0.50), 3.359 (0.23), 3.394 (0.24), 3.452 (0.22), 3.628 (0.19), 3.644 (0.23), 3.671 (0.18), 3.688 (0.24), 3.704 (0.20), 4.823 (0.18), 4.942 (0.18), 7.463 (0.34), 7.482

(0.56), 7.500 (0.35), 7.660 (0.21), 7.682 (1.69), 7.708 (0.67), 7.722 (0.98), 7.738 (1.19), 7.754 (0.28), 8.766 (0.26), 8.780 (0.52), 8.795 (0.26).

Пример 198A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}-карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 139A (с*месь диастереоизомеров*)]

Разделение диастереоизомеров/энантиомеров из Примера 139A:

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}-карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (с*месь диастереоизомеров*, 548 мг, 677 мкмоль, Пример 139A) растворили в смеси из метанола (20 мл) и ацетонитрила (20 мл) и посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе разделили на диастереоизомеры [колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 100 мл/мин; ввод проб: 0.3 мл; температура 40 °C, УФ-детектирование 210 нм, элюент: 80% диоксида углерода / 20% метанол; продолжительность действия 9.8 мин, изократический]. Получили четыре фракции (пик 1 - пик 4, смотрите Примеры 198A и 201A). Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и остаток соответственно лиофилизировали.

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}-карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 1)*

При описанном разделении диастереоизомеров получили 63 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде в первую очередь элюируемого диастереоизомера (пик 1).

$[\alpha]_D^{20}$ = +19.1°, 436 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 3.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 676/678 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.895 (0.93), 0.914 (2.23), 0.932 (1.13), 1.070 (0.18), 1.101 (0.20), 1.264 (0.37), 1.281 (0.50), 1.299 (0.36), 1.321 (0.27), 1.347 (16.00), 1.570 (0.23), 1.608 (0.22), 1.639 (0.18), 1.754 (0.27), 1.786 (0.18), 1.884 (0.36), 1.991 (0.29), 2.014 (0.51), 2.031 (0.44), 2.053 (0.32), 2.094 (0.28), 2.140 (1.02), 2.431 (0.21), 2.758 (0.27), 3.514 (0.39), 3.536 (0.35), 3.619 (0.19), 3.637 (0.21), 3.680 (0.17), 3.697 (0.29), 3.713 (0.24), 7.461 (0.35), 7.480 (0.56), 7.498 (0.33), 7.661 (2.27),

7.687 (0.30), 7.706 (0.58), 7.714 (0.73), 7.724 (0.54), 7.735 (1.21), 7.755 (0.27), 8.755 (0.24), 8.770 (0.47), 8.785 (0.24).

Пример 199A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}-карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 2)*

При описанном в Примере 198A разделении диастереоизомеров получили 57 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде во вторую очередь элюируемого диастереоизомера (пик 2).

$[\alpha]_D^{20}$ = -25.0°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 3.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 676/678 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.895 (0.88), 0.914 (2.18), 0.932 (1.09), 1.073 (0.17), 1.102 (0.18), 1.263 (0.32), 1.281 (0.45), 1.293 (0.39), 1.310 (0.31), 1.346 (16.00), 1.570 (0.20), 1.612 (0.19), 1.643 (0.17), 1.753 (0.24), 1.786 (0.16), 1.853 (0.24), 1.886 (0.33), 1.917 (0.16), 1.993 (0.27), 2.014 (0.51), 2.029 (0.56), 2.050 (0.27), 2.113 (0.18), 2.133 (0.26), 2.168 (1.42), 2.444 (0.23), 2.473 (0.16), 2.753 (0.22), 3.508 (0.36), 3.540 (0.33), 3.621 (0.18), 3.637 (0.21), 3.684 (0.21), 3.699 (0.18), 7.461 (0.27), 7.480 (0.46), 7.499 (0.28), 7.660 (2.23), 7.687 (0.27), 7.707 (0.49), 7.720 (0.80), 7.737 (1.06), 7.754 (0.23), 8.754 (0.23), 8.769 (0.47), 8.784 (0.22).

Пример 200A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}-карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 3)*

При описанном в Примере 198A разделении диастереоизомеров получили 72 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде в третью очередь элюируемого диастереоизомера (пик 3).

LC-MS (Метод 1): R_t = 3.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 676/678 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.895 (0.90), 0.913 (2.13), 0.932 (1.03), 1.071 (0.16), 1.093 (0.17), 1.246 (0.17), 1.263 (0.36), 1.281 (0.46), 1.287 (0.39), 1.298 (0.36), 1.306 (0.38), 1.312 (0.35), 1.322 (0.43), 1.347 (16.00), 1.570 (0.21), 1.596 (0.19), 1.606 (0.19), 1.753 (0.23), 1.850 (0.24), 1.884 (0.32), 1.991 (0.27), 2.014 (0.46), 2.032 (0.37), 2.053 (0.27), 2.094 (0.27), 2.139 (0.86), 2.432 (0.18), 2.755 (0.23), 3.505

(0.34), 3.515 (0.35), 3.535 (0.30), 3.619 (0.18), 3.636 (0.19), 3.697 (0.25), 3.713 (0.21), 7.461 (0.32), 7.479 (0.48), 7.497 (0.28), 7.639 (0.19), 7.661 (2.09), 7.666 (1.01), 7.688 (0.28), 7.706 (0.54), 7.714 (0.66), 7.724 (0.49), 7.735 (1.00), 7.755 (0.22), 8.755 (0.22), 8.770 (0.40), 8.785 (0.19).

Пример 201A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}-карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 4)*

При описанном в Примере 198A разделении диастереоизомеров получили 62 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде в четвертую очередь элюируемого диастереоизомера (пик 4).

$[\alpha]_D^{20}$ = +27.0°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.63 мин; MS (ESIpos): m/z = 676/678 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.895 (0.96), 0.914 (2.24), 0.932 (1.16), 1.072 (0.21), 1.101 (0.22), 1.246 (0.17), 1.263 (0.37), 1.280 (0.53), 1.292 (0.48), 1.310 (0.38), 1.346 (16.00), 1.569 (0.24), 1.612 (0.23), 1.643 (0.21), 1.753 (0.29), 1.784 (0.20), 1.862 (0.29), 1.884 (0.41), 1.992 (0.32), 2.013 (0.61), 2.028 (0.66), 2.049 (0.32), 2.098 (0.17), 2.112 (0.22), 2.132 (0.29), 2.167 (1.77), 2.415 (0.18), 2.443 (0.29), 2.501 (6.18), 2.754 (0.27), 3.508 (0.44), 3.538 (0.40), 3.619 (0.22), 3.637 (0.25), 3.652 (0.17), 3.666 (0.18), 3.682 (0.27), 3.699 (0.21), 7.461 (0.32), 7.480 (0.54), 7.499 (0.33), 7.659 (2.38), 7.686 (0.30), 7.706 (0.57), 7.720 (0.97), 7.736 (1.22), 7.753 (0.27), 8.754 (0.27), 8.768 (0.55), 8.783 (0.27).

Пример 202A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (диастереоизомер *1*)

[структурную формулу смотрите в Примере 140A (с*месь диастереоизомеров*)]

Разделение диастереоизомеров/энантиомеров из Примера 140A:

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (с*месь диастереоизомеров*, 455 мг, Пример 140A) растворили в смеси (6 мл) из метанола и ацетонитрила и очистили посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе

[колонка: Daicel Chiralpak OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; ввод проб: 0.25 мл; температура 40 °C, УФ-детектирование 210 нм, элюент: 89% диоксида углерода / 11% этанола; продолжительность действия 19 мин, изократический]. Получили смешанную фракцию (пик 1) и две достаточно чистые фракции (пик 2 и пик 3, смотрите Примеры 202A и 203A). Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и остаток соответственно лиофилизировали. Смешанную фракцию (пик 1) использовали непосредственно в описанной в Примере 199 реакции.

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (диастереоизомер *1*)

При описанном разделении диастереоизомеров получили 80 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде пика 2.

$[\alpha]_D^{20}$ = +17.0°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.59 мин; MS (ESIpos): m/z = 662/664 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.927 (1.56), 0.943 (1.58), 1.085 (0.17), 1.116 (0.17), 1.324 (0.18), 1.347 (16.00), 1.662 (0.17), 1.737 (0.30), 1.772 (0.30), 1.798 (0.37), 1.828 (0.23), 1.908 (0.16), 1.990 (0.27), 2.013 (0.47), 2.031 (0.39), 2.052 (0.28), 2.097 (0.16), 2.111 (0.18), 2.130 (0.24), 2.166 (1.28), 2.465 (0.25), 2.723 (0.25), 3.454 (0.25), 3.480 (0.47), 3.510 (0.23), 3.640 (0.19), 3.659 (0.21), 3.677 (0.22), 3.694 (0.17), 7.462 (0.29), 7.481 (0.47), 7.500 (0.29), 7.661 (2.16), 7.688 (0.27), 7.707 (0.48), 7.721 (0.89), 7.737 (0.91), 7.752 (0.24), 8.757 (0.21), 8.772 (0.44), 8.787 (0.21).

Пример 203A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат (диастереоизомер *2*)

При описанном в Примере 202A разделении диастереоизомеров получили 82 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде пика 3.

$[\alpha]_D^{20}$ = +7.3°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.59 мин; MS (ESIpos): m/z = 662/664 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.928 (1.80), 0.944 (1.86), 1.087 (0.22), 1.115 (0.23), 1.324 (0.21), 1.347 (16.00), 1.635 (0.20), 1.665 (0.23), 1.738 (0.39), 1.771

(0.38), 1.798 (0.48), 1.829 (0.30), 1.889 (0.20), 1.898 (0.20), 1.909 (0.22), 1.920 (0.21), 1.990 (0.33), 2.013 (0.63), 2.030 (0.55), 2.052 (0.35), 2.099 (0.18), 2.114 (0.23), 2.133 (0.28), 2.174 (1.76), 2.440 (0.22), 2.469 (0.35), 2.694 (0.17), 2.722 (0.30), 2.751 (0.16), 3.455 (0.35), 3.482 (0.62), 3.513 (0.29), 3.619 (0.21), 3.634 (0.24), 3.683 (0.26), 3.698 (0.21), 7.463 (0.34), 7.482 (0.56), 7.501 (0.34), 7.661 (2.34), 7.688 (0.31), 7.707 (0.59), 7.722 (1.10), 7.737 (1.07), 7.752 (0.29), 8.759 (0.29), 8.774 (0.57), 8.788 (0.28).

Пример 204A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 153A (с*месь диастереоизомеров*)]

Разделение диастереоизомеров/энантиомеров из Примера 153A:

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат (с*месь диастереоизомеров*, 359 мг, 486 мкмоль, Пример 153A) посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе разделили на диастереоизомеры [Метод 1: Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 20 мл/мин; температура 25 °C, элюент: 90% гептана / 10% этанола; УФ-детектирование 255 нм, изократический; Метод 2: Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 20 мл/мин; температура 25 °C, элюент: 90% гептана / 10% изопропанола, УФ-детектирование 255 нм, изократический]. Получили четыре фракции (пик 1 - пик 4, смотрите Примеры 204A и 207A). Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали (условия: 25 °C, 40 мбар).

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 1)*

При описанном разделении диастереоизомеров получили 85 мг (90% чистоты, ее-значение >98%) указанного в заголовке соединения в виде в первую очередь элюируемого диастереоизомера (пик 1).

$[\alpha]_D^{20}$ = -9.4°, 436 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.43 мин; MS (ESIpos): m/z = 682/684 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.234 (0.80), 1.258 (0.70), 1.301 (0.94), 1.336 (0.21), 1.360 (16.00), 1.381 (0.64), 1.646 (0.25), 1.808 (0.42), 1.831 (0.39), 1.855 (0.23), 1.903 (0.37), 1.922 (0.32), 1.954 (0.23), 2.036 (0.29), 2.068 (1.52), 2.089 (0.32), 2.156 (1.22), 2.222 (0.27), 3.106 (0.24), 3.168 (0.25), 3.186 (0.25), 3.333 (0.33), 3.352 (0.27), 3.388 (0.45), 3.413 (0.20), 3.445 (0.21), 3.619 (0.28), 3.634 (0.50), 3.650 (0.49), 3.666 (0.27), 4.820 (0.18), 4.940 (0.19), 7.363 (0.48), 7.379 (0.23), 7.386 (0.26), 7.399 (0.90), 7.411 (0.64), 7.417 (0.60), 7.422 (0.70), 7.495 (0.17), 7.547 (0.52), 7.559 (0.48), 7.570 (0.36), 7.656 (0.27), 7.678 (1.54), 7.685 (1.05), 7.689 (0.93), 7.707 (0.21), 8.736 (0.25), 8.751 (0.50), 8.765 (0.25).

Пример 205A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 2)*

При описанном в Примере 204A разделении диастереоизомеров получили 85 мг (100% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде во вторую очередь элюируемого диастереоизомера (пик 2).

$[\alpha]_D^{20}$ = -14.3°, 589 нм, c = 0.39 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.42 мин; MS (ESIpos): m/z = 682/684 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.853 (0.18), 1.234 (1.31), 1.249 (0.44), 1.259 (1.44), 1.299 (1.16), 1.326 (0.17), 1.336 (0.40), 1.360 (16.00), 1.381 (0.22), 1.646 (0.21), 1.808 (0.39), 1.831 (0.36), 1.856 (0.20), 1.903 (0.32), 1.924 (0.27), 1.951 (0.18), 2.036 (0.27), 2.067 (1.41), 2.090 (0.29), 2.156 (1.05), 3.109 (0.21), 3.164 (0.22), 3.179 (0.21), 3.337 (0.29), 3.356 (0.26), 3.387 (0.42), 3.412 (0.16), 3.444 (0.19), 3.618 (0.24), 3.635 (0.44), 3.651 (0.38), 3.671 (0.21), 4.938 (0.16), 7.363 (0.45), 7.388 (0.19), 7.400 (0.79), 7.412 (0.61), 7.418 (0.58), 7.424 (0.68), 7.548 (0.45), 7.560 (0.40), 7.571 (0.33), 7.656 (0.24), 7.678 (1.42), 7.684 (1.00), 7.689 (0.87), 7.707 (0.18), 7.711 (0.19), 8.736 (0.22), 8.751 (0.44), 8.765 (0.23).

Пример 206A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 3)*

При описанном в Примере 204A разделении диастереоизомеров получили 79 мг (98% чистоты, ее-значение >98%) указанного в заголовке соединения в виде в третью очередь элюируемого диастереоизомера (пик 3).

$[\alpha]_D^{20}$ = +14.1°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.43 мин; MS (ESIpos): m/z = 682/684 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.360 (16.00), 1.644 (0.23), 1.808 (0.45), 1.830 (0.42), 1.854 (0.24), 1.901 (0.38), 1.922 (0.32), 1.953 (0.23), 2.036 (0.38), 2.067 (1.64), 2.089 (0.34), 2.156 (1.32), 3.100 (0.25), 3.168 (0.28), 3.185 (0.26), 3.332 (0.40), 3.353 (0.30), 3.388 (0.49), 3.413 (0.21), 3.445 (0.23), 3.620 (0.33), 3.634 (0.56), 3.649 (0.52), 3.666 (0.26), 4.820 (0.18), 4.939 (0.19), 7.363 (0.47), 7.386 (0.25), 7.399 (0.89), 7.410 (0.66), 7.417 (0.62), 7.422 (0.72), 7.495 (0.17), 7.547 (0.53), 7.559 (0.45), 7.570 (0.37), 7.656 (0.31), 7.678 (1.54), 7.684 (0.98), 7.688 (0.86), 7.711 (0.16), 8.737 (0.29), 8.751 (0.53), 8.765 (0.25).

Пример 207A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 4)*

При описанном в Примере 204A разделении диастереоизомеров получили 79 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде в четвертую очередь элюируемого диастереоизомера (пик 4).

$[\alpha]_D^{20}$ = +55.1°, 436 нм, c = 0.081 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.42 мин; MS (ESIpos): m/z = 682/684 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.234 (0.20), 1.258 (0.18), 1.360 (16.00), 1.646 (0.22), 1.789 (0.23), 1.808 (0.43), 1.831 (0.41), 1.855 (0.23), 1.903 (0.36), 1.923 (0.30), 1.953 (0.20), 2.036 (0.30), 2.068 (1.63), 2.090 (0.33), 2.156 (1.21), 3.110 (0.24), 3.169 (0.27), 3.335 (0.42), 3.356 (0.32), 3.387 (0.49), 3.412 (0.20), 3.443 (0.22), 3.618 (0.28), 3.635 (0.50), 3.652 (0.43), 3.670 (0.24), 4.819 (0.17), 4.938 (0.17), 7.363 (0.46), 7.388 (0.20), 7.400 (0.86), 7.412 (0.65), 7.418 (0.63), 7.423 (0.73), 7.435 (0.16), 7.486 (0.17), 7.548 (0.49), 7.560 (0.44), 7.571 (0.36), 7.656 (0.26), 7.678 (1.51), 7.684 (1.05), 7.688 (0.92), 7.711 (0.17), 8.737 (0.26), 8.752 (0.50), 8.766 (0.25).

Пример 208A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 154A (с*месь диастереоизомеров*)]

Разделение диастереоизомеров/энантиомеров из Примера 154A:

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат (с*месь диастереоизомеров*, 458 мг, 648 мкмоль, Пример 154A) растворили в смеси из метанола (12 мл) и ацетонитрила (5 мл) и посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе разделили на диастереоизомеры [колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; ввод проб: 0.3 мл; температура 40 °C, УФ-детектирование 210 нм, элюент: 88% диоксида углерода / 12% метанол; продолжительность действия 9.5 мин, изократический]. Получили четыре фракции (пик 1 - пик 4, смотрите Примеры 208A и 211A). Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и остаток соответственно лиофилизировали.

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 1)*

При описанном разделении диастереоизомеров получили 64 мг (99% чистоты, ее-значение >95%) указанного в заголовке соединения в виде в первую очередь элюируемого диастереоизомера (пик 1).

$[\alpha]_D^{20}$ = +17.0°, 436 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 3.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 692/694 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.893 (0.87), 0.912 (2.16), 0.930 (1.06), 1.069 (0.16), 1.098 (0.17), 1.260 (0.35), 1.278 (0.46), 1.301 (0.60), 1.315 (0.18), 1.360 (16.00), 1.382 (0.29), 1.565 (0.20), 1.600 (0.18), 1.751 (0.23), 1.784 (0.23), 1.802 (0.23), 1.827 (0.20), 1.854 (0.28), 1.881 (0.19), 2.033 (0.24), 2.065 (1.20), 2.089 (0.38), 2.118 (0.69), 2.422 (0.17), 2.755 (0.23), 3.370 (0.19), 3.388 (0.19), 3.497 (0.33), 3.525 (0.32), 3.609 (0.23), 3.625 (0.27), 3.644 (0.26), 3.661 (0.28), 3.679 (0.23), 7.356 (0.37), 7.383 (0.18), 7.396 (0.70), 7.408 (0.57), 7.414 (0.51), 7.420 (0.62), 7.549 (0.44), 7.555 (0.28), 7.562 (0.37), 7.573 (0.32), 7.635 (0.19), 7.657 (1.45), 7.664 (0.92), 8.725 (0.20), 8.740 (0.38), 8.754 (0.20).

Пример 209A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 2)*

При описанном в Примере 208A разделении диастереоизомеров получили 48 мг (100% чистоты, ее-значение >95%) указанного в заголовке соединения в виде во вторую очередь элюируемого диастереоизомера (пик 2).

$[\alpha]_D^{20}$ = -25.7°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 3.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 692/694 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.893 (0.84), 0.912 (2.08), 0.930 (1.04), 1.070 (0.16), 1.101 (0.17), 1.261 (0.31), 1.270 (0.28), 1.279 (0.42), 1.287 (0.37), 1.297 (0.32), 1.325 (0.18), 1.361 (16.00), 1.564 (0.19), 1.607 (0.18), 1.640 (0.17), 1.749 (0.23), 1.784 (0.22), 1.803 (0.23), 1.828 (0.21), 1.854 (0.28), 1.883 (0.20), 2.033 (0.26), 2.047 (0.31), 2.067 (1.23), 2.092 (0.29), 2.144 (1.08), 2.437 (0.20), 2.749 (0.20), 3.370 (0.20), 3.388 (0.20), 3.499 (0.35), 3.530 (0.33), 3.617 (0.27), 3.632 (0.46), 3.647 (0.43), 3.663 (0.22), 7.359 (0.37), 7.385 (0.17), 7.398 (0.72), 7.410 (0.57), 7.416 (0.53), 7.421 (0.65), 7.547 (0.42), 7.560 (0.36), 7.571 (0.30), 7.634 (0.16), 7.657 (1.61), 7.663 (0.91), 8.725 (0.22), 8.739 (0.44), 8.754 (0.22).

Пример 210A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 3)*

При описанном в Примере 208A разделении диастереоизомеров получили 59 мг (98% чистоты, ее-значение >93%) указанного в заголовке соединения в виде в третью очередь элюируемого диастереоизомера (пик 3).

$[\alpha]_D^{20}$ = -17.5°, 436 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 3.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 692/694 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.893 (0.89), 0.912 (2.18), 0.930 (1.08), 1.069 (0.17), 1.091 (0.17), 1.261 (0.36), 1.278 (0.48), 1.296 (0.34), 1.315 (0.18), 1.361 (16.00), 1.565 (0.21), 1.601 (0.20), 1.633 (0.16), 1.750 (0.23), 1.784 (0.23), 1.802 (0.24), 1.828 (0.22), 1.853 (0.30), 1.880 (0.20), 2.033 (0.26), 2.065 (1.28), 2.090 (0.38), 2.119 (0.72), 2.422 (0.18), 2.754 (0.24), 3.371 (0.20), 3.388 (0.20), 3.495 (0.35), 3.526 (0.33), 3.610 (0.24), 3.625 (0.29), 3.643 (0.28), 3.662 (0.28), 3.679 (0.24), 7.356 (0.38),

7.396 (0.72), 7.408 (0.57), 7.414 (0.52), 7.420 (0.65), 7.550 (0.45), 7.555 (0.29), 7.562 (0.38), 7.573 (0.33), 7.635 (0.19), 7.657 (1.52), 7.665 (0.91), 8.726 (0.20), 8.740 (0.41), 8.754 (0.20).

Пример 211A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 4)*

При описанном в Примере 208A разделении диастереоизомеров получили 65 мг (100% чистоты, ее-значение >95%) указанного в заголовке соединения в виде в четвертую очередь элюируемого диастереоизомера (пик 4).

$[\alpha]_D^{20}$ = +26.9°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 3.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 692/694 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.893 (0.99), 0.912 (2.18), 0.930 (1.09), 1.071 (0.20), 1.092 (0.21), 1.261 (0.41), 1.269 (0.39), 1.279 (0.52), 1.287 (0.46), 1.297 (0.39), 1.305 (0.36), 1.325 (0.40), 1.361 (16.00), 1.565 (0.24), 1.607 (0.22), 1.639 (0.20), 1.749 (0.29), 1.784 (0.27), 1.803 (0.29), 1.828 (0.28), 1.854 (0.36), 1.884 (0.23), 2.033 (0.35), 2.048 (0.45), 2.066 (1.46), 2.092 (0.36), 2.144 (1.32), 2.408 (0.17), 2.436 (0.27), 2.747 (0.25), 3.369 (0.25), 3.387 (0.25), 3.498 (0.46), 3.529 (0.40), 3.618 (0.36), 3.632 (0.57), 3.648 (0.52), 3.663 (0.26), 7.359 (0.46), 7.385 (0.25), 7.398 (0.86), 7.410 (0.67), 7.416 (0.62), 7.421 (0.72), 7.434 (0.20), 7.466 (0.19), 7.547 (0.50), 7.560 (0.42), 7.571 (0.34), 7.633 (0.22), 7.656 (1.87), 8.725 (0.29), 8.740 (0.51), 8.754 (0.24).

Пример 212A

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 155A (с*месь диастереоизомеров*)]

Разделение диастереоизомеров/энантиомеров из Примера 155A:

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат (с*месь диастереоизомеров*, 539 мг, 781 мкмоль, Пример 155A) посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе разделили на диастереоизомеры [колонка: Daicel Chiralcel AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 7 мл/мин;

температура 25 °C, УФ-детектирование 240 нм, элюент: 95% гептана / 5% изопропанола; изократический]. Получили четыре фракции (пик 1 - пик 4, смотрите Примеры 212A и 215A). Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и каждую один - три раза дополнительно очистили тем же Методом, затем повторно сконцентрировали (ротационный выпарной аппарат при 40 °C) и высушили в вакууме.

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 1)*

При описанном разделении диастереоизомеров получили 55 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде в первую очередь элюируемого диастереоизомера (пик 1).

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 678/680 $[M+H]^+$

Пример 213A

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 2)*

При описанном в Примере 212A разделении диастереоизомеров получили 54 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде во вторую очередь элюируемого диастереоизомера (пик 2).

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 678/680 $[M+H]^+$

Пример 214A

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 3)*

При описанном в Примере 212A разделении диастереоизомеров получили 43 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде в третью очередь элюируемого диастереоизомера (пик 3).

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 678/680 $[M+H]^+$

Пример 215A

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(диастереоизомер 4)*

При описанном в Примере 212A разделении диастереоизомеров получили 53 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде в четвертую очередь элюируемого диастереоизомера (пик 4).

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 678/680 $[M+H]^+$

Пример 216A

(+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 162A (рацемат)]

Разделение энантиомеров из Примера 162A:

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (рацемат, 185 мг, 269 мкмоль, Пример 162A) разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 120 мл/мин; температура 25 °C, УФ-детектирование 230 нм, элюент: 85% гептана / 15% изопропанола; изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали при 30 °C / 30 мбар.

(+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном разделении энантиомеров получили 85 мг (98% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +32.2°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.40 мин; MS (ESIpos): m/z = 686/688 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.235 (0.22), 1.311 (0.16), 1.362 (16.00), 1.884 (0.53), 2.066 (0.38), 2.083 (0.51), 2.099 (0.52), 2.115 (0.43), 2.137 (0.79), 2.165 (2.62), 3.172 (0.64), 3.451 (0.40), 3.480 (0.76), 3.509 (0.38), 3.699 (0.23), 3.774 (0.26), 7.295 (0.27), 7.306 (0.28), 7.321 (0.21), 7.332 (0.19), 7.390 (0.16), 7.402 (0.20), 7.412 (0.27), 7.423 (0.26), 7.682 (0.31), 7.704 (1.50), 7.712 (0.98), 7.717 (0.88), 7.735 (0.19), 7.739 (0.20), 8.815 (0.22), 8.830 (0.41), 8.844 (0.21).

Пример 217A

(-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 216A разделении энантиомеров получили 85 мг (100% чистоты, ее-значение >98%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -28.0°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.40 мин; MS (ESIpos): m/z = 686/688 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.235 (0.31), 1.361 (16.00), 1.884 (0.70), 1.975 (0.18), 2.082 (0.68), 2.098 (0.69), 2.115 (0.58), 2.137 (1.03), 2.164 (3.20), 3.172 (0.85), 3.451 (0.49), 3.480 (0.92), 3.508 (0.47), 3.699 (0.31), 3.773 (0.36), 7.271 (0.16), 7.282 (0.19), 7.295 (0.34), 7.305 (0.35), 7.320 (0.26), 7.331 (0.23), 7.391 (0.21), 7.412 (0.34), 7.422 (0.33), 7.444 (0.17), 7.681 (0.34), 7.704 (1.55), 7.712 (1.11), 7.716 (0.97), 7.735 (0.21), 7.739 (0.22), 8.829 (0.52).

Пример 218A

трет-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 166A (рацемат)]

Разделение энантиомеров из Примера 166A:

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат (рацемат, 489 мг, 735 мкмоль, Пример 166A) разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; ввод проб: 0.3 мл; температура 40 °C, УФ-детектирование 210 нм, элюент: 85% гептана / 15% изопропанола; продолжительность действия 13 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды.

трет-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном разделении энантиомеров получили 39 мг (93% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.50 мин; MS (ESIpos): m/z = 664/666 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.360 (16.00), 1.371 (1.06), 1.603 (1.40), 1.780 (0.84), 2.080 (0.23), 2.133 (1.95), 2.150 (0.79), 3.492 (1.08), 3.506 (1.58), 3.521 (1.04), 3.706 (0.25), 7.278 (0.16), 7.290 (0.27), 7.302 (0.27), 7.316 (0.21), 7.327 (0.19), 7.408 (0.31), 7.420 (0.29), 7.532 (0.64), 7.554 (1.12), 7.602 (0.66), 7.607 (0.60), 7.624 (0.35), 7.629 (0.34), 8.788 (0.31).

Пример 219A

трет-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 218A разделении энантиомеров получили 32 мг (93% чистоты, ее-значение 89%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.50 мин; MS (ESIpos): m/z = 664/666 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.309 (0.17), 1.361 (16.00), 1.603 (1.35), 1.780 (0.81), 2.066 (0.24), 2.082 (0.22), 2.103 (0.22), 2.134 (1.94), 2.151 (0.80), 3.492 (1.06), 3.507 (1.53), 3.521 (1.01), 3.711 (0.25), 7.278 (0.16), 7.290 (0.27), 7.301 (0.27), 7.316 (0.22), 7.327 (0.19), 7.386 (0.20), 7.398 (0.24), 7.408 (0.31), 7.419 (0.29), 7.532 (0.60), 7.555 (1.06), 7.602 (0.61), 7.607 (0.55), 7.624 (0.34), 7.630 (0.32), 8.775 (0.18), 8.789 (0.32).

Пример 220A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 187A (см*есь диастереоизомеров*)]

Разделение диастереоизомеров/энантиомеров из Примера 187A:

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат (см*есь диастереоизомеров*, 294 мг, 419 мкмоль, Пример 187A), посредством препаративной ВЭЖХ, при

применении трех различных препаративных методов разделения на хиральной фазе разделили на диастереоизомеры [Метод 1: Колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 14 мл/мин; температура 25 °C, УФ-детектирование 240 нм, элюент: 90% гептана / 10% изопропанола; изократический; Метод 2: Колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 9 мл/мин; температура 25 °C, УФ-детектирование 240 нм, элюент: 100% этанола; Метод 3: Колонка: Daicel Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 9 мл/мин; температура 25 °C, УФ-детектирование 240 нм, элюент: 90% гептана / 10% изопропанола; изократический]. Получили четыре фракции (смотрите Примеры 219A и 222A), причем порядок пиков частично зависел от применяемого метода разделения. Порядок примеров 219A-222A коррелирует с порядком элюции пиков 1-4 при следующем аналитическом методе ВЭЖХ: Колонка: Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; поток: 0.3 мл/мин; температура 25 °C, УФ-детектирование 240 нм, элюент: 90% гептана / 10% изопропанола; изократический. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали (ротационный выпарной аппарат при 40 °C) и затем высушили в вакууме.

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 1)*

При описанном разделении диастереоизомеров получили 14 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения (пик 1 аналитической ВЭЖХ, s.o.).

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.83 мин; MS (ESIpos): m/z = 700/702/704 $[M+H]^+$

Пример 221A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 2)*

При описанном в Примере 220A разделении диастереоизомеров получили 17 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения (пик 2 аналитической ВЭЖХ, смотрите Пример 220A).

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.84 мин; MS (ESIpos): m/z = 700/702/704 $[M+H]^+$

Пример 222A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 3)*

При описанном в Примере 220A разделении диастереоизомеров получили 32 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения (пик 3 аналитической ВЭЖХ, смотрите Пример 220A).

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.83 мин; MS (ESIpos): m/z = 700/702/704 $[M+H]^+$

Пример 223A

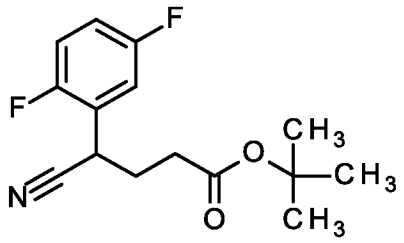
трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноат *(диастереоизомер 4)*

При описанном в Примере 220A разделении диастереоизомеров получили 27 мг (94% чистоты) указанного в заголовке соединения (пик 4 аналитической ВЭЖХ, смотрите Пример 220A).

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.83 мин; MS (ESIpos): m/z = 700/702/704 $[M+H]^+$

Пример 224A

(+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2,5-дифторфенил)бутаноате *(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 завершения добавления раствор дополнительно перемешивали 10 мин при 0 °C. Этот раствор LDA медленно добавили каплями 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 повторно 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, дали нагреться до КТ и

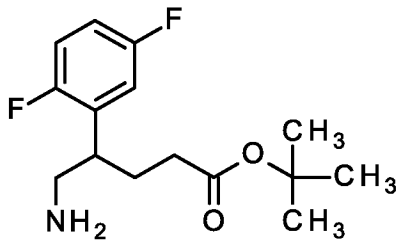
дополнительно перемешивали на протяжении ночи при КТ. Для переработки добавили раствор хлорида аммония (300 мл, 10% в воде). Смесь энергично перемешали 5 минут и затем дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы последовательно дважды промыли каждый по 1 М соляной кислоты, насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором хлоридом натрия. Органическую фазу затем высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и 4 порциями очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 29). 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 225A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (*рацемат)*



Полученный в Примере 224A (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2,5-дифторфенил)бутаноат (рацемат, 8.05 г, 100% чистоты, 28.6 ммоль) предоставили 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 кизельгур и трижды промыли метанолом (соответственно 30 мл). Фильтрат выпарили, и остаток адсорбировали в этилацетате (200 мл). Органическую фазу дважды экстрагировали 1 М 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.

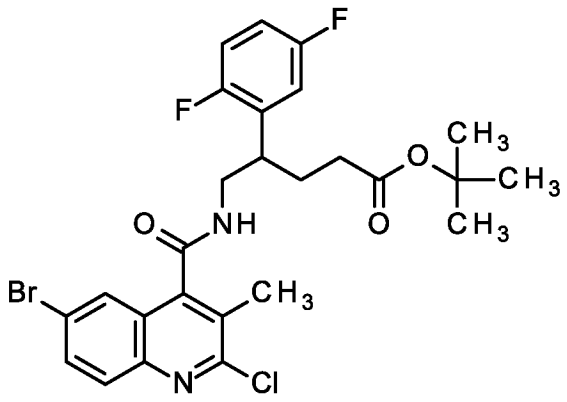
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

^{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 226A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (р*ацемат)*



Полученный в Примере 225A (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (рацемат, 3.00 г, 10.5 ммоль) предоставили в дихлорметане (80 мл) и при КТ смешали с DIPEA (4.6 мл, 26 ммоль), затем с раствором 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорида (2.79 г, 8.76 ммоль, Пример 3A) в дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали два часа, затем разбавили дихлорметаном (100 мл) и дважды 1 М соляной кислоты, затем дважды промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу высушили, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток высушили в вакууме. Получили 4.92 г (99% чистоты, 98% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

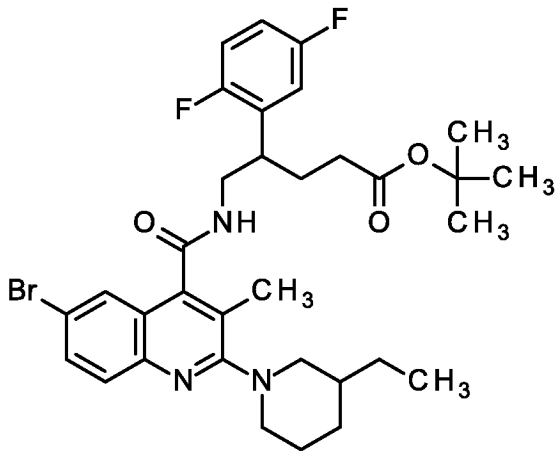
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.48 мин; MS (ESIneg): m/z = 565/567 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.89 (t, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.82-7.40 (br. m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.24 (td, 1H), 7.19-7.07 (m, 1H), 3.81-3.62 (m, 2H),

3.41-3.34 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 3H), 2.14-2.06 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 227A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (*смесь диастереоизомеров*)



Предоставили *трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (400 мг, 704 мкмоль, Пример 226A) в толстостенном микроволновом сосуде в NMP (4.5 мл) и последовательно смешали с 3-этилпиперидином (399 мг, 3.52 ммоль) и DIPEA (610 мкл, 3.5 ммоль). Сосуд закрыли и встряхивали на протяжении ночи при 130 °C. Реакционный раствор охладили до КТ и непосредственно (без дополнительной переработки) очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Содержащие продукт фракции сконцентрировали и высушили в вакууме. Полученный остаток растворили в небольшом количестве дихлорметана и вспенили в вакууме. Получили 375 мг (100% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.90 мин; MS (ESIpos): m/z = 644/646 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.73 (br t, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.44 (br s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.16-1.98 (m, 6H), 1.91-1.72 (m, 3H), 1.68-1.51 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.34-1.21 (m, 2H), 1.13-1.02 (m, 1H), 0.91 (t, 3H).

Разделение диастереоизомеров/энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (316 мг, 490 мкмоль) растворили в метаноле (12 мл) и посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе пытались разделить на диастереоизомеры [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; ввод проб: 0.30 мл; элюент: 82% диоксида углерода / 18% метанол; поток: 80 мл/мин; температура 40 °C, УФ-детектирование 210 нм, продолжительность действия 6.1 мин, изократический]. Получили три фракции (пик 1-3), из которых пик 1 получили в виде смеси двух диастереоизомеров/энантиомеров (смотрите Пример 228A) и пик 2 и пик 3 – соответственно в виде отдельных диастереоизомеров (смотрите Примеры 229A и 230A). Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и остаток соответственно лиофилизировали.

Пример 228A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат *(Смесь двух диастереоизомеров)*

При описанном в Примере 227A разделении диастереоизомеров получили 125 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде фракции 1 *(Смесь двух диастереоизомеров).*

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 644/646 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.893 (0.86), 0.908 (1.93), 0.923 (0.96), 1.084 (0.16), 1.090 (0.16), 1.244 (0.19), 1.258 (0.30), 1.272 (0.40), 1.281 (0.30), 1.286 (0.31), 1.294 (0.24), 1.372 (16.00), 1.560 (0.17), 1.748 (0.23), 1.754 (0.20), 1.774 (0.26), 1.799 (0.17), 1.848 (0.19), 1.873 (0.18), 2.010 (0.19), 2.025 (0.20), 2.085 (0.63), 2.099 (1.07), 2.104 (0.83), 2.113 (1.02), 2.741 (0.18), 3.340 (1.17), 3.358 (0.24), 3.360 (0.22), 3.494 (0.35), 3.512 (0.29), 3.642 (0.21), 3.651 (0.22), 7.122 (0.24), 7.203 (0.20), 7.212 (0.21), 7.222 (0.33), 7.231 (0.32), 7.240 (0.17), 7.289 (0.20), 7.296 (0.27), 7.304 (0.20), 7.632 (0.23), 7.649 (1.27), 7.655 (0.79), 7.658 (0.68), 8.725 (0.21), 8.736 (0.36), 8.747 (0.20).

Пример 229A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат *(диастереоизомер 1)*

При описанном в Примере 227A разделении диастереоизомеров получили 43 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде пика 2.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 644/646 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.894 (0.95), 0.909 (2.24), 0.924 (1.09), 1.084 (0.16), 1.090 (0.16), 1.244 (0.20), 1.258 (0.30), 1.272 (0.42), 1.286 (0.35), 1.294 (0.23), 1.372 (16.00), 1.560 (0.18), 1.567 (0.16), 1.748 (0.23), 1.754 (0.20), 1.773 (0.27), 1.786 (0.20), 1.792 (0.16), 1.800 (0.18), 1.806 (0.16), 1.849 (0.19), 1.873 (0.18), 2.010 (0.20), 2.024 (0.21), 2.051 (0.17), 2.085 (0.68), 2.098 (1.17), 2.111 (0.81), 2.743 (0.21), 3.494 (0.35), 3.511 (0.26), 3.631 (0.20), 3.642 (0.27), 3.689 (0.16), 7.122 (0.23), 7.203 (0.19), 7.212 (0.21), 7.221 (0.32), 7.231 (0.31), 7.240 (0.16), 7.277 (0.17), 7.283 (0.21), 7.288 (0.21), 7.295 (0.29), 7.302 (0.21), 7.306 (0.20), 7.313 (0.16), 7.632 (0.26), 7.650 (1.35), 7.655 (0.95), 7.659 (0.81), 7.673 (0.16), 7.677 (0.17), 8.723 (0.23), 8.734 (0.39), 8.746 (0.22).

Пример 230A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат *(диастереоизомер 2)*

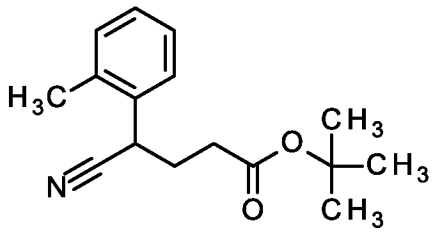
При описанном в Примере 227A разделении диастереоизомеров получили 48 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде пика 3.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 644/646 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.892 (1.06), 0.907 (2.36), 0.922 (1.19), 1.066 (0.21), 1.084 (0.22), 1.245 (0.24), 1.260 (0.41), 1.274 (0.54), 1.287 (0.40), 1.372 (16.00), 1.558 (0.23), 1.580 (0.20), 1.606 (0.21), 1.631 (0.22), 1.748 (0.31), 1.773 (0.34), 1.783 (0.30), 1.797 (0.25), 1.804 (0.22), 1.817 (0.20), 1.848 (0.26), 1.872 (0.25), 1.999 (0.20), 2.010 (0.25), 2.024 (0.25), 2.041 (0.18), 2.050 (0.19), 2.085 (0.75), 2.099 (1.24), 2.114 (1.70), 2.421 (0.19), 2.737 (0.25), 3.490 (0.48), 3.512 (0.43), 3.624 (0.19), 3.639 (0.29), 3.651 (0.40), 3.662 (0.30), 3.682 (0.23), 7.105 (0.16), 7.122 (0.32), 7.138 (0.21), 7.203 (0.24), 7.213 (0.27), 7.222 (0.40), 7.231 (0.39), 7.241 (0.20), 7.250 (0.18), 7.279 (0.22), 7.285 (0.27), 7.290 (0.28), 7.297 (0.37), 7.304 (0.28), 7.315 (0.20), 7.631 (0.27), 7.649 (1.49), 7.653 (1.13), 7.657 (0.93), 7.671 (0.18), 7.675 (0.18), 8.725 (0.30), 8.737 (0.53), 8.748 (0.28).

Пример 231A

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



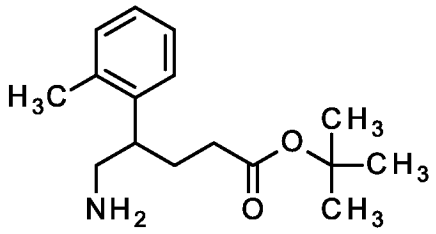
(2-метилфенил)ацетонитрил (7.08 г, 54.0 ммоль) растворили в ДМФ, медленно смешали с гидридом натрия и дополнительно перемешивали 10 мин при КТ. Затем медленно каплями добавили *трет*-бутил-3-бромпропаноат (9.0 мл, 54 ммоль), причем произошло незначительное пенообразование и потепление приблиз. на 35 °C. Реакционный сосуд во время дальнейшего добавления охладили в водяной бане. Затем водяную баню удалили и дополнительно перемешивали 2.5 ч при КТ. Реакционную смесь добавили на воду, экстрагировали дихлорметаном, высушили (сульфат натрия) и сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Исходный продукт очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (Isolera, KP-Sil, растворитель: гексан/эфир уксусной кислоты, градиент: 1-30% этилацетат). Получили 8.32 г (74% чистоты, 44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 25): R_t = 1.39 мин; MS (ESIpos): m/z = 260 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 1.494 (16.00), 2.146 (0.44), 2.148 (0.40), 2.382 (0.77), 2.411 (3.67), 2.491 (0.43), 2.522 (0.58), 3.702 (0.51), 7.241 (0.45), 7.279 (0.68), 7.288 (0.62).

Пример 232A

(+/-)-трет-бутил-5-амино-4-(2-метилфенил)пентаноат (р*ацемат)*



Предоставили (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2-метилфенил)бутаноат (рацемат, 8.32 г, 74% чистоты, 23.8 ммоль, Пример 231A) в трет-бутаноле (200 мл) и смешали с никелем Ренея (1.88 г, 32.1 ммоль). При нормальном давлении гидрировали 6 ч с

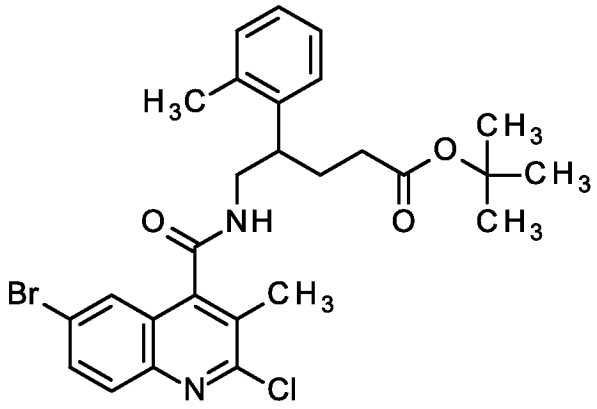
водородом. Затем снова прибавили никель Ренея (1.88 г, 32.1 ммоль) и гидрировали дополнительные 8 ч. После этого еще один раз прибавили одинаковое количество катализатора и гидрировали дополнительные 5 ч. Реакционную смесь отфильтровали через кизельгур, фильтрат сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате, и остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (Isolera, RP18, растворитель: вода +0.1 об.% муравьиной кислоты/ацетонитрил, градиент: 5-95% ацетонитрила). Получили 5.74 г (98% чистоты, 90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 25): R_t = 0.71 мин; MS (ESIpos): m/z = 264 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 1.517 (16.00), 2.171 (1.18), 2.178 (0.59), 2.432 (3.54), 3.574 (2.02), 7.250 (0.67), 7.254 (0.75), 7.256 (0.51), 7.400 (1.05), 8.286 (0.70).

Пример 233A

(+/-)-трет-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метилфенил)пентаноат (*рацемат)*



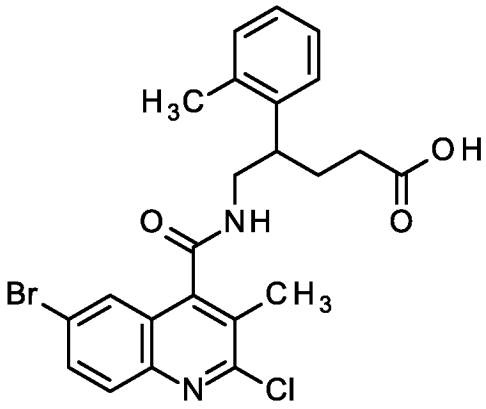
(+/-)-трет-бутил-5-амино-4-(2-метилфенил)пентаноат (5.74 г, 98% чистоты, 21.4 ммоль, Пример 232A) и 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорид (6.32 г, 19.8 ммоль, Пример 3A) растворили в дихлорметане, смешали с водным раствором гидрокарбоната натрия (240 мл, 1.0 M, 240 ммоль), и реакционную смесь сильно перемешивали 1.5 ч при КТ. Реакционную смесь добавили на воду, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу промыли 1 M соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Исходный продукт

очистили с помощью колоночной хроматографии (Isolera, KP-Sil, растворитель: гексан/этилацетат, градиент: 0-100% этилацетат). Получили 7.72 г (84% чистоты, 61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 26): R_t = 1.59 мин; MS (ESIpos): m/z = 545/547 $[M+H]^+$

Пример 234A

(+/-)-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метилфенил)валериановая кислота *(рацемат)*

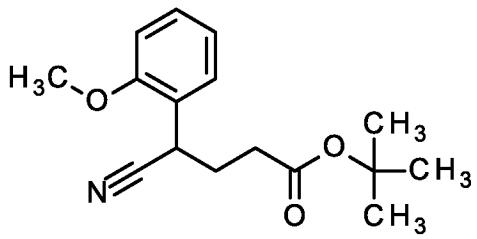


(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метилфенил)-пентаноат (рацемат, 7.72 г, 84% чистоты, 11.9 ммоль, Пример 233A) растворили в дихлорметане (25 мл). Затем прибавили TFA (22 мл, 280 ммоль) и перемешивали на протяжении ночи при КТ. Реакционную смесь сконцентрировали, и остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (Isolera, LiChroprep RP-18 (40-63 мкм), растворитель: вода +0,1 об.% аммиака/ацетонитрила, градиент: 10-90 % ацетонитрила). Получили 6.71 г (86% чистоты, 99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 26): R_t = 0.76 мин; MS (ESIneg): m/z = 487/489 $[M-H]^-$

Пример 235A

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



Метод A:

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 повторно 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 раствором хлорида 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 12). 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 $[M+H]^+$

Метод B:

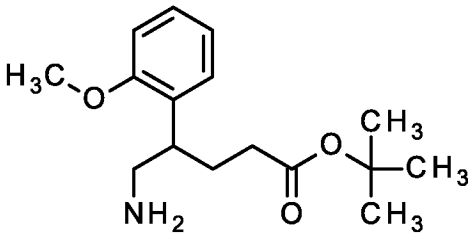
(2-метоксифенил)ацетонитрил (7.98 г, 54.2 ммоль) растворили в ДМФ (200 мл), медленно смешали с гидридом натрия, и смесь перемешивали 10 мин при КТ. Затем при охлаждении (водяная баня) медленно каплями добавили *трет*-бутил-3-бромпропаноат (11.3 г, 54.2 ммоль), причем реакционный раствор нагрелся до приблиз. 35 °C. Через 3 ч перемешивания при КТ реакционную смесь добавили на воду и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент 1-30% этилацетата в гексане).

Получили 9.79 г (62% чистоты, 40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 25): R_t = 1.32-1.35 мин; MS (ESIpos): m/z = 276 $[M+H]^+$

Пример 236A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-метоксифенил)пентаноат (*рацемат)*



Метод A:

Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2-метоксифенил)бутаноата (495 мг, 1.80 ммоль, Пример 235A, метод A) 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 кизельгур, 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 $[M+H]^+$

Метод B:

Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2-метоксифенил)бутаноата (9.79 г, 62% чистоты 22.4 ммоль, Пример 235A, метод B) в трет-бутаноле (350 мл) смешали с никелем Ренея (2.09 г, 35.6 ммоль) и гидрировали 6 ч при нормальном давлении. Затем смесь снова смешали с никелем Ренея (2.09 г, 35.6 ммоль) и гидрировали дополнительные 8 ч. После повторного добавления никеля Ренея (2.09 г, 35.6 ммоль) гидрировали еще один раз в течение 5 ч. Твердые вещества отфильтровали через кизельгур, дополнительно промыли этилацетатом, и фильтрат сконцентрировали. Исходный продукт очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (LiChroprep RP-18 40-63 мкм; градиент: 5-95 % ацетонитрила в 0.1% водной муравьиной кислоты). Получили 2.69 г (99% чистоты, 42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 25): R_t = 0.74 мин; MS (ESIpos): m/z = 280 $[M+H]^+$

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (2.69 г, 99% чистоты, из метода B), очищенное посредством препаративной ВЭЖХ, на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонка: Cellulose SC 10мк 250 x 50мм; поток: 120 мл/мин; элюент: 20% изопропанола / (80% гексана + 0.1% диэтиламина), изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и остатки высушили в вакууме.

Пример 237A

трет-бутил-5-амино-4-(2-метоксифенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 236A разделении энантиомеров получили 1.16 г (45% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера (При разделении получили примесь).

LC-MS (Метод 25): R_t = 0.74 мин; MS (ESIpos): m/z = 280 $[M+H]^+$

Пример 238A

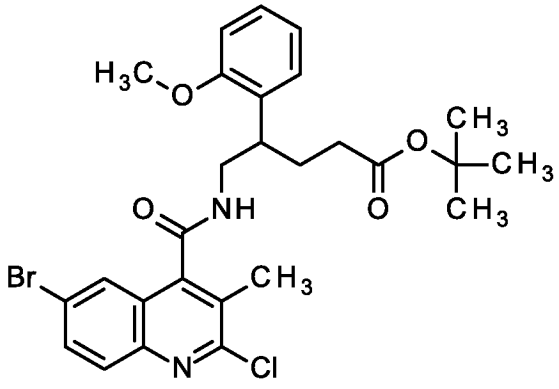
трет-бутил-5-амино-4-(2-метоксифенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 236A разделении энантиомеров получили 1.19 г (33% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера (При разделении получили примесь).

LC-MS (Метод 25): R_t = 0.75 мин; MS (ESIpos): m/z = 280 $[M+H]^+$

Пример 239A

трет-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)пентаноат *(энантиомер 1)*



К смеси из 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорида (1.21 г, 3.78 ммоль, Пример 3A) и *трет*-бутил-5-амино-4-(2-метоксифенил)пентаноата (1.16 г, 45% чистоты, 1.87 ммоль, эн*антиомер 1*, Пример 237A) в дихлорметане (25 мл) добавили 1 M водного раствора гидрокарбоната натрия (25 мл), и реакционную смесь 2 ч сильно встряхивали при КТ. Органическую фазу отделили, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (LiChroprep RP-18 40-63 мкм; градиент: 50-100% ацетонитрила в воде). Получили 1.27 г (73% чистоты, 88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 25): R_t = 1.54 мин; MS (ESIpos): m/z = 561/563 $[M+H]^+$

Пример 240A

трет-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

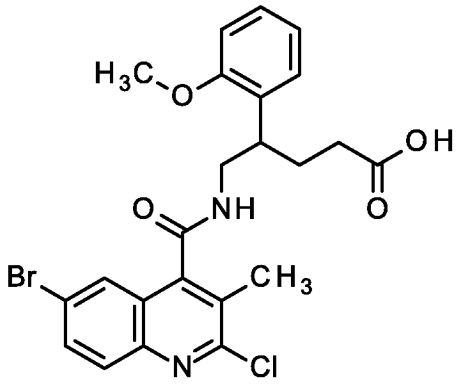
К смеси из 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорида (1.24 г, 3.90 ммоль, Пример 3A) и *трет*-бутил-5-амино-4-(2-метоксифенил)пентаноата (1.19 г, 33% чистоты, 1.41 ммоль, эн*антиомер 2*, Пример 238A) в дихлорметане (25 мл) добавили 1 M водного раствора гидрокарбоната натрия (25 мл), и реакционную смесь 2 ч сильно встряхивали при КТ. Органическую фазу отделили, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (LiChroprep RP-18 40-63 мкм; градиент: 50-100% ацетонитрила в воде). Получили 693 мг (97% чистоты, 85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 25): R_t = 1.54 мин; MS (ESIpos): m/z = 561/563 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 1.390 (0.43), 1.428 (16.00), 2.160 (0.41), 2.190 (0.50), 2.280 (1.48), 3.751 (5.16), 6.858 (0.50), 6.878 (0.54), 6.994 (0.51), 7.218 (0.55), 7.237 (0.47), 7.243 (0.46), 7.720 (0.49), 7.725 (0.70), 7.761 (1.42), 7.783 (0.51).

Пример 241A

5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*



К раствору из *трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)пентаноата (1.27 г, 73% чистоты, 1.65 ммоль, эн*антиомер 1*, Пример 239A) в дихлорметане (15 мл) добавили TFA (3.5 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем реакционную смесь сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (LiChroprep RP-18 40-63 мкм; градиент: 20-90% ацетонитрила в воде). Получили 800 мг (85% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 25): R_t = 1.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 505/507 $[M+H]^+$

Пример 242A

5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из *трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)пентаноата (690 мг, 97% чистоты, 1.19 ммоль, эн*антиомер 2*, Пример 240A) в дихлорметане (7 мл) добавили TFA (1.9 мл), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем реакционную смесь сконцентрировали, и остаток очистили посредством колоночной флэш-

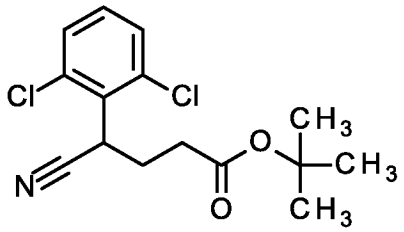
хроматографии (LiChroprep RP-18 40-63 мкм; градиент: 20-80% ацетонитрила в воде). Получили 482 мг (87% чистоты, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 25): R_t = 1.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 505/507 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 1.262 (0.78), 2.044 (0.43), 2.049 (0.43), 2.132 (0.59), 2.144 (0.71), 2.152 (0.41), 2.165 (0.59), 2.279 (4.28), 2.291 (1.50), 2.301 (1.46), 2.306 (1.22), 2.311 (1.15), 2.320 (1.60), 2.340 (0.70), 2.472 (0.42), 3.480 (0.50), 3.492 (0.62), 3.504 (0.52), 3.713 (0.42), 3.760 (16.00), 3.861 (0.44), 3.875 (0.40), 3.943 (0.42), 3.957 (0.72), 3.972 (0.45), 3.991 (0.41), 5.945 (0.48), 5.959 (0.94), 5.972 (0.47), 6.867 (1.49), 6.887 (1.60), 6.977 (0.69), 6.980 (0.68), 6.996 (1.56), 6.998 (1.55), 7.015 (0.94), 7.017 (0.87), 7.218 (1.09), 7.221 (1.57), 7.233 (1.33), 7.237 (1.62), 7.240 (1.40), 7.254 (1.31), 7.693 (0.80), 7.698 (0.88), 7.715 (1.75), 7.720 (2.24), 7.750 (3.37), 7.761 (1.28), 7.772 (1.63).

Пример 243A

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



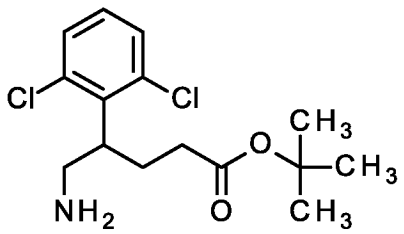
(2,6-дихлорфенил)ацетонитрил (10.0 г, 54.0 ммоль) растворили в ДМФ (200 мл, 2.6 моль), медленно смешали с NaH (2.59 г, 60% чистоты, 64.8 ммоль) и дополнительно перемешивали 10 мин при КТ. Затем медленно каплями добавили *трет*-бутил-3-бромпропаноат (9.0 мл, 54 ммоль), при этом наблюдалось незначительное пенообразование и потепление примерно на 35 °C. Реакционный сосуд во время дальнейшего добавления охладили в водяной бане, затем водяную баню удалили и перемешивали 2.5 ч при КТ. Реакционную смесь добавили на воду и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили и сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Исходный продукт очистили с помощью колоночной хроматографии (Isolera, KP-Sil, растворитель: гексан/эфир уксусной кислоты, градиент: 1-30% этилацетат). Получили 13.2 г (75% чистоты, 59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 25): R_t = 1.43 мин; MS (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 1.170 (0.43), 1.369 (16.00), 1.957 (0.77), 2.323 (0.44), 2.343 (0.91), 2.354 (0.40), 4.770 (0.57), 7.128 (0.41), 7.147 (0.55), 7.150 (0.58), 7.169 (0.69).

Пример 244A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,6-дихлорфенил)пентаноат (р*ацемат)*



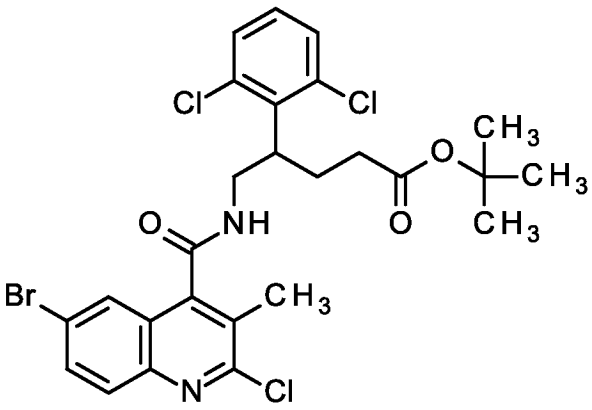
Предоставили (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2,6-дихлорфенил)бутаноат (рацемат, 2.00 г, 75% чистоты, 4.78 ммоль, Пример 243A) в трет-бутаноле (3.9 мл, 67 ммоль) и смешали с никелем Ренея. Реакционную смесь при нормальном давлении гидрировали с водородом 6 ч. Затем снова добавили катализатор и гидрировали дополнительные 8 ч. Катализатор отфильтровали через кизельгур, и фильтрат сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (Isolera, LiChroprep RP-18, растворитель: вода +0,1 об.% муравьиной кислоты/ацетонитрил, градиент: 5-95% ацетонитрила). Получили 660 мг (99% чистоты, 44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 25): R_t = 0.76 мин; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 1.403 (16.00), 7.115 (0.42), 7.135 (1.08), 7.155 (0.65), 7.287 (0.47), 7.290 (0.46), 7.321 (0.70), 7.324 (0.62), 7.341 (0.67), 7.344 (0.61).

Пример 245A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дихлорфенил)пентаноат (р*ацемат)*

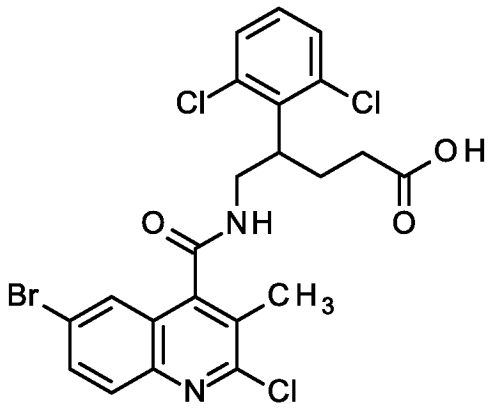


6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорид (4.31 г, 13.5 ммоль, Пример 3A) и (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,6-дихлорфенил)пентаноат (рацемат, 4.74 г, 14.9 ммоль, Пример 244A) растворили в дихлорметане (25 мл, 390 ммоль), и раствор смешали с водным раствором гидрокарбоната натрия (25 мл, 1.0 М, 25 ммоль). Реакционную смесь сильно встряхивали 1.5 ч при КТ. Затем реакционную смесь добавили на воду, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу промыли 1 М соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Исходный продукт очистили с помощью колоночной хроматографии (Isolera, LiChroprep RP-18, растворитель: вода/ацетонитрил, градиент: 40-100% ацетонитрила). Получили 2.33 г целевого соединения (с примесью), которое использовали на последующем этапе без дальнейшей очистки.

LC-MS (Метод 25): R_t = 1.60 мин; MS (ESIneg): m/z = 597/599 $[M-H]^-$

Пример 246A

(+/-)-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дихлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*

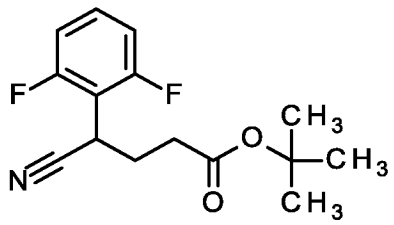


(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дихлорфенил)пентаноат (рацемат, 2.33 г, Пример 245A) растворили в дихлорметане (29 мл, 460 ммоль). При КТ добавили TFA (6.0 мл, 77 ммоль) и перемешивали 16 ч при КТ. Затем реакционную смесь сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате и несколько раз повторно адсорбировали в дихлорметане и снова сконцентрировали. Исходный продукт очистили с помощью колоночной хроматографии (Isolera, LiChroprep RP-18, растворитель: вода +0,1 об.% аммиака/ацетонитрила, градиент: 5-40% ацетонитрила, затем подвергли дополнительной промывке метанолом, чтобы продукт промыть полностью). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 950 мг (72% чистоты, 26% теор. вых. за два этапа) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 26): R_t = 0.74 мин; MS (ESIpos): m/z = 543/545 $[M+H]^+$

Пример 247A

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



Метод A:

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 2 M раствора из LDA в ТГФ (20 мл, 39 ммоль) добавили. Смесь довели до 0 °C и через 15 мин повторно охладили до -78 °C. Затем медленно при перемешивании при -78 °C каплями добавили раствор из *трет*-бутил-3-бромпропаноата (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 раствором хлорида 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 $[M+H]^+$

Метод B:

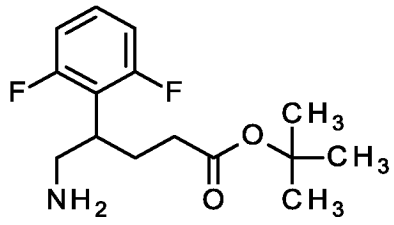
В аргоне для получения раствора LDA предоставили диизопропиламин (10 мл, 71 ммоль) при -15 °C в ТГФ (43 мл) и медленно смешали с раствором н-бутиллития (1.6 M в гексане, 43 мл, 68 ммоль). После завершения добавления раствор дополнительно перемешивали 10 мин при 0 °C. Этот раствор LDA медленно добавили каплями к охлажденному до -78 °C раствору (2,6-дифторфенил)ацетонитрила (9.90 г, 96% чистоты, 62.1 ммоль) в ТГФ (119 мл). После полного добавления реакционную смесь довели до 0 °C и через 15 мин повторно охладили до -78 °C. Затем медленно каплями прибавили раствор *трет*-бутил-3-бромпропаноата (13 мл, 97% чистоты, 74 ммоль) в 45 мЛ ТГФ. Смесь перемешивали 1 ч при -78 °C и затем дополнительно перемешивали на протяжении ночи при КТ. Для переработки добавили раствор хлорида аммония (400 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, насыщеного раствора бикарбоната натрия и насыщенного раствора хлоридом натрия. Органическую фазу затем высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Маслообразный остаток растворили в дихлорметане, смешали с кизельгуром и сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Накопленный остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель, Isolera, 100 г Ultra Snap Kartuschen; градиент циклогексан/этилацетат 100:0 - 70:30) в несколько прохождений. Содержащие продукт фракции сконцентрировали вместе. Получили 12.9 г (100% чистоты, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 282 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.374 (16.00), 2.313 (0.89), 2.331 (1.31), 2.349 (0.45), 4.499 (0.52), 7.197 (0.60), 7.219 (1.24), 7.240 (0.68), 7.519 (0.45).

Пример 248A

(+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (р*ацемат)*



Метод A:

Раствор из (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2,6-дифторфенил)бутаноата (4.80 г, 17.1 ммоль, Пример 247A, метод A) 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 кизельгур, 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 $[M+H]^+$

Метод B:

Предоставили (+/-)-*трет*-бутил-4-циан-4-(2,6-дифторфенил)бутаноат (12.9 г, 100% чистоты, 46.0 ммоль, Пример 247A, метод B) в смеси из *трет*-бутанола (340 мл) и метанола (15 мл) и смешали с никелем Ренея (2.00 г, 34.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали втечение ночи при нормальном давлении водорода. После этого в реакционную смесь добавили еще 2 г никеля Ренея, и реакцию перемешивали дополнительные две ночи при нормальном давлении водорода. Катализатор отфильтровали через кизельгур и трижды промыли метанолом (соответственно 50 мл). Фильтрат сконцентрировали, и остаток растворили в 400 мЛ этилацетата. Раствор дважды экстрагировали 1 М соляной кислоты (соответственно 400 мл). Объединенные водные фазы разделили на три колбы Эрленмейера. Одну из трех порций довели до pH 8-9 с бикарбонатом натрия (порошком) и дважды экстрагировали 200 мЛ этилацетата. Из-за большого количества необходимого гидрокарбоната натрия следующие две водные порции

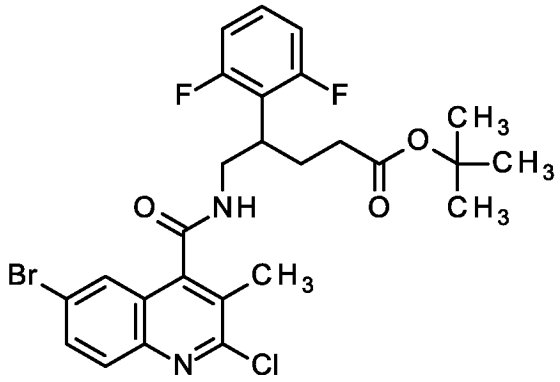
гидроксида лития довели до pH 8-10 и каждую дважды экстрагировали 200 мЛ этилацетата. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток обработали этилацетатом и водой. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 7.76 г (76% чистоты, 45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7.35-7.24 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.91-2.73 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.34 (s, 9H).

Пример 249A

(+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (р*ацемат)*



Предоставили (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (рацемат, 3.12 г, 76% чистоты, 8.31 ммоль, Пример 248A, метод B) в дихлорметане (65 мл) при КТ. Добавили DIPEA (3.6 мл, 21 ммоль), и затем раствор 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорида (2.21 г, 6.93 ммоль, Пример 3A) в дихлорметане (15 мл). Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи и затем смешали с водой и дихлорметаном (соответственно 200 мл). Фазы разделили, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (200 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и двумя порциями очистили посредством препаративной ВЭЖХ

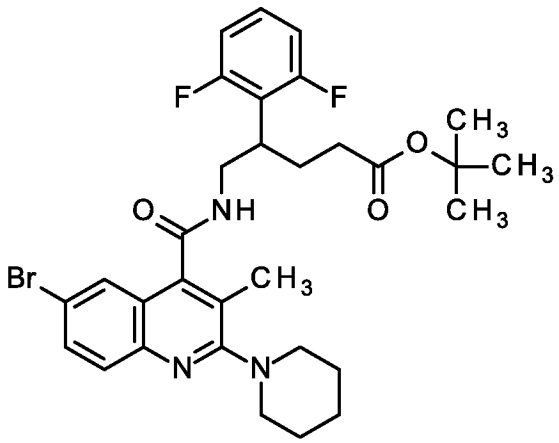
(Метод 30). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 3.77 г (98% чистоты, 94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.30 мин; MS (ESIneg): m/z = 565/567 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.97 (t, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.84-7.46 (very broad m, 1H), 7.43-7.29 (m, 1H), 7.09 (t, 2H), 3.83-3.68 (m, 2H), 3.57-3.41 (m, 1H), 2.35-1.99 (m, 6H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Пример 250A

(+/-)-трет-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (*рацемат)*



Предоставили (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (300 мг, 98% чистоты, 518 мкмоль, Пример 249A) в толстостенном микроволновом сосуде в NMP (4.4 мл) и последовательно смешали с пиперидином (260 мкл, 2.6 ммоль) и DIPEA (450 мкл, 2.6 ммоль). Сосуд закрыли и через канюлю наполнили аргоном. Реакционный раствор встряхивали на протяжении ночи при 100°C и затем дополнительные 20 ч при 130 °C. После охлаждения до КТ реакционный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Содержащие продукт фракции сконцентрировали и высушили в вакууме. Остаток растворили в дихлорметане и вспенили в вакууме. Получили 252 мг (100 % чистоты, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.76 мин; MS (ESIpos): m/z = 616/618 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.81 (t, 1H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.57-7.42 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 1H), 7.08 (t, 2H), 3.83-3.63 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.13 (br. d, 4H), 2.22-2.00 (m, 6H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 6H), 1.36 (s, 9H)

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (169 мг), очищенное посредством препаративной ВЭЖХ, на хиральной фазе разделили на энантиомеры (смотрите Примеры 251A и 252A) [колонка: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; элюент н-гептан/ изопропанол 90:10; поток: 25 мл/мин; УФ-детектирование: 225 нм, температура: 25°C]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали (22 °C, 40 мбар).

Пример 251A

трет-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 250A разделении энантиомеров получили 88 мг (99% чистоты, ее-значение >95%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

Хиральная аналитическая ВЭЖХ [колонка: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; элюент н-гептан/ изопропанол 90:10; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 225 нм, температура: 25°C]: R_t = 28.9 мин.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.73 мин; MS (ESIpos): m/z = 616/618 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.236 (0.76), 1.259 (0.48), 1.364 (16.00), 1.607 (0.49), 1.671 (0.94), 2.096 (0.45), 2.113 (0.86), 2.135 (1.82), 3.134 (1.22), 3.707 (0.42), 7.057 (0.50), 7.079 (0.89), 7.102 (0.58), 7.647 (1.36), 7.658 (0.88), 7.663 (0.81), 8.811 (0.46).

Пример 252A

трет-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 250A разделении энантиомеров получили 66 мг (95% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

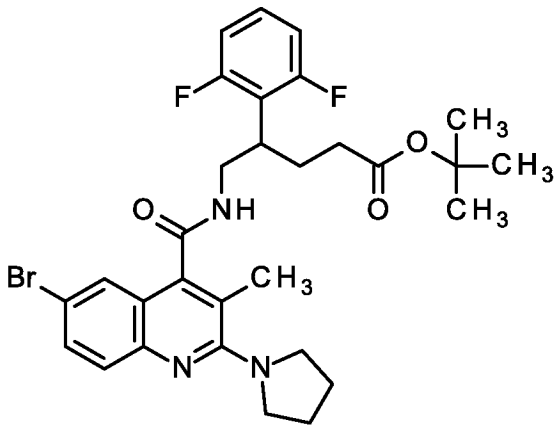
Хиральная аналитическая ВЭЖХ [колонка: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; элюент н-гептан/ изопропанол 90:10; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 225 нм, температура: 25°C]: R_t = 34.9 мин.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.73 мин; MS (ESIpos): m/z = 616/618 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.236 (0.63), 1.259 (0.47), 1.364 (16.00), 1.606 (0.44), 1.670 (0.85), 2.095 (0.41), 2.112 (0.81), 2.135 (1.69), 3.133 (1.12), 7.057 (0.47), 7.079 (0.84), 7.101 (0.55), 7.647 (1.32), 7.658 (0.86), 7.663 (0.75), 8.811 (0.44).

Пример 253A

(+/-)-*трет*-бутил-(5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (*рацемат)*



Предоставили (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (300 мг, 98% чистоты, 518 мкмоль, Пример 249A) в микроволновом сосуде в NMP (4.4 мл) и последовательно смешали с пирролидином (220 мкл, 2.6 ммоль) и DIPEA (450 мкл, 2.6 ммоль). Сосуд закрыли и через канюлю наполнили аргоном. Реакционный раствор встряхивали на протяжении ночи при 100°C. После охлаждения до КТ реакционный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Содержащие продукт фракции сконцентрировали и высушили в вакууме. Остаток растворили в небольшом количестве дихлорметана и вспенили в вакууме. Получили 193 мг (100% чистоты, 62% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 4): R_t = 1.37 мин; MS (ESIpos): m/z = 602/604 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.76 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42-7.27 (m, 2H), 7.07 (t, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.57 (br s, 4H), 3.52-3.40 (m, 1H), 2.22-2.01 (m, 6H), 1.95-1.82 (m, 5H), 1.36 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

119 мг указанного в заголовке соединения разделили посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе на энантиомеры (смотрите Примеры 254A и 255A) [колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; элюент н-гептан/ изопропанол 80:20; поток: 42.5 мл/мин; УФ-детектирование: 225 нм, температура: 25°C]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали (22°C, 40 мбар).

Пример 254A

трет-бутил-(5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 253A разделении энантиомеров получили 57 мг (95% чистоты, ее-значение 96%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

Хиральная аналитическая ВЭЖХ [колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; элюент н-гептан/ изопропанол 80:20; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 260 нм, температура: 25°C]: R_t = 23.1 мин.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 602/604 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.235 (0.87), 1.258 (0.56), 1.298 (0.40), 1.362 (16.00), 1.871 (1.37), 2.095 (0.48), 2.111 (0.81), 2.129 (0.63), 2.160 (0.80), 3.566 (0.86), 7.050 (0.50), 7.072 (0.90), 7.094 (0.57), 7.467 (0.69), 7.489 (1.13), 7.549 (0.60), 7.554 (0.55), 8.763 (0.47).

Пример 255A

трет-бутил-(5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 253A разделении энантиомеров получили 50 мг (95% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

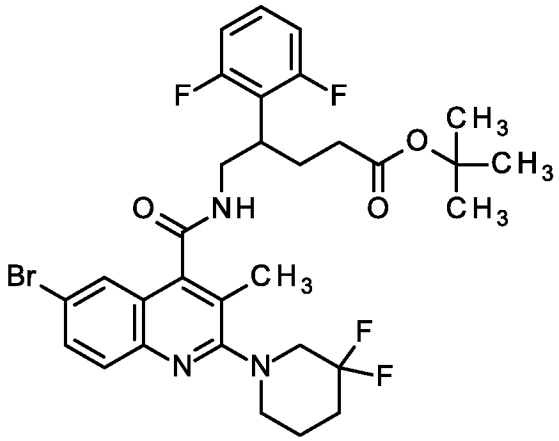
Хиральная аналитическая ВЭЖХ [колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; элюент н-гептан/ изопропанол 80:20; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 260 нм, температура: 25°C]: R_t = 28.2 мин.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 602/604 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.15), 0.008 (0.74), 0.859 (0.62), 1.245 (0.48), 1.362 (16.00), 1.872 (1.21), 2.096 (0.42), 2.111 (0.72), 2.129 (0.57), 2.160 (0.70), 2.523 (0.69), 3.566 (0.77), 7.050 (0.45), 7.072 (0.79), 7.095 (0.51), 7.468 (0.69), 7.490 (1.11), 7.549 (0.62), 7.555 (0.57), 8.763 (0.41).

Пример 256A

(+/-)-трет-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (*рацемат)*



Предоставили (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (рацемат, 300 мг, 98% чистоты, 518 мкмоль, Пример 249A) в толстостенном микроволновом сосуде в NMP (4.4 мл) и последовательно смешали с 3,3-дифторпиперидин-гидрохлоридом (421 мг, 97% чистоты, 2.59 ммоль) и DIPEA (450 мкл, 2.6 ммоль). Сосуд закрыли и через канюлю наполнили аргоном. Реакционный раствор на протяжении ночи при 100°C, и затем встряхивали дополнительные 20 ч при 130 °C. После охлаждения до КТ реакционный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Содержащие продукт фракции сконцентрировали и высушили в вакууме. Остаток растворили в дихлорметане и вспенили в вакууме. Получили 234 мг (100% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.64 мин; MS (ESIpos): m/z = 652/654 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.83 (t, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.61-7.43 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 1H), 7.08 (t, 2H), 3.83-3.64 (m, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 3H), 3.22-3.11 (m, 2H), 2.22-1.99 (m, 8H), 1.97-1.82 (m, 3H), 1.36 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

170 мг указанного в заголовке соединения разделили посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе на энантиомеры (смотрите Примеры 257A и 258A) [колонка: Daicel Chiralpak OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; элюент н-гептан/ изопропанол 82:18; поток: 30 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм, температура: RT]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате.

Пример 257A

трет-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 256A разделении энантиомеров получили 82 мг (98% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

Хиральная аналитическая ВЭЖХ [колонка: Daicel Chiralpak OX-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; элюент н-гептан/ изопропанол 80:20; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм, температура: 30°C]: R_t = 2.13 мин.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.65 мин; MS (ESIpos): m/z = 652/654 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.49), 0.008 (0.47), 1.105 (0.66), 1.120 (0.67), 1.364 (16.00), 1.887 (0.54), 2.071 (0.51), 2.097 (0.69), 2.114 (0.87), 2.135 (0.66), 2.154 (1.54), 3.166 (0.53), 3.448 (0.62), 3.478 (1.91), 7.059 (0.45), 7.081 (0.83), 7.104 (0.53), 7.698 (1.28), 7.707 (0.88), 7.712 (0.77), 8.825 (0.44).

Пример 258A

трет-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 256A разделении энантиомеров получили 73 мг (98% чистоты, ее-значение 95%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

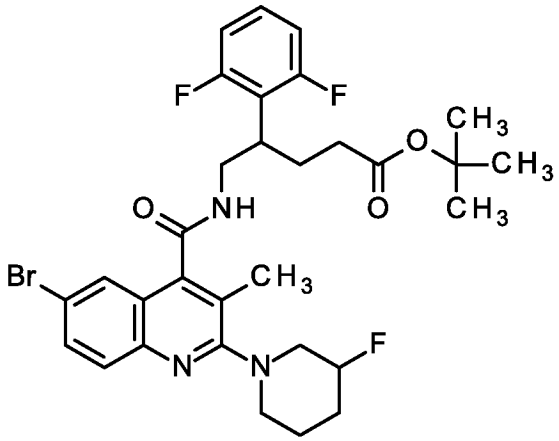
Хиральная аналитическая ВЭЖХ [колонка: Daicel Chiralpak OX-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; элюент н-гептан/ изопропанол 80:20; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм, температура: 30°C]: R_t = 3.23 мин.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.65 мин; MS (ESIpos): m/z = 652/654 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.50), 0.008 (0.51), 1.105 (0.61), 1.120 (0.60), 1.364 (16.00), 1.888 (0.54), 2.072 (0.50), 2.097 (0.68), 2.114 (0.86), 2.136 (0.64), 2.154 (1.50), 3.166 (0.52), 3.475 (1.28), 3.504 (0.56), 7.059 (0.46), 7.081 (0.80), 7.104 (0.52), 7.698 (1.25), 7.707 (0.84), 7.712 (0.75), 8.825 (0.43).

Пример 259A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-(3-фторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (с*месь диастереоизомеров)*



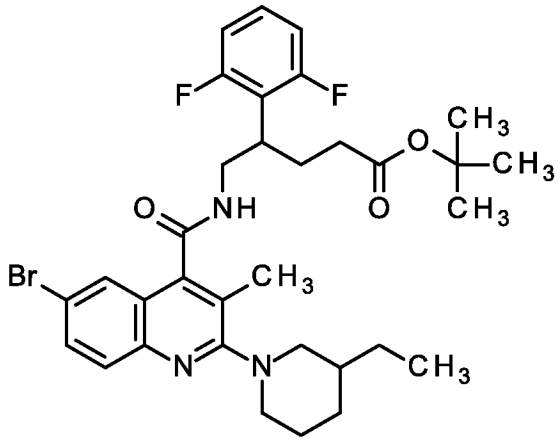
Предоставили (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (рацемат, 400 мг, 98% чистоты, 690 мкмоль, Пример 249A) в толстостенном микроволновом сосуде в NMP (4.0 мл) и последовательно смешали с 3-фторпиперидин-гидрохлоридом (497 мг, 97% чистоты, 3.45 ммоль) и DIPEA (600 мкл, 3.5 ммоль). Сосуд закрыли и встряхивали на протяжении ночи при 130 °C. После охлаждения до КТ реакционный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Содержащие продукт фракции сконцентрировали и высушили в вакууме. Остаток растворили в небольшом количестве дихлорметана и вспенили в вакууме. Получили 343 мг (100% чистоты, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 634/636 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.82 (t, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.61-7.43 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 4.98-4.76 (m, 1H), 3.82-3.63 (m, 2H), 3.56-3.30 (m, 3H), 3.24-3.02 (m, 2H), 2.23-1.72 (m, 10H), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

Пример 260A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-(3-этилпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (с*месь диастереоизомеров)*

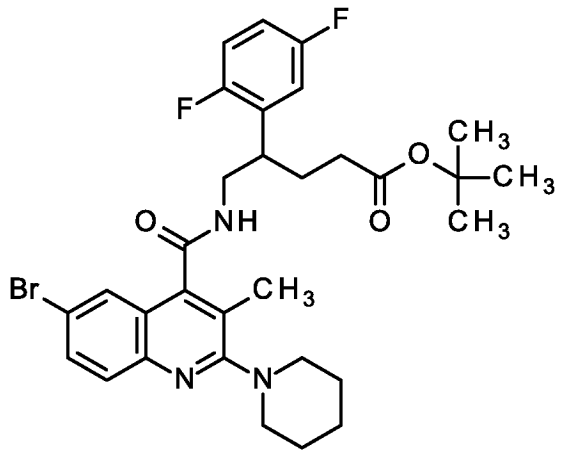


Предоставили (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (рацемат, 400 мг, 98% чистоты, 690 мкмоль, Пример 249A) в толстостенном микроволновом сосуде в NMP (4.0 мл) и последовательно смешали с 3-этилпиперидином (411 мг, 95% чистоты, 3.45 ммоль) и DIPEA (600 мкл, 3.5 ммоль). Сосуд закрыли и встряхивали на протяжении ночи при 130 °C. После охлаждения до КТ реакционный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Содержащие продукт фракции сконцентрировали и высушили в вакууме. Остаток растворили в небольшом количестве дихлорметана и вспенили в вакууме. Получили 365 мг (100% чистоты, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.81 (t, 1H), 7.71-7.59 (m, 2H), 7.56-7.42 (m, 1H), 7.42-7.29 (m, 1H), 7.08 (t, 2H), 3.80-3.64 (m, 2H), 3.57-3.42 (m, 3H), 2.83-2.69 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.24-1.99 (m, 6H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.68-1.48 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.16-1.00 (m, 1H), 0.97-0.83 (m, 3H).

Пример 261A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (*рацемат)*



Предоставили (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (рацемат, 300 мг, 528 мкмоль, Пример 226A) в толстостенном микроволновом сосуде в NMP (4.0 мл) и последовательно смешали с пиперидином (260 мкл, 2.6 ммоль) и DIPEA (460 мкл, 2.6 ммоль). Сосуд закрыли и встряхивали на протяжении ночи при 130 °C. После охлаждения до КТ реакционный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Содержащие продукт фракции сконцентрировали и высушили в вакууме. Остаток растворили в небольшом количестве дихлорметана и вспенили в вакууме. Получили 265 мг (100% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.72 мин; MS (ESIpos): m/z = 616/618 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.81-8.67 (m, 1H), 7.73-7.58 (m, 2H), 7.55-7.36 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 1H), 3.76 – 3.56 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 4H), 2.16-2.07 (m, 5H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.73 – 1.55 (m, 6H), 1.37 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (268 мг), очищенное посредством препаративной ВЭЖХ, на хиральной фазе разделили на энантиомеры (смотрите промежуточные соединения 262 и 263) [колонка: Daicel Chiralpak OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; элюент н-гептан/ этанол 80:20; поток: 20 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм, температура: 23°C]. Объединенные целевые фракции соответственно

сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Соответствующие остатки смешали с 2 мЛ ацетонитрила и 15 мл воды и лиофилизировали.

Пример 262A

трет-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 261A разделении энантиомеров получили 82 мг (99% чистоты, ее-значение 100%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

Хиральная аналитическая ВЭЖХ [колонка: Daicel Chiralpak OX-3, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм; элюент iso-Hexan / этанол 80:20; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм, температура: 25°C]: R_t = 2.24 мин.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.74 мин; MS (ESIpos): m/z = 616/618 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.46), 0.008 (0.40), 1.371 (16.00), 1.607 (0.40), 1.670 (0.79), 2.079 (0.65), 2.096 (0.94), 2.115 (1.18), 3.132 (1.05), 7.646 (1.28), 7.655 (0.84), 7.660 (0.76).

Пример 263A

трет-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 261A разделении энантиомеров получили 90 мг (98% чистоты, ее-значение 97%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

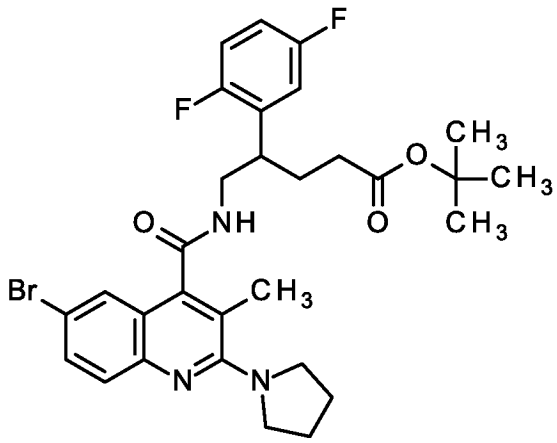
Хиральная аналитическая ВЭЖХ [колонка: Daicel Chiralpak OX-3, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм; элюент iso-Hexan / этанол 80:20; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм, температура: 25°C]: R_t = 2.60 мин.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.74 мин; MS (ESIpos): m/z = 616/618 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.44), 1.372 (16.00), 1.605 (0.43), 1.670 (0.83), 2.080 (0.67), 2.096 (0.97), 2.115 (1.24), 3.133 (1.10), 7.646 (1.31), 7.655 (0.88), 7.660 (0.81), 8.740 (0.40).

Пример 264A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (*рацемат)*



Предоставили (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (рацемат, 300 мг, 528 мкмоль, Пример 226A) в толстостенном микроволновом сосуде в NMP (4.0 мл) и последовательно смешали с пирролидином (220 мкл, 2.6 ммоль) и DIPEA (460 мкл, 2.6 ммоль). Сосуд закрыли и встряхивали на протяжении ночи при 130 °C. После охлаждения до КТ реакционный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Содержащие продукт фракции сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 245 мг (100% чистоты, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 602/604 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.69 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.44-7.18 (m, 3H), 7.17-7.08 (m, 1H), 3.73-3.50 (m, 6H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.20-1.97 (m, 6H), 1.91-1.84 (m, 4H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1. 37 (s, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (173 мг), очищенное посредством препаративной ВЭЖХ, на хиральной фазе разделили на энантиомеры (смотрите Примеры 265A и 266A) [колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; элюент н-гептан/ изопропанол 80:20; поток: 42.5 мл/мин; УФ-детектирование: 260 нм, температура: 25°C]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали (25°C, 40 мбар).

Пример 265A

трет-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 264A разделении энантиомеров получили 83 мг (90% чистоты, содержащий растворитель, ее-значение 96%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

Хиральная аналитическая ВЭЖХ [колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; элюент н-гептан/ изопропанол 80:20; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 260 нм, температура: 25°C]: R_t = 19.2 мин.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 602/604 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.81), 0.008 (0.79), 1.236 (0.96), 1.259 (0.72), 1.298 (0.54), 1.370 (16.00), 1.871 (1.18), 2.078 (0.65), 2.095 (0.85), 2.115 (0.44), 2.142 (0.50), 2.523 (0.56), 3.565 (0.80), 7.466 (0.63), 7.488 (1.07), 7.545 (0.55), 7.551 (0.50).

Пример 266A

трет-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 264A разделении энантиомеров получили 86 мг (90% чистоты содержащий растворитель, ее-значение 96%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

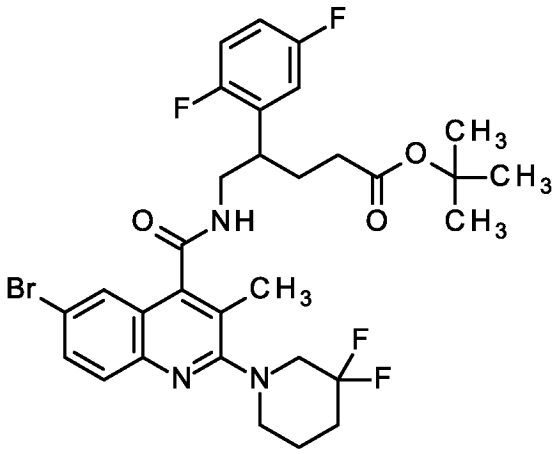
Хиральная аналитическая ВЭЖХ [колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; элюент н-гептан/ изопропанол 80:20; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 260 нм, температура: 25°C]: R_t = 23.1 мин.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 602/604 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.66), 0.008 (0.62), 0.839 (0.47), 1.235 (1.44), 1.259 (1.15), 1.298 (0.84), 1.352 (0.50), 1.370 (16.00), 1.871 (1.21), 2.078 (0.67), 2.095 (0.87), 2.115 (0.46), 2.141 (0.51), 2.523 (0.47), 3.567 (0.83), 7.466 (0.64), 7.488 (1.07), 7.545 (0.55), 7.551 (0.51).

Пример 267A

(+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (р*ацемат)*



Предоставили (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (рацемат, 300 мг, 528 мкмоль, Пример 226A) в толстостенном микроволновом сосуде в NMP (4.0 мл) и последовательно смешали с 3,3-дифторпиперидин-гидрохлоридом (416 мг, 2.64 ммоль) и DIPEA (460 мкл, 2.6 ммоль). Сосуд закрыли и на протяжении ночи при 130 °C и встряхивали дополнительные 20 ч при 140 °C. После охлаждения до КТ реакционный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Содержащие продукт фракции сконцентрировали и высушили в вакууме. Остаток растворили в небольшом количестве дихлорметана и вспенили в вакууме. Получили 253 мг (100% чистоты, 73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 652/654 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.75 (t, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.48 (br s, 1H), 7.39-7.20 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 1H), 3.78-3.56 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.40-3.29 (m, 1H), 3.17 (br s, 2H), 2.20-1.97 (m, 8H), 1.92-1.75 (m, 3H), 1.39-1.29 (m, 9H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (202 мг), очищенное посредством препаративной ВЭЖХ, на хиральной фазе разделили на энантиомеры (смотрите промежуточные соединения 268A и 269A) [колонка: Daicel Chiralpak OX-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; элюент н-гептан/ этанол 85:15; поток: 42.5 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм, температура: 20°C]. Объединенные целевые соединения соответственно сконцентрировали, и остаток соответственно высушили в вакууме.

Пример 268A

трет-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 267A разделении энантиомеров получили 71 мг (99% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

Хиральная аналитическая ВЭЖХ [колонка: Daicel Chiralpak OX-3, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм; элюент i-Hexan / этанол 80:20; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм, температура: 25°C]: R_t = 1.10 мин.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 652/654 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.84), 0.008 (0.94), 1.358 (0.70), 1.371 (16.00), 1.880 (0.44), 2.081 (0.90), 2.098 (1.18), 2.120 (0.74), 2.134 (1.11), 3.164 (0.56), 3.475 (0.68), 7.697 (1.31), 7.704 (0.89), 7.709 (0.81), 8.752 (0.43).

Пример 269A

трет-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 267A разделении энантиомеров получили 71 мг (95% чистоты, ее-значение 93%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

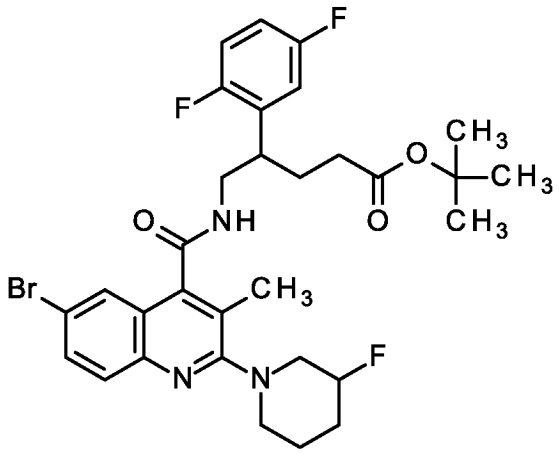
Хиральная аналитическая ВЭЖХ [колонка: Daicel Chiralpak OX-3, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм; элюент i-Hexan / этанол 80:20; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм, температура: 25°C]: R_t = 1.10 мин.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 652/654 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.68), 0.008 (1.48), 1.372 (16.00), 1.879 (0.41), 2.081 (0.84), 2.098 (1.10), 2.119 (0.69), 2.134 (1.02), 3.165 (0.52), 3.475 (0.62), 7.697 (1.27), 7.704 (0.89), 7.709 (0.79), 8.752 (0.41).

Пример 270A

трет-бутил-5-[({6-бром-2-(3-фторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (смесь *диастереоизомеров)*



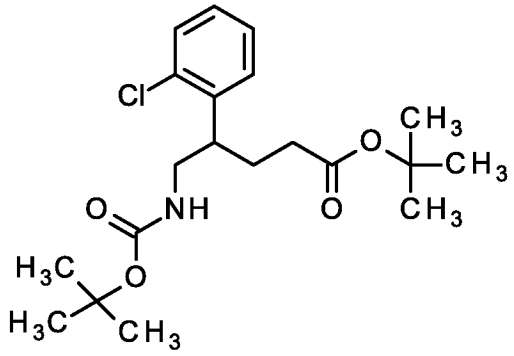
Предоставили (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (рацемат, 400 мг, 704 мкмоль, Пример 226A) в толстостенном микроволновом сосуде в NMP (4.5 мл) и последовательно смешали с 3-фторпиперидин-гидрохлоридом (492 мг, 3.52 ммоль) и DIPEA (610 мкл, 3.5 ммоль). Сосуд закрыли и встряхивали на протяжении ночи при 130 °C. После охлаждения до КТ реакционный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 14). Содержащие продукт фракции сконцентрировали и высушили в вакууме. Получили 293 мг (100% чистоты, 66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.59 мин; MS (ESIpos): m/z = 634/636 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.75 (t, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.60-7.36 (m, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 1H), 4.98-4.76 (m, 1H), 3.77-3.57 (m, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.16-1.87 (m, 8H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1H скрытый.

Пример 271A

(+/-)-*трет*-бутил-5-[(*трет*-butoxукарбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (*рацемат)*



К смеси из (+/-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлорфенил)пентаноат (6.57 г, 83% чистоты, 19.2 ммоль, Пример 25A) в дихлорметане (40 мл) при КТ добавили триэтиламин (3.0 мл, 21.5 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (4.70 г, 21.5 ммоль) (образование газа), и смесь сначала перемешали при КТ и затем оставили на пять дней. Затем смесь смешали с дихлорметаном (60 мл) и промыли один раз раствором гидрокарбоната натрия и один раз насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток 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 на ротационном выпарном аппарате при 20°C, и остаток высушили в вакууме. Получили две фракции указанного в заголовке соединения с слегка различной чистотой: фракцию 1: 4.33 г (100% чистоты, 59% теор. вых., смотрите раздел Аналитика) и фракцию 2: 1.66 г (94% чистоты, 21% теор. вых.).

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.26 мин; MS (ESIpos): m/z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.333 (9.46), 1.353 (16.00), 1.398 (0.17), 1.692 (0.21), 1.708 (0.24), 1.716 (0.21), 1.731 (0.18), 1.933 (0.16), 1.947 (0.27), 1.957 (0.23), 1.976 (0.92), 1.999 (0.31), 2.012 (0.23), 3.038 (0.18), 3.055 (0.25), 3.072 (0.28), 3.087 (0.19), 3.183 (0.25), 3.200 (0.23), 3.335 (0.25), 3.352 (0.23), 3.363 (0.16), 6.843 (0.18), 6.857 (0.33), 6.871 (0.17), 7.220 (0.26), 7.227 (0.32), 7.238 (0.32), 7.248 (0.27), 7.311 (0.94), 7.320 (1.08), 7.395 (0.60), 7.415 (0.50).

Разделение энантиомеров:

Обе объединенные фракции указанного в заголовке соединения (5.9 г) адсорбировали в этаноле (100 мл), отфильтровали и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 272A и 273A) [колонка: Daicel Chiralcel OX, 20 мкм, 380 мм x 50 мм; поток: 300 мл/мин; ввод проб: 1.2 мл; УФ-детектирование: 210 нм, температура: 40 °C; элюент: 90% диоксида углерода / 10% этанола; продолжительность действия 10 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали и высушили в вакууме.

Пример 272A

(+)-*трет*-бутил-5-[(*трет*-butoxукарбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 271A разделении энантиомеров получили 2.59 г (99% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +8.5°, 589 нм, c = 0.41 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.42 мин; MS (ESIpos): m/z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.332 (9.45), 1.352 (16.00), 1.691 (0.22), 1.706 (0.24), 1.715 (0.21), 1.730 (0.18), 1.946 (0.27), 1.955 (0.24), 1.975 (0.91), 2.011 (0.23), 3.037 (0.17), 3.054 (0.24), 3.071 (0.28), 3.086 (0.19), 3.182 (0.25), 3.198 (0.23), 3.334 (0.28), 3.351 (0.24), 6.843 (0.19), 6.857 (0.33), 6.871 (0.18), 7.219 (0.26), 7.227 (0.33), 7.238 (0.32), 7.247 (0.27), 7.311 (0.98), 7.320 (1.08), 7.395 (0.60), 7.415 (0.51).

Пример 273A

(-)-*трет*-бутил-5-[(*трет*-butoxукарбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 271A разделении энантиомеров получили 2.47 г (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

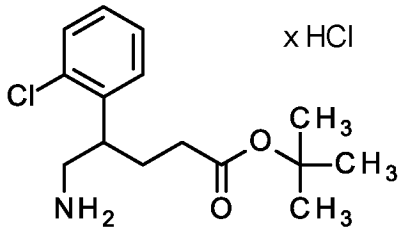
$[\alpha]_D^{20}$ = -8.2°, 589 нм, c = 0.65 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.42 мин; MS (ESIpos): m/z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.33), 0.008 (0.34), 1.332 (8.75), 1.352 (16.00), 1.691 (0.19), 1.706 (0.22), 1.715 (0.19), 1.730 (0.16), 1.946 (0.22), 1.955 (0.20), 1.975 (0.81), 2.012 (0.21), 3.053 (0.22), 3.071 (0.25), 3.086 (0.17), 3.162 (0.18), 3.175 (0.18), 3.181 (0.23), 3.198 (0.20), 3.333 (0.28), 3.351 (0.22), 6.858 (0.30), 7.219 (0.23), 7.227 (0.30), 7.238 (0.30), 7.248 (0.25), 7.311 (0.89), 7.320 (0.99), 7.396 (0.57), 7.415 (0.48).

Пример 274A

(-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлорфенил)пентаноат-гидрохлорид *(энантиомер 1)*



К смеси из (+)-*трет*-бутил-5-[(*трет*-butoxукарбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)-пентаноат (2.55 г, 6.64 ммоль, Пример 272A) в диоксане (13 мл) при КТ медленно каплями прибавили 4 М раствора хлороводорода в диоксане (3.3 мл, 13.28 ммоль), и смесь перемешивали 22 ч при КТ. Затем снова каплями прибавили 4 М раствора хлороводорода в диоксане (830 мкл, 3.32 ммоль), и смесь перемешивали в течение еще одного часа при КТ. Затем снова каплями прибавили 4 М раствора хлороводорода в диоксане (830 мкл, 3.32 ммоль), и смесь перемешивали в течение дополнительных двух часов при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток высушили в вакууме. Получили 2.29 г (67% чистоты, 72% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -4.4°, 589 нм, c = 0.72 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 284 $[M+H]^+$

Пример 275A

(+)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлорфенил)пентаноат-гидрохлорид *(энантиомер 2)*

К смеси из (-)-*трет*-бутил-5-[(*трет*-butoxукарбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)-пентаноата (2.42 г, 6.30 ммоль, Пример 273A) в диоксане (12 мл) при КТ медленно

каплями прибавили 4 М раствора хлороводорода в диоксане (3.2 мл, 12.61 ммоль), и смесь перемешивали 22 ч при КТ. Затем снова каплями прибавили 4 М раствора хлороводорода в диоксане (790 мкл, 3.16 ммоль), и смесь перемешивали в течение еще одного часа при КТ. Затем снова каплями прибавили 4 М раствора хлороводорода в диоксане (790 мкл, 3.16 ммоль), и смесь перемешивали в течение дополнительных двух часов при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток высушили в вакууме. Получили 2.15 г (68% чистоты, 73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +5.9°, 589 нм, c = 0.66 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 284 $[M+H]^+$

Пример 276A

(+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 37A (рацемат)]

К суспензии из (-)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлорфенил)пентаноат-гидрохлорида (2.25 г, 67% чистоты, 5.29 ммоль, Пример 274A) в дихлорметане (50 мл) при КТ добавили DIPEA (2.3 мл, 13.22 ммоль). Затем прибавили 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорид (1.41 г, 4.41 ммоль, Пример 3A), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем смесь смешали с водой (100 мл) и встряхнули. После разделения фаз 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 (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 2.26 г (100% чистоты, 91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +12.8°, 589 нм, c = 0.59 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.33 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567/569 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.157 (0.24), 1.175 (0.47), 1.193 (0.24), 1.371 (16.00), 1.816 (0.18), 1.820 (0.18), 1.989 (0.88), 2.028 (0.18), 2.033 (0.17), 2.045

(0.19), 2.051 (0.17), 2.065 (0.28), 2.077 (0.96), 2.093 (0.81), 2.110 (0.29), 2.114 (0.28), 2.213 (0.28), 3.569 (0.16), 3.589 (0.19), 3.713 (0.29), 4.021 (0.20), 4.039 (0.20), 7.279 (0.27), 7.297 (0.20), 7.360 (0.17), 7.378 (0.29), 7.396 (0.16), 7.448 (0.58), 7.451 (0.58), 7.468 (0.48), 7.471 (0.48), 7.491 (0.44), 7.509 (0.33), 7.894 (2.14), 7.899 (1.08), 8.847 (0.21), 8.861 (0.40), 8.874 (0.20).

Пример 277A

(-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

К суспензии из (+)-*трет*-бутил-5-амино-4-(2-хлорфенил)пентаноат-гидрохлорида (2.12 г, 68% чистоты, 5.08 ммоль, Пример 275A) в дихлорметане (50 мл) при КТ добавили DIPEA (2.2 мл, 12.70 ммоль). Затем прибавили 6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-карбонилхлорид (1.35 г, 4.23 ммоль, Пример 3A), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем смесь смешали с водой (100 мл) и встряхнули. После разделения фаз 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 (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 2.21 г (99% чистоты, 91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

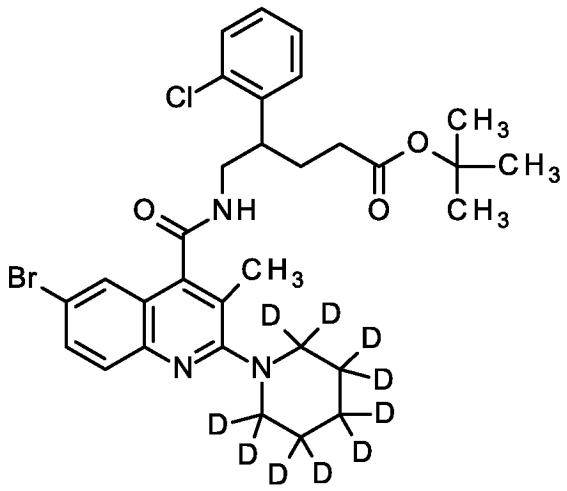
$[\alpha]_D^{20}$ = -12.2°, 589 нм, c = 0.43 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.33 мин; MS (ESIpos): m/z = 565/567/569 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.24), 0.008 (0.21), 1.157 (0.30), 1.175 (0.59), 1.193 (0.30), 1.371 (16.00), 1.815 (0.17), 1.989 (1.13), 2.027 (0.17), 2.045 (0.18), 2.050 (0.16), 2.064 (0.27), 2.076 (0.96), 2.092 (0.80), 2.109 (0.28), 2.210 (0.28), 3.588 (0.19), 3.712 (0.28), 4.021 (0.26), 4.039 (0.26), 7.279 (0.27), 7.298 (0.19), 7.359 (0.17), 7.377 (0.29), 7.396 (0.16), 7.448 (0.59), 7.451 (0.63), 7.468 (0.50), 7.470 (0.52), 7.491 (0.44), 7.509 (0.33), 7.894 (2.22), 8.846 (0.20), 8.860 (0.39), 8.874 (0.20).

Пример 278A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*



К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (283 мг, 0.5 ммоль, Пример 276A) в NMP (2 мл) добавили пиперидин-*D*11 (148 мкл, 1.50 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (75 мл), и имеющееся твердое вещество отфильтровали и дважды промыли водой (соответственно 4 мл). После сушки в вакууме получили 284 мг (92% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +9.2°, 589 нм, c = 0.39 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.79 мин; MS (ESIpos): m/z = 624/626 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.087 (1.47), 1.369 (16.00), 1.814 (0.16), 2.055 (0.21), 2.075 (1.01), 2.085 (0.55), 2.099 (0.27), 2.104 (0.27), 2.129 (1.02), 2.695 (0.24), 3.585 (0.18), 3.671 (0.28), 7.255 (0.18), 7.271 (0.36), 7.285 (0.23), 7.356 (0.22), 7.371 (0.39), 7.385 (0.20), 7.440 (0.61), 7.442 (0.58), 7.456 (0.53), 7.458 (0.48), 7.479 (0.49), 7.482 (0.50), 7.495 (0.41), 7.624 (0.34), 7.641 (1.25), 7.651 (0.85), 7.655 (0.79), 7.669 (0.21), 7.673 (0.23), 8.709 (0.23), 8.720 (0.41), 8.732 (0.19).

Пример 279A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (283 мг, 0.5 ммоль, Пример 277A) в NMP (2 мл) добавили пиперидин-*D*11 (148 мкл, 1.50 ммоль), и смесь перемешивали 4 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (75 мл), и

имеющееся твердое вещество отфильтровали и дважды промыли водой (соответственно 4 мл). После сушки в вакууме получили 276 мг (100% чистоты, 88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

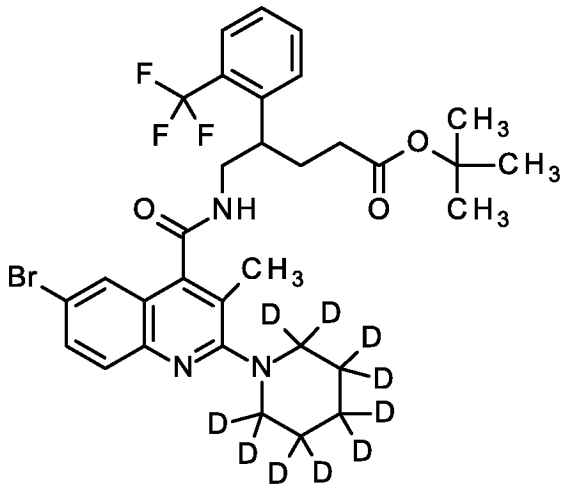
$[\alpha]_D^{20}$ = -9.3°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.78 мин; MS (ESIpos): m/z = 624/626 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.087 (0.22), 1.369 (16.00), 1.807 (0.17), 2.041 (0.18), 2.045 (0.16), 2.053 (0.21), 2.056 (0.23), 2.073 (1.08), 2.083 (0.72), 2.095 (0.33), 2.098 (0.34), 2.126 (0.65), 2.695 (0.20), 3.585 (0.20), 3.670 (0.22), 7.262 (0.16), 7.274 (0.33), 7.286 (0.21), 7.361 (0.21), 7.373 (0.37), 7.385 (0.20), 7.444 (0.62), 7.446 (0.64), 7.458 (0.55), 7.459 (0.55), 7.487 (0.49), 7.499 (0.40), 7.628 (0.47), 7.643 (1.32), 7.656 (0.76), 7.660 (0.72), 7.671 (0.26), 7.674 (0.27), 8.734 (0.24), 8.744 (0.45), 8.753 (0.23).

Пример 280A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*



К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (234 мг, 391 мкмоль, Пример 39A) в NMP (1.6 мл) добавили пиперидин-*D*11 (116 мкл, 1.17 ммоль), и смесь перемешивали 4 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (75 мл), и имеющееся твердое вещество отфильтровали и дважды промыли водой

(соответственно 4 мл). После сушки в вакууме получили 228 мг (86% чистоты, 97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -14.0°, 589 нм, c = 0.48 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.80 мин; MS (ESIpos): m/z = 658/660 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.346 (16.00), 1.889 (0.17), 1.903 (0.18), 1.913 (0.17), 1.991 (0.23), 2.001 (0.18), 2.006 (0.26), 2.015 (0.21), 2.022 (0.23), 2.034 (0.30), 2.049 (0.29), 2.116 (0.17), 2.128 (0.26), 2.140 (0.30), 2.163 (0.54), 2.696 (0.21), 3.303 (0.21), 3.315 (0.26), 7.470 (0.21), 7.483 (0.41), 7.495 (0.24), 7.640 (0.39), 7.655 (1.29), 7.665 (0.77), 7.669 (0.70), 7.680 (0.22), 7.684 (0.24), 7.697 (0.18), 7.709 (0.43), 7.726 (0.60), 7.739 (0.99), 7.752 (0.27), 8.790 (0.23), 8.800 (0.46), 8.809 (0.23).

Пример 281A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (234 мг, 391 мкмоль, Пример 40A) в NMP (1.6 мл) добавили пиперидин-*D*11 (116 мкл, 1.17 ммоль), и смесь перемешивали 4 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (75 мл), и имеющееся твердое вещество отфильтровали и дважды промыли водой (соответственно 4 мл). После сушки в вакууме получили 221 мг (100% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

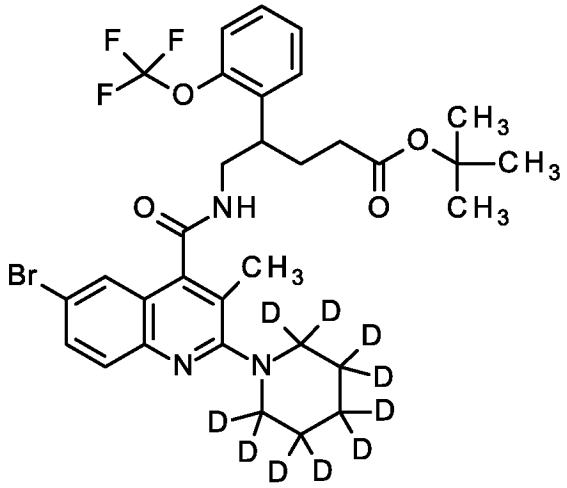
$[\alpha]_D^{20}$ = +13.9°, 589 нм, c = 0.49 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.80 мин; MS (ESIpos): m/z = 658/660 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.346 (16.00), 1.890 (0.18), 1.898 (0.18), 1.905 (0.19), 1.913 (0.18), 1.991 (0.24), 2.001 (0.19), 2.006 (0.28), 2.016 (0.22), 2.023 (0.25), 2.034 (0.32), 2.049 (0.31), 2.116 (0.19), 2.129 (0.28), 2.140 (0.33), 2.163 (0.58), 3.303 (0.19), 3.314 (0.26), 3.322 (0.25), 7.470 (0.23), 7.482 (0.45), 7.495 (0.27), 7.641 (0.40), 7.655 (1.33), 7.665 (0.80), 7.669 (0.72), 7.680 (0.23), 7.683 (0.24), 7.696 (0.20), 7.709 (0.47), 7.726 (0.64), 7.739 (1.05), 7.752 (0.29), 8.790 (0.25), 8.800 (0.49), 8.810 (0.24).

Пример 282A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*



К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (241 мг, 391 мкмоль, Пример 42A) в NMP (1.6 мл) добавили пиперидин-*D*11 (116 мкл, 1.17 ммоль), и смесь перемешивали 4 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (75 мл), и имеющееся твердое вещество отфильтровали и дважды промыли водой (соответственно 4 мл). После сушки в вакууме получили 211 мг (100% чистоты, 80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +12.4°, 589 нм, c = 0.45 г/100 мл, DMSO

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.82 мин; MS (ESIpos): m/z = 674/676 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.360 (16.00), 1.374 (0.22), 1.809 (0.20), 1.824 (0.21), 2.038 (0.29), 2.052 (0.31), 2.055 (0.30), 2.065 (1.21), 2.085 (0.35), 2.089 (0.32), 2.097 (0.18), 2.138 (0.38), 3.383 (0.27), 3.615 (0.18), 3.626 (0.22), 3.636 (0.22), 3.648 (0.20), 3.659 (0.16), 7.352 (0.25), 7.364 (0.40), 7.394 (0.18), 7.407 (0.67), 7.413 (0.58), 7.419 (0.65), 7.554 (0.41), 7.564 (0.31), 7.569 (0.31), 7.637 (0.43), 7.652 (1.21), 7.665 (0.69), 7.668 (0.64), 7.679 (0.23), 7.683 (0.23), 8.758 (0.21), 8.767 (0.40), 8.777 (0.21).

Пример 283A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (241 мг, 391 мкмоль, Пример 43A) в NMP (1.6 мл) добавили пиперидин-*D*11 (116 мкл, 1.17 ммоль), и смесь перемешивали 4 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (75 мл), и имеющееся твердое вещество отфильтровали и дважды промыли водой (соответственно 4 мл). После сушки в вакууме получили 196 мг (94% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

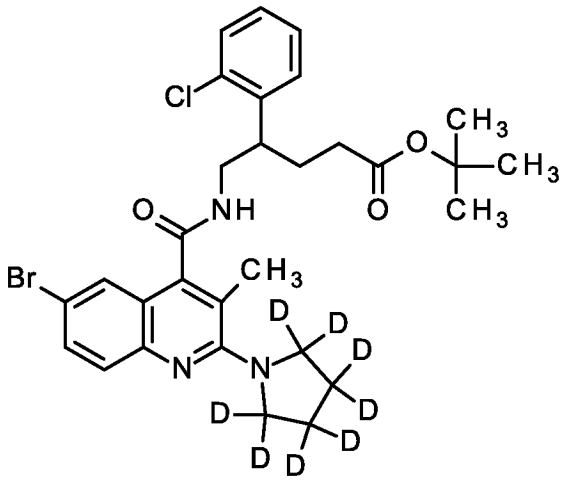
$[\alpha]_D^{20}$ = -11.9°, 589 нм, c = 0.49 г/100 мл, DMSO

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.83 мин; MS (ESIpos): m/z = 674/676 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.360 (16.00), 1.817 (1.14), 2.064 (3.81), 2.137 (2.64), 2.694 (0.27), 3.635 (1.64), 7.362 (1.83), 7.410 (3.01), 7.562 (1.69), 7.657 (2.27), 8.767 (1.34).

Пример 284A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*



К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (283 мг, 0.5 ммоль, Пример 276A) в NMP (2 мл) добавили пирролидин-2,2,3,3,4,4,5,5-*D*8 (150 мкл, 1.50 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (75

мл), и имеющееся твердое вещество отфильтровали и дважды промыли водой (соответственно 4 мл). После сушки в вакууме получили 254 мг (93% чистоты, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +9.0°, 589 нм, c = 0.47 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.085 (1.40), 1.334 (0.21), 1.367 (16.00), 1.798 (0.21), 1.815 (0.28), 2.028 (0.20), 2.038 (0.23), 2.044 (0.23), 2.052 (0.34), 2.073 (1.32), 2.083 (0.78), 2.097 (0.37), 2.103 (0.32), 2.156 (0.92), 2.694 (0.20), 3.578 (0.30), 3.655 (0.31), 7.250 (0.26), 7.266 (0.49), 7.281 (0.32), 7.352 (0.34), 7.367 (0.56), 7.381 (0.34), 7.434 (0.82), 7.449 (0.69), 7.468 (0.97), 7.474 (0.78), 7.486 (1.43), 7.545 (0.71), 7.549 (0.68), 7.562 (0.47), 7.567 (0.44), 8.658 (0.31), 8.669 (0.50), 8.680 (0.26).

Пример 285A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (283 мг, 0.5 ммоль, Пример 277A) в NMP (2 мл) добавили пирролидин-2,2,3,3,4,4,5,5-*D*8 (150 мкл, 1.50 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (75 мл), и имеющееся твердое вещество отфильтровали и дважды промыли водой (соответственно 4 мл). После сушки в вакууме получили 274 мг (100% чистоты, 90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

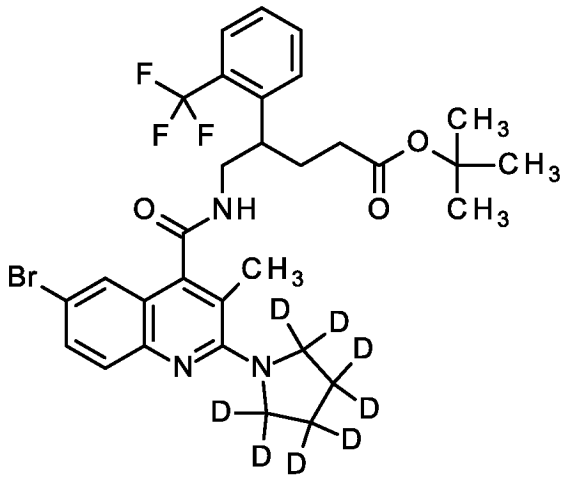
$[\alpha]_D^{20}$ = -9.2°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.085 (0.23), 1.367 (16.00), 1.809 (0.17), 2.039 (0.17), 2.051 (0.20), 2.055 (0.24), 2.072 (0.92), 2.081 (0.59), 2.093 (0.27), 2.098 (0.25), 2.152 (0.30), 2.162 (0.29), 2.175 (0.22), 2.694 (0.25), 3.580 (0.19), 7.268 (0.25), 7.280 (0.18), 7.357 (0.18), 7.369 (0.29), 7.381 (0.17), 7.437 (0.60), 7.439 (0.60), 7.451 (0.53), 7.452 (0.51), 7.471 (0.89), 7.482 (0.51), 7.486 (1.32), 7.493 (0.39), 7.550 (0.57), 7.553 (0.53), 7.564 (0.40), 7.568 (0.38), 8.686 (0.18), 8.695 (0.32), 8.703 (0.18).

Пример 286A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*



К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (234 мг, 391 мкмоль, Пример 39A) в NMP (1.6 мл) добавили пирролидин-2,2,3,3,4,4,5,5-*D*8 (98 мкл, 1.17 ммоль), и смесь перемешивали 3 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (75 мл), и имеющееся твердое вещество отфильтровали и дважды промыли водой (соответственно 4 мл). После сушки в вакууме получили 218 мг (100% чистоты, 87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -13.1°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 642/644 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.324 (0.18), 1.345 (16.00), 1.890 (0.20), 1.898 (0.21), 1.904 (0.21), 1.913 (0.21), 1.987 (0.25), 1.997 (0.20), 2.002 (0.28), 2.012 (0.21), 2.027 (0.24), 2.038 (0.33), 2.053 (0.33), 2.065 (0.17), 2.103 (0.18), 2.113 (0.24), 2.125 (0.32), 2.136 (0.33), 2.148 (0.28), 2.163 (0.25), 2.177 (0.27), 2.190 (0.23), 2.696 (0.25), 3.302 (0.24), 3.313 (0.29), 7.465 (0.22), 7.478 (0.42), 7.484 (0.92), 7.499 (1.13), 7.559 (0.59), 7.562 (0.58), 7.574 (0.41), 7.577 (0.41), 7.694 (0.20), 7.706 (0.48), 7.719 (0.84), 7.736 (0.81), 7.750 (0.34), 8.746 (0.35).

Пример 287A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (234 мг, 391 мкмоль, Пример 40A) в NMP (1.6 мл) добавили пирролидин-2,2,3,3,4,4,5,5-*D*8 (98 мкл, 1.17 ммоль), и смесь перемешивали 3 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (75 мл), и имеющееся твердое вещество отфильтровали и дважды промыли водой (соответственно 4 мл). После сушки в вакууме получили 239 мг (100% чистоты, 95% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

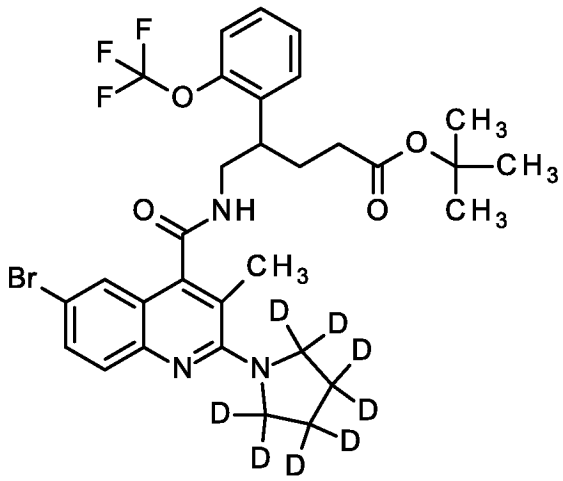
$[\alpha]_D^{20}$ = +14.1°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 642/644 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.345 (16.00), 1.890 (0.16), 1.897 (0.17), 1.904 (0.17), 1.913 (0.17), 1.987 (0.22), 1.997 (0.17), 2.002 (0.24), 2.012 (0.18), 2.027 (0.21), 2.038 (0.30), 2.053 (0.30), 2.112 (0.19), 2.125 (0.27), 2.136 (0.27), 2.144 (0.22), 2.148 (0.22), 2.159 (0.20), 2.176 (0.21), 2.186 (0.18), 2.696 (0.17), 3.302 (0.19), 3.313 (0.23), 7.465 (0.18), 7.477 (0.35), 7.484 (0.89), 7.499 (1.12), 7.559 (0.56), 7.562 (0.52), 7.573 (0.39), 7.577 (0.37), 7.694 (0.17), 7.706 (0.41), 7.719 (0.73), 7.736 (0.68), 7.750 (0.28), 8.736 (0.17), 8.745 (0.30).

Пример 288A

(+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(энантиомер 1)*



К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (241 мг, 391 мкмоль, Пример 42A) в NMP (1.6 мл) добавили пирролидин-2,2,3,3,4,4,5,5-*D*8 (98 мкл, 1.17

ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (75 мл), и имеющееся твердое вещество отфильтровали и дважды промыли водой (соответственно 4 мл). После сушки в вакууме получили 241 мг (98% чистоты, 91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +13.9°, 589 нм, c = 0.46 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.22 мин; MS (ESIpos): m/z = 658/660 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.358 (16.00), 1.372 (0.17), 1.806 (0.22), 1.823 (0.20), 2.039 (0.27), 2.049 (0.34), 2.062 (1.24), 2.080 (0.32), 2.084 (0.26), 2.16 (0.14), 3.369 (0.20), 3.381 (0.20), 3.61 (0.14), 3.65 (0.15), 7.345 (0.26), 7.357 (0.41), 7.402 (0.47), 7.407 (0.47), 7.414 (0.50), 7.478 (0.71), 7.493 (0.98), 7.550 (0.42), 7.557 (0.64), 7.561 (0.73), 7.565 (0.37), 7.572 (0.36), 7.575 (0.33), 8.715 (0.25).

Пример 289A

(-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноат *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (241 мг, 391 мкмоль, Пример 43A) в NMP (1.6 мл) добавили пирролидин-2,2,3,3,4,4,5,5-*D*8 (98 мкл, 1.17 ммоль), и смесь перемешивали 3 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (75 мл), и имеющееся твердое вещество отфильтровали и дважды промыли водой (соответственно 4 мл). После сушки в вакууме получили 225 мг (100% чистоты, 88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

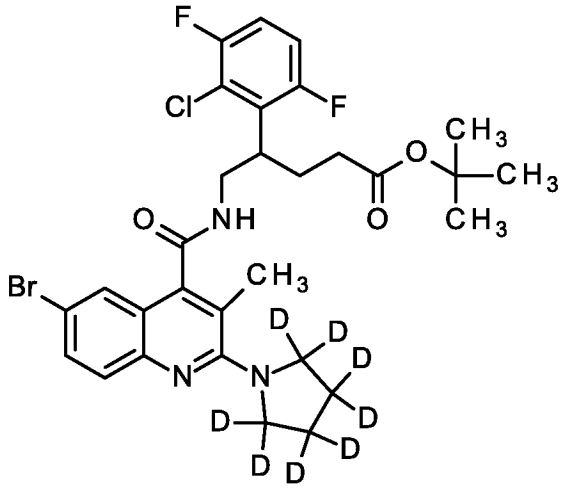
$[\alpha]_D^{20}$ = -13.7°, 589 нм, c = 0.43 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.24 мин; MS (ESIpos): m/z = 658/660 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.359 (16.00), 1.807 (0.21), 1.824 (0.20), 2.040 (0.26), 2.050 (0.33), 2.064 (1.21), 2.081 (0.31), 2.086 (0.25), 2.16 (0.14), 3.383 (0.24), 3.61 (0.13), 3.65 (0.13), 7.345 (0.25), 7.355 (0.33), 7.358 (0.41), 7.402 (0.47), 7.408 (0.47), 7.414 (0.49), 7.480 (0.71), 7.495 (0.99), 7.550 (0.40), 7.553 (0.33), 7.558 (0.60), 7.562 (0.71), 7.565 (0.38), 7.573 (0.35), 7.576 (0.33), 8.718 (0.24).

Пример 290A

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*



К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (241 мг, 400 мкмоль, Пример 48A) в NMP (1.6 мл) добавили пирролидин-2,2,3,3,4,4,5,5-*D*8 (100 мкл, 1.20 ммоль), и смесь перемешивали 20 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (100 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 80 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 32). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили две фракции: в виде фракции 1 получили 34 мг (100% чистоты) (+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановой кислоты (смотрите Пример 281, метод B). В виде фракции 2 получили 42 мг (93% чистоты, 15% теор. вых., смотрите раздел Аналитика) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 644/646 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.231 (0.25), 1.359 (16.00), 2.053 (0.22), 2.061 (0.26), 2.074 (0.26), 2.084 (0.19), 2.139 (0.80), 2.151 (1.21), 2.162 (0.89), 3.689 (0.28), 7.302 (0.28), 7.413 (0.24), 7.475 (1.03), 7.490 (1.40), 7.558 (0.72), 7.562 (0.66), 7.573 (0.51), 7.576 (0.48), 8.786 (0.36).

Пример 291A

трет-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (241 мг, 400 мкмоль, Пример 49A) в NMP (1.6 мл) добавили пирролидин-2,2,3,3,4,4,5,5-*D*8 (100 мкл, 1.20 ммоль), и смесь перемешивали 20 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (100 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 80 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 32). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили две фракции: в виде фракции 1 получили 55 мг (100% чистоты) описанной в Примере 282 (-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановой кислоты. В виде фракции 2 получили 24 мг (100% чистоты, 9% теор. вых., смотрите раздел Аналитика) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 644/646 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.231 (0.36), 1.359 (16.00), 1.962 (0.21), 2.054 (0.30), 2.063 (0.36), 2.075 (0.36), 2.086 (0.28), 2.097 (0.23), 2.141 (1.07), 2.152 (1.57), 3.692 (0.39), 3.751 (0.22), 7.301 (0.37), 7.412 (0.33), 7.476 (0.97), 7.491 (1.32), 7.558 (0.76), 7.573 (0.56), 8.786 (0.47).

Пример 292A

трет-бутил-(4R)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 79A (рацемат)]

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (2.30 г, 4.06 ммоль, Пример 276A) в NMP (34 мл) добавили пирролидин (1.0 мл, 12.18 ммоль), и смесь перемешивали 17 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь сконцентрировали, и остаток смешали с водой (100 мл) и этилацетатом (100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (75 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 (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 6:4, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.19 г (100% чистоты, 90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +6.3°, 589 нм, c = 0.45 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 600/602 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.175 (0.27), 1.367 (16.00), 1.794 (0.16), 1.814 (0.23), 1.870 (1.42), 1.988 (0.49), 2.034 (0.17), 2.044 (0.23), 2.051 (0.21), 2.072 (1.29), 2.083 (0.65), 2.100 (0.28), 2.107 (0.25), 2.158 (0.97), 3.567 (1.19), 3.657 (0.32), 7.248 (0.18), 7.266 (0.42), 7.285 (0.31), 7.349 (0.28), 7.368 (0.50), 7.386 (0.30), 7.432 (0.66), 7.434 (0.67), 7.452 (0.54), 7.454 (0.54), 7.467 (0.78), 7.473 (0.61), 7.490 (1.36), 7.544 (0.64), 7.550 (0.60), 7.567 (0.38), 7.572 (0.37), 8.657 (0.22), 8.671 (0.42), 8.685 (0.22).

Абсолютная конфигурация соединения была определена с помощью VCD-спектроскопии (ср. Kuppens et al. „Determination of absolute configuration via vibrational circular dichroism“, Drug Discovery Today: Technologies **2004**, *1*, 269-275; Stephens, P. J., „Vibrational circular dichroism spectroscopy: A new tool for the stereochemical characterization of chiral molecules“, Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery **2004**, 699-725).

Таким образом, указанное в заголовке соединение имеет R-конфигурацию.

Пример 293A

(-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (2.25 г, 3.97 ммоль, Пример 277A) в NMP (34 мл) добавили пирролидин (1.0 мл, 11.92 ммоль), и смесь перемешивали 17 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ смесь сконцентрировали, и остаток смешали сводой (100 мл) и этилацетатом (100 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную

фазу экстрагировали один раз этилацетатом (75 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 (50 г силикагеля Biotage Snap-Cartridge Ultra, циклогексан/этилацетат-градиент 93:7 → 6:4, Isolera One). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 2.14 г (98% чистоты, 88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -10.4°, 589 нм, c = 0.46 г/100 мл, метанол

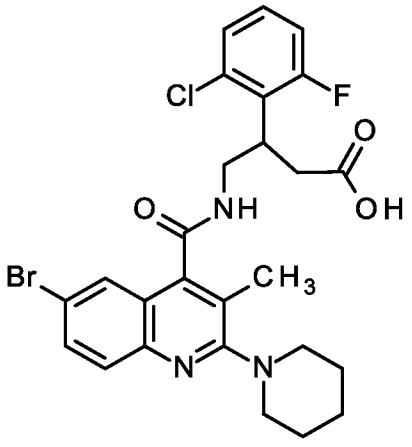
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 600/602 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.157 (0.18), 1.175 (0.36), 1.192 (0.18), 1.367 (16.00), 1.814 (0.20), 1.870 (1.24), 1.988 (0.67), 2.044 (0.20), 2.051 (0.18), 2.072 (1.15), 2.083 (0.57), 2.100 (0.24), 2.108 (0.22), 2.158 (0.85), 3.311 (8.02), 3.657 (0.27), 7.248 (0.16), 7.266 (0.37), 7.286 (0.27), 7.349 (0.25), 7.368 (0.45), 7.386 (0.27), 7.432 (0.64), 7.434 (0.64), 7.451 (0.53), 7.454 (0.52), 7.467 (0.78), 7.473 (0.55), 7.476 (0.54), 7.490 (1.36), 7.544 (0.64), 7.550 (0.59), 7.567 (0.37), 7.572 (0.36), 8.657 (0.20), 8.671 (0.38), 8.686 (0.19).

Примеры осуществления:

Пример 1

(+/-)-4-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутаноата (150 мг, 242 мкмоль, рацемат, Пример 53A) в дихлорметане (2.3 мл) добавили TFA (370 мкл, 4.8 ммоль), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 125 мг (98% чистоты, 90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 562/564 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.57), 0.008 (2.96), 0.146 (0.41), 1.611 (4.57), 1.676 (8.94), 2.072 (0.69), 2.150 (16.00), 2.327 (0.68), 2.366 (0.48), 2.670 (0.79), 2.709 (0.98), 2.774 (1.22), 2.796 (3.04), 2.812 (3.09), 2.835 (1.38), 2.851 (1.09), 3.153 (11.54), 3.711 (1.62), 3.816 (1.22), 4.070 (2.46), 4.089 (3.00), 4.106 (2.39), 7.176 (1.51), 7.186 (1.95), 7.200 (2.59), 7.208 (2.12), 7.227 (2.29), 7.303 (2.07), 7.315 (8.43), 7.323 (9.04), 7.341 (2.19), 7.362 (0.73), 7.481 (0.59), 7.637 (3.03), 7.659 (13.06), 7.669 (8.47), 7.673 (7.54), 7.691 (1.75), 7.695 (1.86), 8.799 (2.25), 8.815 (4.44), 8.829 (2.18).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.21 (s, 1H), 8.81 (t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.48 (br. s, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.82 (br. s, 1H), 3.71 (br. s, 1H), 3.19-3.12 (m, 4H), 2.89-2.62 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.74-1.52 (m, 6H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (100 мг) растворили в изопропаноле (2.5 мл) и посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе разделили на энатиомеры (смотрите Примеры 2 и 3) [колонка: Daicel Chiralpak ID, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 20 мл/мин; ввод проб: 0.06 мл; элюент: 30% изопропанола / 70% гептана; продолжительность действия 15 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (ацетонитрил/вода-градиент). Остаток снова лиофилизировали.

Пример 2

(-)-4-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 1 разделении энантиомеров получили 29 мг (ее-значение 99%) предварительно очищенного указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера. Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 9). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 13 мг (98% чистоты, 13% теор. вых.) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -16.9°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 562/564 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.61), -0.008 (16.00), 0.008 (13.21), 0.146 (1.69), 0.959 (0.44), 1.040 (0.73), 1.235 (2.64), 1.374 (0.95), 1.607 (3.23), 1.673 (6.17), 2.150 (9.39), 2.327 (2.50), 2.366 (2.57), 2.518 (10.06), 2.523 (8.00), 2.670 (3.23), 2.674 (2.50), 2.710 (3.38), 2.777 (1.25), 3.140 (7.93), 3.510 (1.54), 3.689 (1.03), 3.819 (0.81), 4.076 (1.39), 7.193 (1.47), 7.216 (1.17), 7.317 (5.06), 7.624 (1.91), 7.646 (8.22), 7.657 (5.28), 7.661 (4.70), 7.684 (1.25), 8.900 (0.73).

Пример 3

(+)-4-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 1 разделении энантиомеров получили 26 мг (ее-значение 96%) предварительно очищенного указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера. Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 9). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток адсорбировали в дихлорметане и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 12 мг (98% чистоты, 12% теор. вых.) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения.

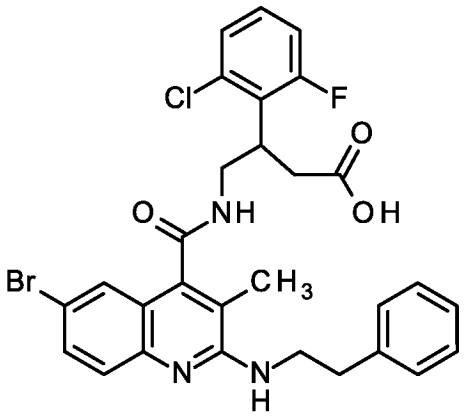
$[\alpha]_D^{20}$ = +15.6°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 562/564 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (1.51), -0.008 (16.00), 0.008 (12.20), 0.146 (1.58), 1.234 (2.73), 1.372 (1.87), 1.610 (1.72), 1.669 (3.23), 2.149 (5.60), 2.327 (3.01), 2.366 (2.65), 2.523 (10.48), 2.669 (3.23), 2.709 (3.30), 2.799 (1.00), 3.139 (4.23), 3.509 (0.93), 3.707 (0.86), 4.084 (0.86), 7.198 (1.08), 7.321 (3.01), 7.625 (1.22), 7.647 (4.74), 7.658 (3.09), 7.663 (2.58), 7.680 (1.00), 8.842 (0.57).

Пример 4

(+/-)-4-[({6-бром-3-метил-2-[(2-фенилэтил)амино]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутановая кислота *(рацемат)*



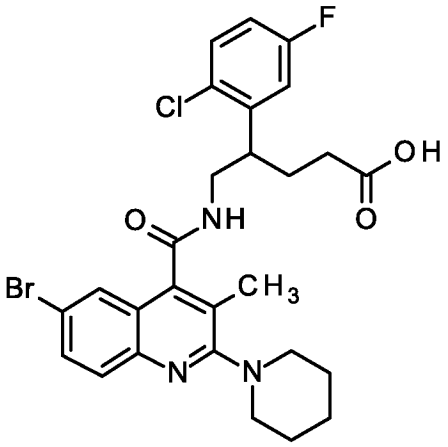
К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-4-[({6-бром-3-метил-2-[(2-фенилэтил)амино]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-3-(2-хлор-6-фторфенил)бутаноата (150 мг, 229 мкмоль, рацемат, Пример 54A) в дихлорметане (2.2 мл) добавили TFA (350 мкл, 4.6 ммоль), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 9). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 55 мг (98% чистоты, 39% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 598/600 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.23 (br. s, 1H), 8.88 (br. s, 1H), 8.02-7.06 (m, 11H), 4.07 (br. s, частично скрыт, 1H), 3.93-3.63 (m, частично скрыт, 4H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.88-2.68 (m, 2H), 2.11-1.83 (m, 3H).

Пример 5

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (90 мг, 98% чистоты, 139 мкмоль, рацемат, Пример 55A) в дихлорметане (990 мкл) добавили TFA (210 мкл, 2.8 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 9). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток смешали с этилацетатом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (соответственно 20 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 20 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 45 мг (98% чистоты, 55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.22 мин; MS (ESIpos): m/z = 576/578 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.235 (2.02), 1.605 (3.36), 1.670 (6.76), 1.768 (0.41), 1.782 (0.67), 1.804 (1.37), 1.824 (1.54), 1.835 (1.07), 1.865 (0.45), 1.899 (0.47), 2.020 (1.25), 2.041 (2.87), 2.068 (2.26), 2.080 (2.13), 2.090 (2.63), 2.101 (1.69), 2.128 (16.00), 2.160 (1.18), 2.176 (0.61), 2.689 (0.94), 2.731 (0.90), 2.890 (1.03), 3.132 (8.80), 3.585 (1.45), 3.689 (3.38), 7.124 (1.14), 7.144 (2.04), 7.159 (1.20), 7.165 (1.14), 7.385 (2.26), 7.392 (2.36), 7.410 (2.44), 7.417 (2.40), 7.484 (2.83), 7.497 (2.85), 7.506 (2.61),

7.519 (2.32), 7.622 (1.58), 7.644 (8.32), 7.651 (5.86), 7.655 (5.07), 7.674 (1.01), 7.678 (1.08), 8.719 (1.55), 8.734 (2.96), 8.747 (1.48).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.73 (t, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (br. s, 1H, частично скрыт), 7.40 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.78-3.51 (m, 3H), 3.13 (br. s, 4H), 2.20-1.96 (m, 6H), 1.91-1.75 (m, 1H), 1.72-1.52 (m, 6H).

Пример 6

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (230 мг, 98% чистоты, 356 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 56A) в дихлорметане (2.5 мл) добавили TFA (550 мкл, 7.1 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем снова прибавили TFA (270 мкл, 3.6 ммоль), и смесь перемешивали одну дополнительную ночь при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 165 мг (98% чистоты, ее-значение 99%, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -18.7°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.18 мин; MS (ESIpos): m/z = 576/578 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.97), 0.008 (1.54), 1.604 (2.79), 1.670 (5.48), 1.786 (0.53), 1.808 (1.09), 1.829 (1.31), 1.850 (0.77), 2.012 (0.76), 2.023 (1.05), 2.041 (1.18), 2.055 (2.69), 2.082 (2.31), 2.095 (2.27), 2.102 (2.81), 2.128 (16.00), 2.149 (2.04), 2.172 (0.75), 3.132 (7.19), 3.590 (1.09), 3.692 (2.69), 7.119 (0.93), 7.126 (1.05), 7.140 (1.72), 7.147 (1.83), 7.160 (1.06), 7.168 (1.05), 7.390 (2.22), 7.397 (2.22), 7.415 (2.32), 7.422 (2.27), 7.457 (0.69), 7.485 (3.00), 7.499 (2.98), 7.508 (2.75), 7.521 (2.53), 7.622 (1.66), 7.644 (8.81), 7.652 (5.93), 7.657 (5.03), 7.674 (1.03), 7.679 (1.13), 8.711 (1.34), 8.726 (2.72), 8.740 (1.29), 12.066 (0.66).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.07 (br. s, 1H), 8.73 (t, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (br. s, 1H, частично скрыт), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.74-

3.64 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 4H), 2.20-1.98 (m, 6H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.72-1.55 (m, 6H).

Пример 7

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (200 мг, 98% чистоты, 310 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 57A) в дихлорметане (2.2 мл) добавили TFA (480 мкл, 6.2 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем снова прибавили TFA (240 мкл, 3.1 ммоль), и смесь перемешивали одну дополнительную ночь при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 150 мг (98% чистоты, ее-значение 99%, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +17.4°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

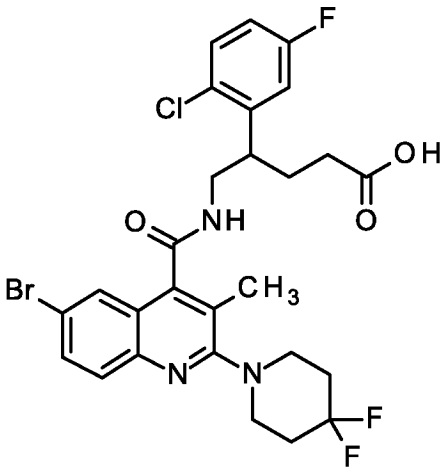
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.18 мин; MS (ESIpos): m/z = 576/578 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.88), 0.008 (1.49), 1.605 (2.71), 1.670 (5.29), 1.786 (0.50), 1.809 (1.07), 1.830 (1.30), 1.850 (0.76), 2.011 (0.75), 2.024 (0.98), 2.042 (1.13), 2.056 (2.63), 2.083 (2.20), 2.097 (2.19), 2.103 (2.78), 2.128 (16.00), 2.150 (2.00), 2.173 (0.74), 3.134 (6.98), 3.591 (1.11), 3.692 (2.69), 7.119 (0.86), 7.127 (1.00), 7.141 (1.66), 7.147 (1.80), 7.161 (1.03), 7.168 (1.04), 7.390 (2.13), 7.398 (2.20), 7.416 (2.28), 7.423 (2.26), 7.486 (2.99), 7.499 (2.96), 7.508 (2.77), 7.521 (2.58), 7.624 (1.61), 7.646 (8.66), 7.654 (5.91), 7.658 (5.11), 7.676 (1.01), 7.681 (1.11), 8.712 (1.32), 8.727 (2.75), 8.741 (1.30).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.06 (br. s, 1H), 8.73 (t, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (br. s, 1H, частично скрыт), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 4H), 2.21-1.98 (m, 6H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.72-1.52 (m, 6H).

Пример 8

(+/-)-5-({[6-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (19 мг, 72% чистоты, 20.4 мкмоль, рацемат, Пример 58A) в дихлорметане (140 мкл) добавили TFA (32 мкл, 410 мкмоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем снова прибавили TFA (32 мкл, 410 мкмоль), и смесь перемешивали одну дополнительную ночь при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 10). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 8 мг (98% чистоты, 61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

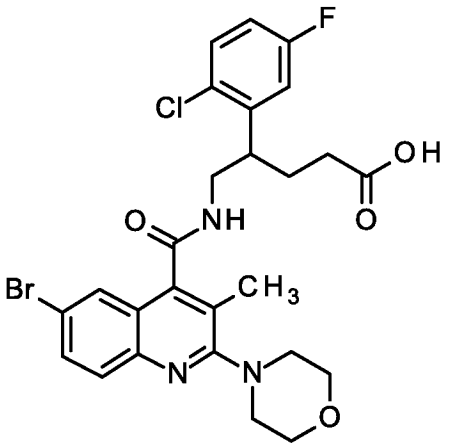
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 612/614 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.242 (0.50), 1.789 (0.50), 1.811 (1.11), 1.832 (1.34), 1.854 (0.80), 2.012 (0.86), 2.025 (1.09), 2.044 (1.23), 2.058 (2.67), 2.085 (2.29), 2.105 (3.75), 2.119 (3.73), 2.134 (4.47), 2.167 (16.00), 3.302 (5.23), 3.315 (7.55), 3.598 (1.20), 3.702 (2.68), 4.410 (1.45), 6.962 (0.45), 7.090 (0.51), 7.121 (0.84), 7.128 (0.99), 7.148 (1.77), 7.163 (1.04), 7.169 (1.00), 7.218 (0.48), 7.398 (2.06), 7.405 (2.18), 7.423 (2.18), 7.430 (2.11), 7.486 (2.77), 7.499 (2.87), 7.508 (2.68), 7.521 (2.39), 7.661 (1.50), 7.684 (7.74), 7.691 (5.10), 7.696 (4.49), 7.714 (0.99), 7.718 (1.05), 8.736 (1.40), 8.750 (2.79), 8.764 (1.38).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.75 (t, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (br. s, 1H, скрытый), 7.41 (dd, 1H), 7.15 (td, 1H), 3.70 (br. s, 2H), 3.60 (br. s, 1H), 3.38-3.24 (m, 4H), 2.24-1.97 (m, 10H), 1.89-1.74 (m, 1H).

Пример 9

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(морфолин-4-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(морфолин-4-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (55 мг, 98% чистоты, 84.9 мкмоль, рацемат, Пример 59A) в дихлорметане (600 мкл) добавили TFA (130 мкл, 1.7 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 9). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток смешали с этилацетатом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (соответственно 20 мл) и встряхнули. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 20 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 37 мг (98% чистоты, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.89 мин; MS (ESIpos): m/z = 578/580 $[M+H]^+$

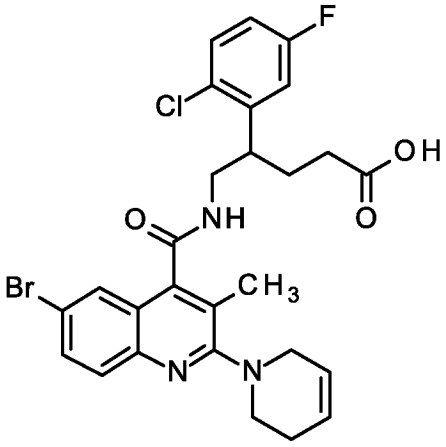
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.061 (0.65), 0.854 (0.64), 1.175 (0.42), 1.235 (4.42), 1.769 (0.44), 1.783 (0.75), 1.805 (1.56), 1.826 (1.77), 1.837 (1.11), 1.847 (0.98), 1.866 (0.49), 1.988 (0.93), 2.005 (1.13), 2.019 (1.47), 2.045 (3.35), 2.072 (2.85), 2.084

(2.55), 2.093 (3.17), 2.105 (1.88), 2.123 (3.22), 2.151 (16.00), 2.690 (0.60), 2.890 (0.46), 3.175 (11.00), 3.184 (8.56), 3.510 (0.50), 3.586 (1.72), 3.696 (3.93), 3.755 (9.55), 3.766 (12.93), 3.777 (8.58), 7.119 (1.16), 7.125 (1.35), 7.140 (2.19), 7.146 (2.28), 7.160 (1.31), 7.167 (1.25), 7.390 (2.73), 7.397 (2.79), 7.415 (2.82), 7.423 (2.73), 7.485 (3.89), 7.499 (3.92), 7.507 (3.56), 7.521 (3.08), 7.659 (1.54), 7.682 (12.34), 7.688 (7.12), 7.706 (0.79), 7.711 (0.94), 8.743 (1.86), 8.757 (3.48), 8.771 (1.67).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.03 (br. s, 1H), 8.76 (t, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (br. s, 1H, скрытый), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.82-3.64 (m, 6H), 3.59 (br. s, 1H), 3.20-3.12 (m, 4H), 2.21-1.95 (m, 6H), 1.88-1.75 (m, 1H).

Пример 10

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (50 мг, 79.2 мкмоль, рацемат, Пример 60A) в дихлорметане (580 мкл) добавили TFA (61 мкл, 790 мкмоль), и смесь перемешивали 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 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 25 мг (98% чистоты, 53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 574/576 $[M+H]^+$

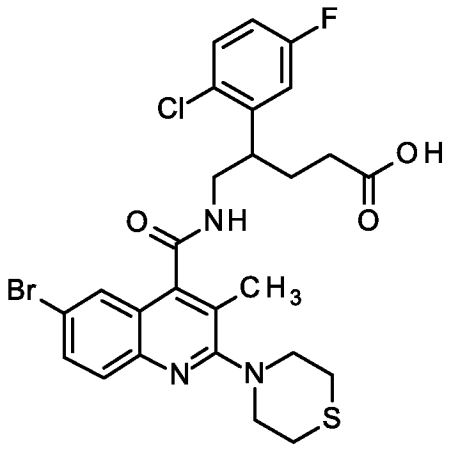
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.369 (0.42), 1.787 (0.60), 1.809 (1.26), 1.829 (1.41), 1.841 (0.94), 1.870 (0.43), 1.989 (0.41), 2.010 (0.86), 2.027 (1.19), 2.046 (2.98),

2.073 (2.55), 2.085 (2.25), 2.093 (2.89), 2.106 (1.49), 2.124 (2.93), 2.141 (16.00), 2.163 (1.30), 2.180 (0.59), 2.304 (2.87), 3.275 (3.32), 3.309 (3.34), 3.590 (1.31), 3.795 (5.16), 5.817 (0.94), 5.843 (3.17), 5.863 (2.80), 5.889 (0.85), 7.117 (0.97), 7.124 (1.11), 7.139 (1.80), 7.145 (1.90), 7.159 (1.09), 7.166 (1.06), 7.390 (2.34), 7.398 (2.37), 7.416 (2.44), 7.423 (2.38), 7.484 (3.06), 7.497 (3.07), 7.506 (2.86), 7.519 (2.63), 7.617 (2.21), 7.639 (8.00), 7.653 (5.10), 7.658 (4.43), 7.675 (1.38), 7.680 (1.36), 8.731 (1.43), 8.745 (2.71), 8.759 (1.30).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.15 (br. s, 1H), 8.75 (t, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (br. s, 1H, частично скрыт), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 5.92-5.79 (m, 2H), 3.80 (br. s, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.59 (br. s, 1H), 3.35-3.22 (скрытый, 2H), 2.30 (br. s, 2H), 2.22-1.96 (m, 6H), 1.90-1.73 (m, 1H).

Пример 11

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(тиоморфолин-4-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(тиоморфолин-4-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (55 мг, 84.5 мкмоль, рацемат, Пример 61A) в дихлорметане (620 мкл) добавили TFA (65 мкл, 840 мкмоль), и смесь перемешивали 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 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 41 мг (98% чистоты, 80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

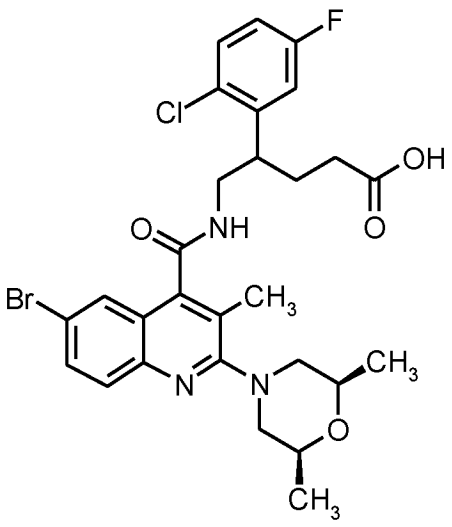
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 594/596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.05), 0.008 (0.98), 1.788 (0.49), 1.810 (1.08), 1.820 (0.71), 1.831 (1.32), 1.852 (0.79), 2.011 (0.78), 2.024 (1.04), 2.042 (1.18), 2.056 (2.70), 2.074 (0.77), 2.083 (2.28), 2.097 (2.36), 2.103 (2.82), 2.131 (16.00), 2.149 (2.40), 2.172 (0.86), 2.189 (0.44), 2.523 (0.52), 2.775 (6.19), 2.787 (7.27), 2.798 (6.78), 3.413 (6.57), 3.419 (6.69), 3.426 (7.12), 3.436 (6.16), 3.590 (1.20), 3.695 (2.52), 7.120 (0.86), 7.127 (1.01), 7.141 (1.67), 7.147 (1.76), 7.161 (1.04), 7.169 (1.00), 7.393 (2.19), 7.401 (2.24), 7.418 (2.29), 7.426 (2.20), 7.485 (3.17), 7.499 (3.20), 7.507 (2.93), 7.521 (2.65), 7.656 (1.27), 7.678 (9.12), 7.683 (6.85), 7.687 (5.30), 7.705 (0.85), 7.709 (0.91), 8.720 (1.43), 8.734 (2.85), 8.748 (1.36), 12.055 (0.73).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.06 (br. s, 1H), 8.73 (t, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (br. s, 1H, частично скрыт), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.69 (br. s, 2H), 3.59 (br. s, 1H), 3.46-3.39 (m, 4H), 2.83-2.75 (m, 4H), 2.21-1.97 (m, 6H), 1.89-1.75 (m, 1H).

Пример 12

(+/-)-5-[({6-бром-2-[*цис*-2,6-диметилморфолин-4-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[*цис*-2,6-диметилморфолин-4-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (70 мг, 106 мкмоль, рацемат, Пример 62A) в дихлорметане (780 мкл) добавили TFA (81 мкл, 1.1 ммоль), и смесь перемешивали 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

6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 47 мг (98% чистоты, 71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

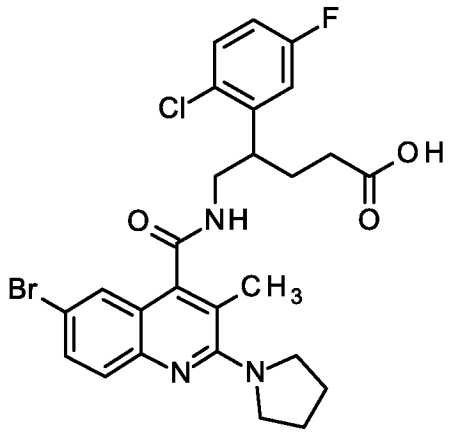
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 606/608 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.134 (16.00), 1.149 (15.70), 1.793 (0.43), 1.814 (0.86), 1.835 (1.00), 1.856 (0.57), 2.013 (0.68), 2.026 (0.87), 2.045 (1.01), 2.057 (2.01), 2.084 (1.82), 2.098 (1.82), 2.104 (2.14), 2.119 (1.55), 2.132 (2.14), 2.157 (11.42), 2.190 (0.41), 2.469 (1.68), 3.431 (2.87), 3.462 (2.59), 3.589 (0.93), 3.693 (1.77), 3.756 (1.66), 3.776 (2.04), 7.120 (0.71), 7.127 (0.80), 7.142 (1.27), 7.148 (1.30), 7.162 (0.75), 7.169 (0.70), 7.391 (1.65), 7.398 (1.65), 7.416 (1.69), 7.423 (1.58), 7.486 (2.10), 7.499 (2.07), 7.508 (1.83), 7.521 (1.63), 7.655 (0.55), 7.676 (9.58), 8.710 (1.15), 8.725 (2.08), 8.739 (0.98), 12.063 (4.18).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.06 (s, 1H), 8.72 (t, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.47 (br. s, 1H, частично скрыт), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.84-3.53 (m, 5H), 3.45 (br. d, 2H), 2.53-2.45 (скрытый, 2H), 2.21-1.97 (m, 6H), 1.91-1.75 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

Пример 13

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (63 мг, 102 мкмоль, рацемат, Пример 63A) в дихлорметане (750 мкл) добавили TFA (78 мкл, 1.0 ммоль), и смесь перемешивали два дня при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в

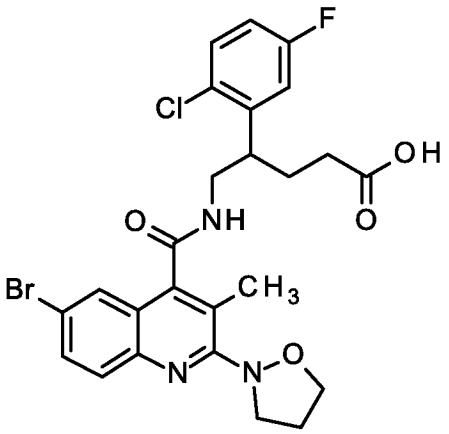
ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 36 мг (98% чистоты, 62% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.77 мин; MS (ESIpos): m/z = 562/564 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.06 (br. s, 1H), 8.68 (t, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.35 (br. s, частично скрыт), 7.14 (td, 1H), 3.68 (br. s, 2H), 3.57 (br. s, 5H), 2.26-1.97 (m, 6H), 1.94-1.74 (m, 5H).

Пример 14

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(1,2-оксазолидин-2-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(1,2-оксазолидин-2-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (35 мг, 56.4 мкмоль, рацемат, Пример 64A) в дихлорметане (410 мкл) добавили TFA (43 мкл, 560 мкмоль), и смесь перемешивали 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 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 24 мг (95% чистоты, 72% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 564/566 $[M+H]^+$

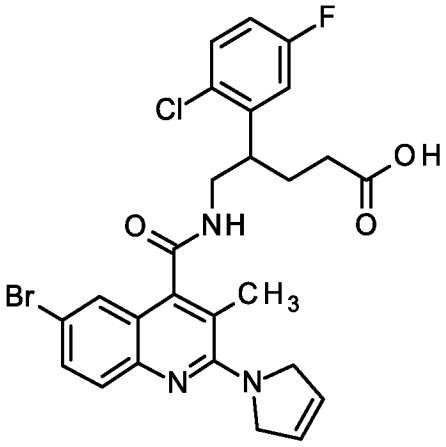
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.04), 0.008 (0.83), 1.134 (1.33), 1.150 (1.34), 1.788 (0.58), 1.810 (1.36), 1.820 (0.87), 1.831 (1.64), 1.853 (1.06), 1.873 (0.44), 1.989 (0.45), 2.010 (0.97), 2.023 (1.32), 2.041 (1.43), 2.057 (3.36), 2.073 (2.58), 2.085 (2.55), 2.098 (2.36), 2.106 (2.63), 2.120 (1.78), 2.134 (2.29), 2.138 (2.23), 2.156 (2.79),

2.179 (1.33), 2.209 (10.75), 2.242 (4.23), 2.260 (5.79), 2.278 (4.24), 2.296 (1.31), 2.523 (0.63), 3.432 (0.53), 3.463 (0.64), 3.658 (0.84), 3.693 (2.87), 3.706 (3.75), 3.777 (2.81), 3.825 (4.26), 3.844 (7.14), 3.862 (3.86), 7.121 (0.95), 7.128 (1.11), 7.142 (1.89), 7.149 (1.96), 7.163 (1.16), 7.170 (1.12), 7.394 (2.57), 7.401 (2.60), 7.419 (2.65), 7.426 (2.51), 7.489 (3.30), 7.502 (3.52), 7.511 (3.35), 7.525 (3.11), 7.677 (0.86), 7.712 (0.64), 7.733 (16.00), 7.759 (0.50), 8.775 (1.61), 8.790 (3.19), 8.804 (1.53).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.79 (t, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.46 (br. s, 1H, скрытый), 7.41 (dd, 1H), 7.15 (td, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.78 (br. s, 2H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 2.32-1.95 (m, 8H), 1.90-1.74 (m, 1H).

Пример 15

(+/-)-5-({[6-бром-2-(2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (32 мг, 51.9 мкмоль, рацемат, Пример 65A) в дихлорметане (380 мкл) добавили TFA (40 мкл, 520 мкмоль), и смесь перемешивали 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 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 20 мг (90% чистоты, 61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

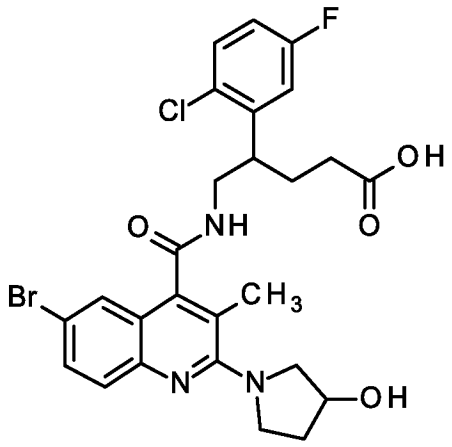
LC-MS (Метод 2): R_t = 0.87 мин; MS (ESIpos): m/z = 560/562 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.773 (0.50), 1.787 (0.88), 1.808 (1.83), 1.819 (1.42), 1.829 (2.14), 1.840 (1.55), 1.851 (1.30), 1.870 (0.65), 2.026 (1.76), 2.048 (4.09), 2.075 (3.34), 2.087 (3.15), 2.097 (3.64), 2.108 (2.21), 2.128 (2.86), 2.145 (2.35), 2.169 (1.45), 2.188 (2.40), 2.247 (7.74), 2.324 (0.57), 3.586 (1.76), 3.677 (2.88), 4.527 (3.34), 5.964 (16.00), 6.305 (1.64), 6.311 (2.40), 6.316 (1.56), 7.141 (2.44), 7.256 (1.95), 7.262 (2.79), 7.267 (1.88), 7.384 (3.11), 7.391 (3.20), 7.409 (3.34), 7.416 (3.32), 7.439 (0.90), 7.446 (0.82), 7.474 (5.90), 7.479 (3.94), 7.496 (10.52), 7.501 (4.70), 7.515 (3.18), 7.525 (0.90), 7.553 (4.95), 7.558 (4.50), 7.575 (2.94), 7.580 (2.80), 7.880 (3.13), 8.688 (1.91), 8.702 (3.51), 8.716 (1.74), 8.886 (0.68).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.09 (br. s, 1H), 8.70 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.46 (breit, скрытый, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.53 (br. s, 4H), 3.78-3.53 (m, 3H), 2.29-1.97 (m, 6H), 1.88-1.72 (m, 1H).

Пример 16

5-[({6-бром-2-[3-гидроксипирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-гидроксипирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (60 мг, 94.5 мкмоль, с*месь диастереоизомеров*, Пример 66A) в дихлорметане (690 мкл) добавили TFA (73 мкл, 940 мкмоль), и смесь перемешивали 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 6). Объединенные целевые фракции

сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 50 мг (98% чистоты, 90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

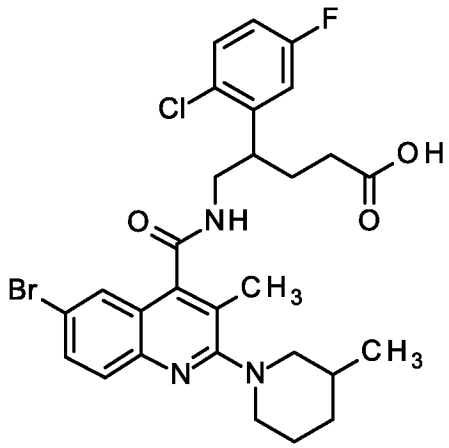
LC-MS (Метод 2): R_t = 0.69 мин; MS (ESIpos): m/z = 578/580 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.27), 0.008 (1.10), 1.772 (0.54), 1.786 (0.97), 1.808 (2.80), 1.830 (3.88), 1.850 (3.12), 1.920 (1.78), 1.938 (1.54), 1.988 (0.75), 2.023 (1.72), 2.040 (1.99), 2.053 (4.47), 2.081 (3.66), 2.094 (3.39), 2.102 (4.12), 2.115 (3.02), 2.147 (16.00), 2.171 (1.97), 2.189 (1.08), 2.327 (0.57), 2.523 (1.83), 2.669 (0.59), 2.710 (0.40), 3.356 (2.29), 3.569 (2.21), 3.667 (3.45), 3.678 (3.50), 3.782 (2.75), 4.331 (3.12), 4.898 (3.56), 4.905 (5.60), 4.912 (3.39), 7.130 (2.10), 7.138 (2.24), 7.149 (2.13), 7.262 (0.51), 7.381 (2.88), 7.388 (3.99), 7.406 (2.94), 7.414 (3.80), 7.466 (5.93), 7.480 (3.91), 7.488 (11.07), 7.500 (3.34), 7.514 (3.02), 7.544 (5.14), 7.566 (2.99), 8.699 (3.26), 12.057 (4.53).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.06 (br. s, 1H), 8.70 (br. t, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.40 (br. dt, 1H), 7.34 (br. s, teiweise скрытый, 1H), 7.19-7.09 (m, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.33 (br. s, 1H), 3.88-3.47 (m, 7H), 2.19-1.78 (m, 9H).

Пример 17

5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (75 мг, 116 мкмоль, с*месь диастереоизомеров*, Пример 67A) в дихлорметане (850 мкл) добавили TFA (89 мкл, 1.2 ммоль), и смесь перемешивали 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 12). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток смешали с этилацетатом и насыщенным водным 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 57 мг (98% чистоты, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

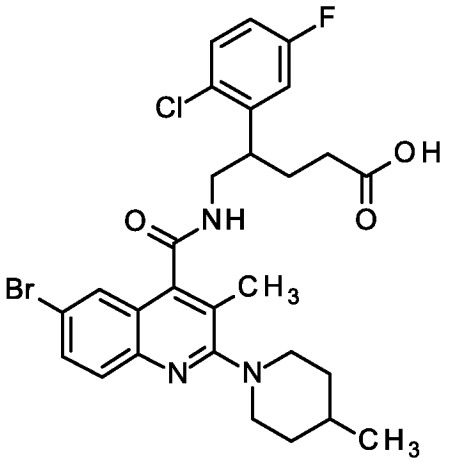
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.34 мин; MS (ESIpos): m/z = 590/592 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.022 (0.66), -0.008 (1.50), 0.008 (1.14), 0.920 (8.53), 0.936 (8.61), 0.963 (0.41), 1.077 (0.96), 1.099 (1.00), 1.127 (0.40), 1.233 (1.61), 1.627 (0.77), 1.650 (0.89), 1.729 (1.77), 1.767 (1.86), 1.783 (2.28), 1.791 (2.42), 1.801 (2.33), 1.823 (2.39), 2.001 (0.74), 2.015 (1.13), 2.034 (2.73), 2.048 (0.97), 2.060 (2.13), 2.072 (1.97), 2.083 (2.19), 2.093 (1.23), 2.115 (2.53), 2.131 (16.00), 2.153 (1.13), 2.169 (0.45), 2.417 (0.53), 2.458 (0.99), 2.523 (0.79), 2.670 (0.67), 2.696 (0.88), 2.710 (1.15), 3.432 (1.94), 3.459 (2.87), 3.487 (1.47), 3.579 (1.20), 3.686 (2.45), 7.116 (0.84), 7.123 (0.97), 7.137 (1.62), 7.144 (1.72), 7.158 (0.99), 7.165 (0.98), 7.381 (2.07), 7.389 (2.10), 7.407 (2.19), 7.414 (2.11), 7.456 (0.62), 7.482 (2.69), 7.495 (2.67), 7.504 (2.47), 7.517 (2.35), 7.624 (0.93), 7.647 (9.27), 7.654 (5.14), 7.672 (0.63), 7.676 (0.73), 8.719 (1.20), 8.733 (2.27), 8.746 (1.13).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.26 (br. s, 1H), 8.73 (t, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (br. s, частично скрыт, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.76-3.40 (m, 5H), 2.80-2.61 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 1H), 2.20-1.95 (m, 6H), 1.88-1.55 (m, 5H), 1.17-1.01 (m, 1H), 0.93 (d, 3H).

Пример 18

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (70 мг, 108 мкмоль, рацемат, Пример 68A) в дихлорметане (790 мкл) добавили TFA (83 мкл, 1.1 ммоль), и смесь перемешивали 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 12). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток смешали с этилацетатом и насыщенным водным 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 35 мг (98% чистоты, 53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.33 мин; MS (ESIpos): m/z = 590/592 $[M+H]^+$

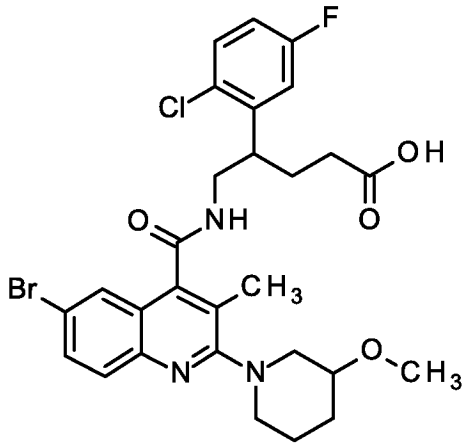
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.964 (10.37), 0.980 (10.93), 1.233 (0.56), 1.256 (0.68), 1.286 (1.96), 1.315 (2.22), 1.345 (0.95), 1.552 (0.89), 1.562 (1.05), 1.578 (0.95), 1.588 (0.80), 1.718 (2.85), 1.746 (2.59), 1.780 (0.68), 1.802 (1.29), 1.821 (1.41), 1.833 (0.90), 1.844 (0.79), 1.863 (0.41), 2.001 (0.79), 2.017 (1.16), 2.036 (3.01), 2.063 (2.22), 2.075 (2.05), 2.086 (2.34), 2.097 (1.62), 2.119 (16.00), 2.156 (0.97), 2.173 (0.46), 2.730 (1.03), 2.759 (2.00), 2.774 (2.10), 2.802 (1.10), 3.302 (2.59), 3.314 (2.67), 3.508 (3.25), 3.540 (3.16), 3.580 (1.37), 3.688 (2.97), 7.116 (0.92), 7.123 (1.05), 7.137 (1.77), 7.144 (1.90), 7.157 (1.08), 7.165 (1.08), 7.383 (2.21), 7.390 (2.26), 7.408 (2.34), 7.415 (2.30), 7.457 (0.72), 7.482 (2.87), 7.495 (2.84), 7.504 (2.61), 7.517 (2.39), 7.617 (1.88),

7.639 (8.36), 7.648 (5.27), 7.653 (4.59), 7.671 (1.10), 7.676 (1.17), 8.719 (1.41), 8.734 (2.79), 8.748 (1.35).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.16 (br. s, 1H), 8.73 (t, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (br. s, частично скрыт, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.74-3.48 (m, 5H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.19-1.96 (m, 6H), 1.88-1.67 (m, 3H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.38-1.19 (m, 2H), 0.97 (d, 3H).

Пример 19

5-[({6-бром-2-[3-метоксипиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-метоксипиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (65 мг, 98.0 мкмоль, *смесь диастереоизомеров*, Пример 69A) в дихлорметане (720 мкл) добавили TFA (76 мкл, 980 мкмоль), и смесь перемешивали 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 12). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток смешали с этилацетатом и насыщенным водным 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 35 мг (98% чистоты, 57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

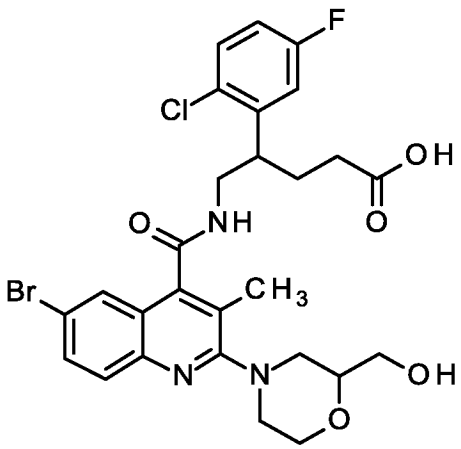
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 606/608 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.400 (0.45), 1.806 (0.89), 1.817 (0.65), 1.828 (0.90), 2.020 (0.80), 2.048 (1.24), 2.076 (0.89), 2.089 (0.77), 2.097 (1.04), 2.131 (6.49), 2.732 (0.44), 2.845 (0.41), 2.861 (0.42), 3.301 (16.00), 3.313 (7.33), 3.425 (0.66), 3.434 (0.65), 3.588 (1.07), 3.616 (0.82), 3.694 (1.18), 7.123 (0.42), 7.138 (0.70), 7.144 (0.75), 7.158 (0.43), 7.165 (0.42), 7.390 (0.84), 7.398 (0.87), 7.416 (0.89), 7.423 (0.87), 7.481 (1.16), 7.495 (1.15), 7.503 (1.03), 7.517 (0.93), 7.633 (0.58), 7.656 (3.28), 7.662 (2.19), 7.667 (1.89), 8.714 (0.52), 8.727 (1.00), 8.741 (0.50).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.09 (br. s, 1H), 8.73 (t, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (br. s, частично скрыт, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.30 (s, частично скрыт, 3H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.18-1.96 (m, 7H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 1H), 1.46-1.32 (m, 1H).

Пример 20

5-[({6-бром-2-[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (35 мг, 52.6 мкмоль, смесь *диастереоизомеров*, Пример 70A) в дихлорметане (390 мкл) добавили TFA (41 мкл, 530 мкмоль), и смесь перемешивали 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 12). Объединенные целевые фракции

сконцентрировали, и остаток смешали с этилацетатом и насыщенным водным 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 26 мг (98% чистоты, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

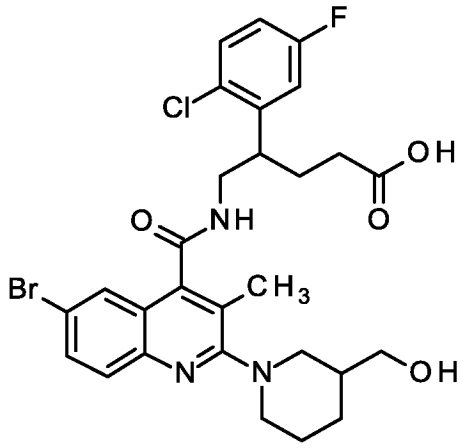
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.67 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.788 (0.65), 1.810 (1.36), 1.831 (1.64), 1.852 (0.96), 1.871 (0.44), 1.991 (0.46), 2.011 (0.97), 2.024 (1.28), 2.042 (1.48), 2.055 (3.21), 2.082 (2.67), 2.095 (2.49), 2.102 (3.16), 2.116 (1.97), 2.131 (3.02), 2.157 (16.00), 2.189 (0.75), 2.643 (0.63), 2.670 (1.36), 2.691 (1.24), 2.710 (0.74), 2.717 (0.78), 2.891 (1.17), 2.921 (0.67), 3.385 (3.18), 3.415 (3.71), 3.428 (2.50), 3.490 (2.32), 3.502 (3.16), 3.517 (3.57), 3.529 (2.32), 3.551 (2.26), 3.605 (2.21), 3.619 (2.39), 3.644 (1.89), 3.659 (1.32), 3.688 (3.34), 3.710 (4.45), 3.739 (1.84), 3.909 (2.58), 3.936 (2.02), 4.762 (0.56), 7.120 (1.03), 7.126 (1.19), 7.141 (2.03), 7.147 (2.14), 7.161 (1.24), 7.168 (1.20), 7.394 (2.43), 7.401 (2.44), 7.419 (2.54), 7.426 (2.41), 7.486 (3.59), 7.499 (3.61), 7.508 (3.33), 7.521 (2.98), 7.661 (0.94), 7.683 (14.87), 7.706 (0.58), 7.710 (0.70), 8.743 (1.59), 8.756 (2.91), 8.770 (1.45).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.07 (br. s, 1H), 8.76 (t, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.47 (br. s, частично скрыт, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.14 (td, 1H), 4.76 (br. s, 1H), 3.92 (br. d, 1H), 3.78-3.36 (m, 9H), 2.97-2.80 (m, 1H), 2.77-2.60 (m, 1H), 2.21-1.95 (m, 6H), 1.90-1.71 (m, 1H).

Пример 21

5-[({6-бром-2-[3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-5-фторфенил)пентаноата (63 мг, 95.0 мкмоль, *смесь диастереоизомеров*, Пример 71A) в дихлорметане (700 мкл) добавили TFA (73 мкл, 950 мкмоль), и смесь перемешивали 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 12). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 20 мг (98% чистоты, 34% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

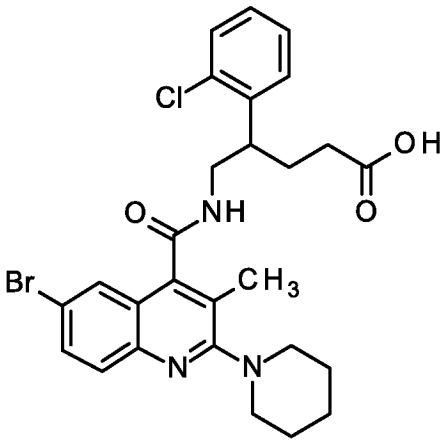
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.80 мин; MS (ESIpos): m/z = 606/608 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.089 (0.50), 1.117 (1.29), 1.140 (1.38), 1.622 (1.10), 1.648 (1.20), 1.676 (0.84), 1.746 (5.89), 1.773 (5.29), 1.812 (1.66), 1.833 (1.70), 1.857 (2.04), 1.871 (1.27), 1.885 (1.70), 1.904 (1.40), 1.917 (1.31), 1.924 (1.32), 1.959 (0.47), 2.151 (16.00), 2.566 (0.62), 2.723 (1.19), 2.747 (1.22), 2.776 (0.57), 3.336 (11.62), 3.450 (2.50), 3.481 (3.01), 7.083 (1.12), 7.090 (1.27), 7.105 (2.10), 7.111 (2.23), 7.125 (1.26), 7.132 (1.23), 7.298 (2.44), 7.305 (2.40), 7.323 (2.44), 7.330 (2.25), 7.458 (3.55), 7.471 (3.44), 7.479 (3.00), 7.493 (2.57), 7.621 (1.06), 7.643 (11.76), 7.672 (0.74), 8.997 (1.74).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.00 (br. s, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.43 (br. s, частично скрыт, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.11 (td, 1H), 4.63 (br. s, 1H), 3.74-3.18 (m, частично скрыт, 8H), 2.82-2.62 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.99-1.55 (m, 8H), 1.21-1.04 (m, 1H).

Пример 22

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (100 мг, 163 мкмоль, рацемат, Пример 72A) в дихлорметане (2.9 мл) добавили TFA (130 мкл, 1.6 ммоль), и смесь перемешивали 66 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали. Остаток несколько раз адсорбировали в дихлорметане и повторно сконцентрировали и затем высушили в вакууме. Получили 62 мг (100% чистоты, 68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.18 мин; MS (ESIpos): m/z = 558/560 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.58), -0.008 (7.08), 0.008 (4.63), 0.146 (0.60), 1.235 (0.47), 1.370 (2.53), 1.605 (4.27), 1.670 (8.18), 1.793 (0.89), 1.811 (1.74), 1.834 (2.19), 1.857 (1.16), 2.045 (4.22), 2.081 (5.18), 2.089 (5.36), 2.103 (3.13), 2.130 (16.00), 2.159 (1.61), 2.327 (0.92), 2.366 (0.92), 2.518 (4.78), 2.523 (4.22), 2.669 (1.05), 2.710 (0.87), 3.119 (8.34), 3.132 (10.53), 3.591 (1.94), 3.674 (3.53), 5.754 (4.60), 7.257 (1.83), 7.275 (3.80), 7.291 (2.79), 7.295 (2.66), 7.356 (2.55), 7.373 (4.60), 7.391 (2.66), 7.441 (6.50), 7.444 (6.06), 7.461 (5.90), 7.464 (5.52), 7.479 (5.92), 7.482 (5.83), 7.498 (4.36), 7.622 (2.73), 7.643 (12.72), 7.651 (9.12), 7.656 (7.69), 7.673 (1.72), 7.678 (1.77), 8.707 (2.17), 8.722 (4.09), 8.736 (1.92), 12.039 (6.06).

Пример 23

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (70 мг, 114 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 73A) в дихлорметане (2.0 мл) добавили TFA (88 мкл, 1.1 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 48 мг (98% чистоты, ее-значение 99%, 73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -17.0°, 589 нм, c = 0.27 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 558/560 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.060 (0.99), -0.008 (2.24), 0.008 (1.64), 0.084 (0.74), 1.607 (4.12), 1.672 (7.98), 1.782 (0.53), 1.793 (0.79), 1.812 (1.62), 1.835 (2.14), 1.858 (1.17), 2.014 (0.51), 2.035 (1.18), 2.046 (4.07), 2.073 (4.15), 2.082 (4.75), 2.089 (5.01), 2.103 (2.60), 2.132 (16.00), 2.159 (1.48), 2.327 (0.44), 2.366 (0.43), 2.523 (1.22), 2.670 (0.41), 3.143 (10.38), 3.595 (3.12), 3.620 (2.84), 3.676 (7.44), 3.690 (7.13), 7.257 (1.62), 7.275 (3.74), 7.292 (2.72), 7.295 (2.61), 7.356 (2.25), 7.374 (4.12), 7.392 (2.14), 7.441 (5.77), 7.444 (5.50), 7.461 (5.08), 7.464 (4.86), 7.480 (5.49), 7.482 (5.54), 7.499 (4.21), 7.630 (2.09), 7.652 (11.83), 7.658 (8.30), 7.663 (7.08), 7.680 (1.37), 7.685 (1.52), 8.712 (2.04), 8.726 (4.16), 8.740 (2.01).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.02 (br. s, 1H), 8.73 (t, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.54-7.42 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 3.95-3.45 (m, 3H, частично скрыт), 3.19-3.08 (m, 4H), 2.20-2.01 (m, 6H), 1.95-1.73 (m, 1H), 1.72-1.49 (m, 6H).

Пример 24

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (70 мг, 114 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 74A) в дихлорметане (2.0 мл) добавили TFA (88 мкл, 1.1 ммоль), и смесь

перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 43 мг (98% чистоты, ее-значение 96%, 66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +8.1°, 589 нм, c = 0.26 г/100 мл, метанол

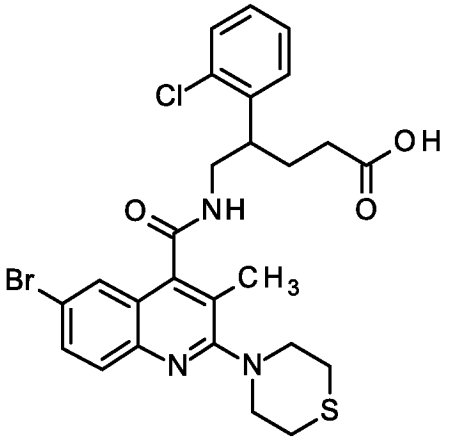
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 558/560 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.47), -0.008 (3.94), 0.008 (4.07), 0.146 (0.50), 1.606 (3.77), 1.671 (7.49), 1.793 (0.66), 1.810 (1.47), 1.834 (2.05), 1.857 (1.10), 2.024 (0.78), 2.044 (3.30), 2.077 (4.23), 2.086 (4.55), 2.094 (2.58), 2.131 (16.00), 2.155 (1.53), 2.327 (0.52), 2.366 (0.40), 2.523 (1.73), 2.670 (0.61), 2.710 (0.46), 3.133 (9.79), 3.591 (1.72), 3.674 (3.17), 3.687 (2.47), 7.256 (1.53), 7.274 (3.55), 7.291 (2.47), 7.294 (2.51), 7.355 (2.17), 7.374 (3.95), 7.392 (2.04), 7.441 (5.56), 7.444 (5.59), 7.461 (4.94), 7.464 (4.94), 7.481 (5.29), 7.497 (3.95), 7.622 (2.32), 7.644 (12.05), 7.651 (8.27), 7.656 (7.28), 7.673 (1.50), 7.678 (1.62), 8.712 (1.84), 8.726 (3.79), 8.740 (1.84).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.05 (br. s, 1H), 8.73 (t, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 4H), 2.20-1.98 (m, 6H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 6H).

Пример 25

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(тиоморфолин-4-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(тиоморфолин-4-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (70 мг, 111 мкмоль, рацемат, Пример 75A) в дихлорметане (810 мкл) добавили TFA (85 мкл, 1.1 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 58 мг (98% чистоты, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 576/578 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.022 (0.68), 1.004 (2.17), 1.234 (1.54), 1.394 (0.86), 1.809 (1.65), 1.831 (2.44), 1.854 (1.44), 2.037 (3.90), 2.064 (5.65), 2.072 (5.19), 2.085 (3.39), 2.095 (2.40), 2.134 (16.00), 2.196 (0.47), 2.327 (0.57), 2.670 (0.65), 2.710 (0.50), 2.787 (11.08), 2.798 (10.38), 2.864 (0.71), 3.045 (0.42), 3.414 (11.05), 3.425 (11.71), 3.584 (2.28), 3.676 (3.53), 7.255 (1.81), 7.273 (4.16), 7.293 (2.93), 7.353 (2.45), 7.372 (4.50), 7.391 (2.36), 7.442 (6.27), 7.462 (5.42), 7.478 (5.58), 7.495 (4.58), 7.655 (2.31), 7.677 (13.29), 7.681 (10.73), 7.686 (8.04), 7.704 (1.13), 7.708 (1.41), 8.732 (2.04), 8.745 (3.71), 8.759 (1.92).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.01 (br. s, 1H), 8.75 (t, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.58-7.42 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 3.78-3.63 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 4H), 2.85-2.74 (m, 4H), 2.22-1.98 (m, 6H), 1.92-1.74 (m, 1H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (50 мг) растворили в метаноле (50 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 26 и 27) [колонка: Daicel Chiralpak ID, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 70 мл/мин; ввод проб: 0.40 мл; элюент: 30% метанола / 70% диоксида углерода; продолжительность действия 7 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 26

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(тиоморфолин-4-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 25 разделении энантиомеров получили 8 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +8.9°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 576/578 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.02), 0.068 (1.62), 0.146 (1.00), 0.940 (0.50), 0.955 (0.52), 1.139 (0.50), 1.157 (0.52), 1.811 (1.54), 1.835 (2.04), 1.857 (1.14), 2.042 (3.63), 2.076 (4.73), 2.083 (5.00), 2.133 (16.00), 2.327 (1.22), 2.366 (1.12), 2.402 (0.95), 2.669 (1.42), 2.710 (1.29), 2.788 (10.55), 3.425 (10.48), 3.587 (1.94), 3.677 (3.31), 7.256 (1.72), 7.275 (3.73), 7.294 (2.66), 7.355 (2.26), 7.374 (4.08), 7.391 (2.24), 7.443 (5.60), 7.463 (4.80), 7.481 (5.08), 7.499 (4.23), 7.655 (1.74), 7.677 (11.84), 7.686 (7.42), 7.709 (1.39), 8.720 (1.84), 8.735 (3.66), 8.749 (1.97), 12.054 (0.80).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.05 (br. s, 1H), 8.74 (t, 1H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.58-7.42 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 3.76-3.63 (m, 2H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 4H), 2.83-2.74 (m, 4H), 2.19-1.99 (m, 6H), 1.89-1.76 (m, 1H).

Пример 27

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(тиоморфолин-4-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 25 разделении энантиомеров получили 8 мг (98% чистоты, ее-значение 93%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -6.4°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

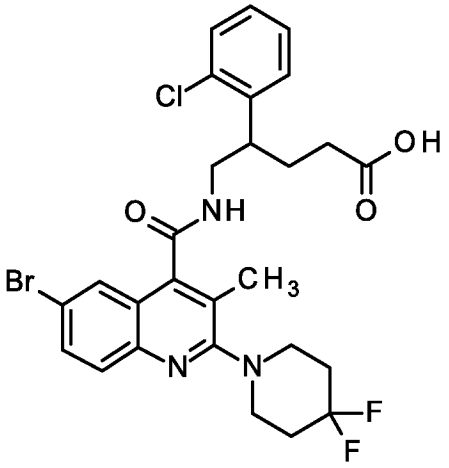
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 576/578 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.15), 0.008 (8.73), 0.069 (2.56), 0.146 (1.10), 1.812 (1.58), 1.834 (2.06), 1.859 (1.15), 2.043 (3.66), 2.083 (5.02), 2.133 (16.00), 2.328 (1.39), 2.366 (0.98), 2.523 (6.60), 2.670 (1.39), 2.709 (1.15), 2.786 (10.64), 3.425 (10.43), 3.588 (2.08), 3.677 (3.35), 7.256 (1.77), 7.274 (3.85), 7.292 (2.63), 7.354 (2.37), 7.374 (4.14), 7.391 (2.20), 7.441 (6.07), 7.461 (5.33), 7.481 (5.14), 7.498 (4.21), 7.655 (2.20), 7.677 (13.30), 7.686 (7.49), 7.709 (1.43), 8.734 (3.56), 12.050 (0.84).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.05 (br. s, 1H), 8.73 (t, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.59-7.41 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 3.76-3.63 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 4H), 2.83-2.73 (m, 4H), 2.18-1.98 (m, 6H), 1.89-1.74 (m, 1H).

Пример 28

(+/-)-5-({[6-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (28 мг, 43.0 мкмоль, рацемат, Пример 76A) в дихлорметане (320 мкл) добавили TFA (33 мкл, 430 мкмоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 6 мг (98% чистоты, 23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 594/596 $[M+H]^+$

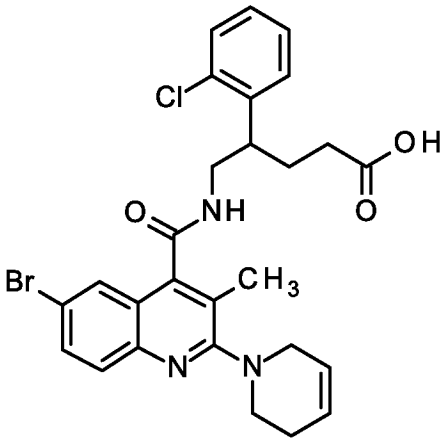
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.57), -0.008 (8.43), 0.008 (4.79), 0.146 (0.52), 1.234 (0.75), 1.810 (1.45), 1.831 (1.86), 1.854 (1.14), 2.034 (3.35), 2.062 (5.16), 2.093 (2.83), 2.118 (5.33), 2.170 (16.00), 2.327 (1.03), 2.366 (0.89), 2.523 (6.12), 2.669 (0.98), 2.710 (0.58), 3.586 (1.93), 3.681 (3.12), 7.255 (1.54), 7.272 (3.22), 7.290 (2.24), 7.355 (2.13), 7.373 (3.61), 7.391 (1.95), 7.440 (5.04), 7.459 (4.37), 7.481 (4.37),

7.499 (3.62), 7.658 (2.37), 7.680 (10.19), 7.688 (6.97), 7.693 (5.96), 7.710 (1.28), 7.715 (1.33), 8.771 (2.79).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.14 (br. s, 1H), 8.77 (t, 1H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.59-7.41 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.24-1.97 (m, 11H), 1.89-1.75 (m, 1H).

Пример 29

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (80 мг, 131 мкмоль, рацемат, Пример 77A) в дихлорметане (960 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 растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 65 мг (98% чистоты, 88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.15 мин; MS (ESIpos): m/z = 556/558 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.195 (1.62), 1.211 (1.64), 1.233 (0.51), 1.242 (0.74), 1.257 (0.81), 1.272 (0.44), 1.800 (0.79), 1.819 (1.67), 1.842 (2.17), 1.865 (1.23), 2.052 (3.96), 2.086 (5.33), 2.093 (5.55), 2.143 (16.00), 2.303 (4.60), 3.271 (3.84), 3.596 (2.12), 3.680 (3.38), 3.796 (7.68), 5.818 (1.47), 5.844 (4.74), 5.863 (4.13), 5.889 (1.26), 7.256 (1.75), 7.274 (3.79), 7.293 (2.71), 7.357 (2.33), 7.376 (4.04), 7.394 (2.21), 7.442

(5.66), 7.462 (5.13), 7.484 (5.68), 7.502 (4.18), 7.618 (2.71), 7.640 (9.36), 7.653 (6.42), 7.657 (5.51), 7.675 (1.77), 7.680 (1.64), 8.721 (2.17), 8.735 (3.91), 8.748 (1.96), 12.047 (4.68).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.05 (s, 1H), 8.73 (t, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.57-7.41 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 5.93-5.79 (m, 2H), 3.80 (br. s, 2H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.27 (br. s, 2H, частично скрыт), 2.30 (br. s, 2H), 2.19-1.99 (m, 6H), 1.91-1.72 (m, 1H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (60 мг) растворили в смеси из изопропанола (3 мл), гептана (2 мл) и ацетонитрила (1 мл) преимущественно в ультразвуковой ванне, отфильтровали и посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе разделили на энатиомеры (смотрите Примеры 30 и 31) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; детектирование: 220 нм; температура: 35 °C; ввод проб: 0.40 мл; элюент: 80% гептана / 20% изопропанола; продолжительность действия 16 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде.

Пример 30

5-({[6-бром-2-(3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 29 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера (ее-значение 99%). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 22 мг (98% чистоты, 37% теор. вых.) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.15 мин; MS (ESIpos): m/z = 556/558 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (1.15), 0.145 (1.01), 1.234 (0.91), 1.836 (2.69), 1.859 (1.58), 2.044 (4.28), 2.072 (6.37), 2.143 (16.00), 2.302 (4.72), 2.366 (1.79), 2.669 (1.95), 2.709 (1.62), 3.589 (2.46), 3.677 (3.54), 3.796 (7.65), 5.844 (4.82), 5.863

(4.28), 7.253 (2.12), 7.273 (4.35), 7.291 (3.03), 7.356 (2.86), 7.374 (4.65), 7.392 (2.49), 7.441 (6.91), 7.461 (6.23), 7.481 (6.16), 7.498 (4.58), 7.617 (3.40), 7.639 (11.59), 7.652 (7.07), 7.657 (6.27), 7.674 (2.19), 8.750 (3.57).

Пример 31

5-({[6-бром-2-(3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

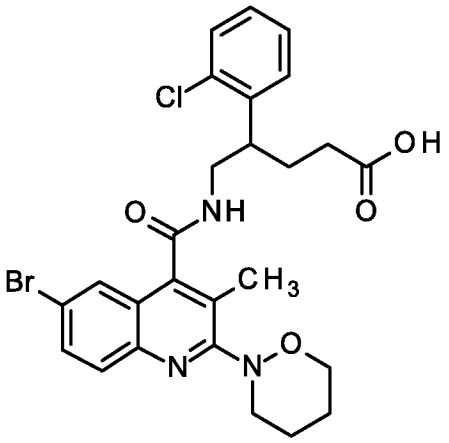
При описанном в Примере 29 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера (ее-значение 99%). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 11 мг (98% чистоты, 18% теор. вых.) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.15 мин; MS (ESIpos): m/z = 556/558 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (2.35), 0.146 (2.13), 0.936 (2.03), 0.952 (2.03), 1.234 (6.29), 1.795 (2.13), 1.996 (4.48), 2.154 (16.00), 2.327 (8.96), 2.366 (4.59), 2.670 (6.72), 2.709 (5.01), 3.545 (3.09), 3.661 (4.16), 3.801 (10.77), 5.844 (6.61), 7.260 (4.05), 7.362 (4.27), 7.429 (6.08), 7.450 (6.93), 7.615 (3.84), 7.637 (14.83), 7.650 (10.03), 8.925 (1.71).

Пример 32

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(1,2-оксазинан-2-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(1,2-оксазинан-2-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (24 мг, 38.9 мкмоль, рацемат, Пример 78A) в дихлорметане (1.0 мл) добавили TFA (30 мкл, 390 мкмоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 12 мг (98% чистоты, 56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

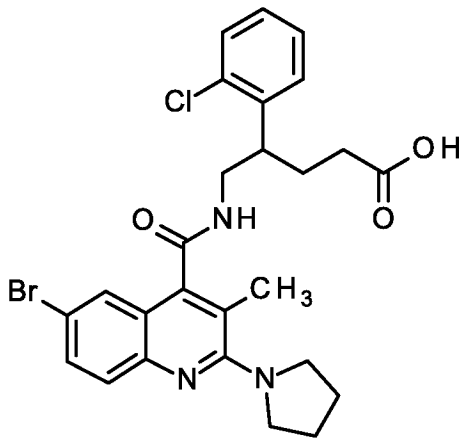
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 560/562 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.62), 1.172 (0.42), 1.189 (0.42), 1.696 (3.60), 1.708 (2.94), 1.784 (0.42), 1.795 (0.61), 1.813 (1.31), 1.836 (1.81), 1.868 (3.31), 1.883 (3.96), 1.897 (2.58), 2.046 (3.08), 2.081 (3.58), 2.089 (3.69), 2.141 (10.12), 3.575 (3.73), 3.647 (0.92), 3.667 (1.81), 3.681 (2.72), 3.695 (1.97), 3.723 (1.12), 4.041 (3.52), 4.054 (5.58), 4.066 (3.45), 7.255 (1.27), 7.274 (2.96), 7.293 (2.11), 7.354 (1.73), 7.373 (3.18), 7.391 (1.68), 7.445 (4.44), 7.465 (3.92), 7.478 (3.64), 7.497 (2.80), 7.533 (0.87), 7.727 (16.00), 8.789 (1.61), 8.804 (3.12), 8.818 (1.54), 12.028 (0.59).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.03 (br. s, 1H), 8.80 (t, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.53 (br. s, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.80-3.47 (m, 5H), 2.21-1.98 (m, 6H), 1.94-1.77 (m, 3H), 1.75-1.64 (m, 2H).

Пример 33

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (380 мг, 632 мкмоль, рацемат, Пример 79A) в дихлорметане (4.6 мл) добавили TFA (490 мкл, 6.3 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 256 мг (98% чистоты, 73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.43 мин; MS (ESIpos): m/z = 544/546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.19), 0.008 (1.14), 1.241 (0.73), 1.256 (0.78), 1.271 (0.46), 1.785 (0.59), 1.796 (0.85), 1.814 (1.80), 1.838 (3.17), 1.871 (12.01), 2.026 (1.00), 2.047 (3.97), 2.080 (4.63), 2.090 (4.73), 2.111 (1.81), 2.119 (1.82), 2.138 (3.86), 2.161 (9.89), 3.322 (16.00), 3.659 (2.60), 7.251 (1.67), 7.268 (3.84), 7.286 (2.77), 7.352 (2.63), 7.370 (4.65), 7.389 (2.83), 7.435 (6.55), 7.437 (6.28), 7.455 (5.45), 7.457 (5.19), 7.474 (6.87), 7.494 (8.62), 7.547 (4.32), 7.551 (4.10), 7.569 (2.55), 7.573 (2.43), 8.662 (1.99), 8.677 (3.85), 8.690 (1.92), 12.041 (3.75).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.68 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 3.78-3.48 (m, 7H), 2.22-1.98 (m, 6H), 1.93-1.75 (m, 5H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (220 мг) адсорбировали в метаноле (15 мл), отфильтровали и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 34 и 35) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.15 мл; элюент: 35% метанола / 65% диоксида углерода; продолжительность действия 5 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 34

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 33 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого

энантиомера (ее-значение 99%). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 35 мг (98% чистоты) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -11.4°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.49 мин; MS (ESIpos): m/z = 544/546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.811 (2.39), 1.835 (4.10), 1.871 (16.00), 2.043 (5.13), 2.076 (6.19), 2.086 (6.23), 2.134 (4.98), 2.158 (13.15), 2.286 (0.46), 2.328 (1.03), 2.366 (0.61), 2.670 (1.10), 2.710 (0.68), 3.567 (13.61), 3.656 (3.65), 7.251 (2.39), 7.268 (5.05), 7.287 (3.69), 7.352 (3.53), 7.370 (6.08), 7.388 (3.80), 7.435 (8.06), 7.455 (6.95), 7.466 (9.27), 7.474 (6.88), 7.488 (14.78), 7.543 (7.22), 7.548 (6.31), 7.565 (4.14), 7.570 (3.76), 8.661 (2.89), 8.676 (5.21), 8.690 (2.58), 12.038 (0.57).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.04 (br. s, 1H), 8.68 (t, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 3.77-3.48 (m, 7H), 2.24-1.97 (m, 6H), 1.95-1.75 (m, 5H).

Метод B:

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (2.11 г, 3.51 ммоль, эн*антиомер 2*, Пример 293A) в дихлорметане (27 мл) добавили TFA (6.0 мл, 77.24 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 1.44 г (100% чистоты, 75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -13.1°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.44 мин; MS (ESIpos): m/z = 544/546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.795 (0.23), 1.814 (0.53), 1.837 (0.93), 1.871 (3.68), 2.026 (0.28), 2.046 (1.18), 2.079 (1.39), 2.089 (1.41), 2.110 (0.55), 2.118 (0.54), 2.137 (1.15), 2.160 (3.09), 3.316 (16.00), 3.658 (0.81), 7.251 (0.50), 7.269 (1.13), 7.289 (0.82), 7.352 (0.77), 7.371 (1.38), 7.389 (0.85), 7.437 (1.84), 7.457 (1.53),

7.469 (1.47), 7.477 (1.68), 7.491 (2.55), 7.545 (1.30), 7.549 (1.32), 7.567 (0.78), 7.571 (0.80), 8.661 (0.60), 8.675 (1.17), 8.689 (0.60), 12.039 (1.84).

Пример 35

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

Метод А:

При описанном в Примере 33 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера (ее-значение 93%). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 37 мг (98% чистоты) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +11.4°, 589 нм, c = 0.29 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.49 мин; MS (ESIpos): m/z = 544/546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.794 (1.17), 1.811 (2.44), 1.836 (4.11), 1.872 (16.00), 2.045 (5.39), 2.078 (6.39), 2.088 (6.44), 2.117 (2.50), 2.136 (5.11), 2.159 (13.11), 2.241 (0.50), 2.288 (0.50), 2.327 (0.83), 2.366 (0.67), 2.670 (0.83), 2.710 (0.67), 3.570 (13.00), 3.656 (3.56), 7.251 (2.33), 7.269 (5.06), 7.287 (3.61), 7.352 (3.56), 7.371 (6.17), 7.389 (3.78), 7.435 (8.33), 7.437 (8.00), 7.455 (6.94), 7.457 (6.67), 7.473 (8.39), 7.493 (11.33), 7.546 (5.61), 7.551 (5.22), 7.568 (3.33), 7.573 (3.17), 8.661 (2.72), 8.676 (5.11), 8.689 (2.56), 12.040 (3.78).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.04 (br. s, 1H), 8.68 (t, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.53-7.40 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 3.79-3.48 (m, 7H), 2.21-2.00 (m, 6H), 1.92-1.77 (m, 5H).

Метод В:

К раствору из *трет*-бутил-(4R)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (2.16 г, 3.59 ммоль, эн*антиомер 1*, Пример 292A) в дихлорметане (28 мл) добавили TFA (6.1 мл, 79.07 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством

препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 1.37 г (100% чистоты, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения. Для исходного соединения R-конфигурация была определена с помощью VCD-спектроскопии (смотрите Пример 292A), поэтому указанное в заголовке соединение также имеет R-конфигурацию.

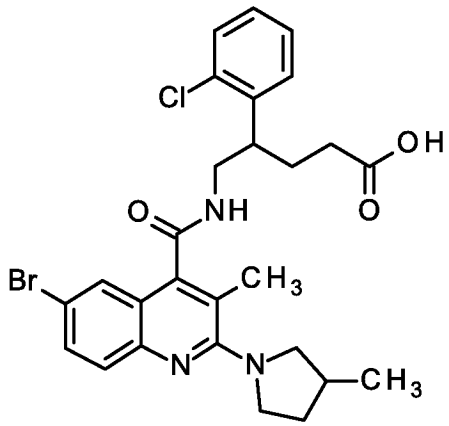
$[\alpha]_D^{20}$ = +11.3°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.44 мин; MS (ESIpos): m/z = 544/546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.784 (0.16), 1.795 (0.23), 1.813 (0.53), 1.837 (0.95), 1.870 (3.74), 2.026 (0.28), 2.046 (1.18), 2.079 (1.40), 2.089 (1.42), 2.110 (0.56), 2.118 (0.55), 2.137 (1.18), 2.159 (3.13), 3.315 (16.00), 3.658 (0.81), 7.249 (0.49), 7.268 (1.13), 7.287 (0.82), 7.352 (0.77), 7.370 (1.38), 7.388 (0.85), 7.435 (1.80), 7.455 (1.49), 7.467 (1.84), 7.475 (1.60), 7.489 (3.11), 7.543 (1.54), 7.548 (1.45), 7.565 (0.91), 7.570 (0.88), 8.660 (0.62), 8.674 (1.23), 8.688 (0.62), 12.038 (2.54).

Пример 36

5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпирролидин-1-ил]-хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (25 мг, 40.6 мкмоль, *смесь диастереоизомеров*, Пример 80A) в дихлорметане (1.0 мл) добавили TFA (31 мкл, 410 мкмоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем снова прибавили TFA (31 мкл, 410 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 24 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (31 мкл, 410 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 6 ч при 60 °C. Затем снова прибавили TFA (31 мкл, 410 мкмоль), и

смесь перемешивали дополнительные 8 ч при 60 °C. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 7 мг (98% чистоты, 31% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

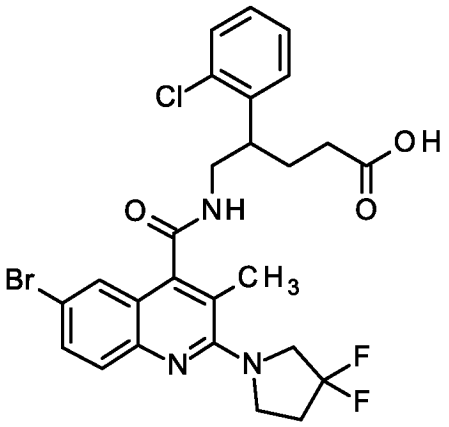
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.59 мин; MS (ESIpos): m/z = 560 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.99), -0.008 (14.17), 0.008 (8.09), 0.062 (1.26), 0.146 (1.04), 1.059 (16.00), 1.075 (15.93), 1.235 (1.80), 1.367 (2.66), 1.472 (1.69), 1.494 (2.37), 1.522 (1.83), 1.806 (2.03), 1.827 (2.59), 1.851 (1.76), 2.029 (6.85), 2.057 (7.53), 2.114 (3.25), 2.159 (12.03), 2.237 (2.23), 2.327 (1.40), 2.366 (0.95), 2.670 (1.78), 2.689 (10.39), 2.709 (1.31), 2.731 (5.54), 2.890 (6.63), 3.209 (2.70), 3.230 (4.30), 3.592 (4.55), 3.653 (6.72), 7.264 (3.47), 7.283 (2.64), 7.363 (4.26), 7.372 (3.74), 7.433 (8.11), 7.460 (8.29), 7.482 (12.53), 7.539 (6.04), 7.561 (3.58), 7.951 (0.86), 8.699 (3.61).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.74-8.65 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 3.76-3.52 (m, 6H), 3.28-3.17 (m, 1H, частично скрыт), 2.29-1.97 (m, 8H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 1H), 1.07 (d, 3H).

Пример 37

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (30 мг, 47.1 мкмоль, рацемат, Пример 81A) в дихлорметане (1.0 мл) добавили TFA (36 мкл, 470

мкмоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем снова прибавили TFA (31 мкл, 410 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 24 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (31 мкл, 410 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 6 ч при 60 °C. Затем снова прибавили TFA (31 мкл, 410 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 8 ч при 60 °C. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 12 мг (98% чистоты, 44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

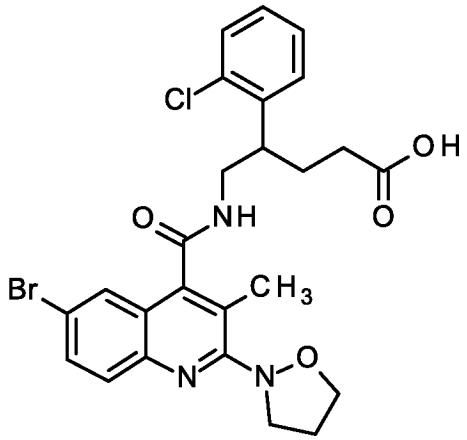
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 580/582 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.00), -0.008 (8.49), 0.008 (8.89), 0.049 (0.70), 0.063 (1.25), 0.146 (1.05), 0.943 (1.12), 0.960 (1.05), 1.235 (0.75), 1.813 (2.12), 1.836 (3.07), 1.860 (1.72), 2.041 (5.02), 2.071 (6.34), 2.082 (6.27), 2.104 (2.65), 2.130 (4.19), 2.165 (12.61), 2.327 (1.40), 2.366 (0.92), 2.421 (1.70), 2.440 (3.49), 2.457 (4.82), 2.475 (7.21), 2.523 (5.14), 2.669 (1.50), 2.689 (10.68), 2.709 (1.05), 2.731 (5.17), 2.890 (6.34), 3.584 (2.77), 3.671 (3.42), 3.781 (5.62), 3.965 (3.17), 7.253 (2.12), 7.271 (4.89), 7.290 (3.59), 7.354 (3.10), 7.372 (5.57), 7.391 (3.17), 7.437 (8.89), 7.440 (8.96), 7.457 (7.54), 7.460 (7.51), 7.480 (6.99), 7.497 (5.12), 7.568 (8.01), 7.590 (16.00), 7.628 (8.79), 7.633 (8.11), 7.650 (4.27), 7.655 (4.19), 7.952 (0.85), 8.699 (2.67), 8.712 (5.19), 8.726 (2.70).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.04 (br. s, 1H), 8.71 (t, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 4.11-3.87 (m, 2H), 3.85-3.50 (m, 5H), 2.51-2.40 (m, 2H, скрытый), 2.23-1.96 (m, 6H), 1.90-1.74 (m, 1H).

Пример 38

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(1,2-оксазолидин-2-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(1,2-оксазолидин-2-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (110 мг, 182 мкмоль, рацемат, Пример 82A) в дихлорметане (1.3 мл) добавили TFA (140 мкл, 1.8 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 80 мг (98% чистоты, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.83 мин; MS (ESIpos): m/z = 546/548 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.94), 0.008 (1.90), 1.782 (0.41), 1.793 (0.66), 1.814 (1.34), 1.835 (1.71), 1.858 (0.99), 2.033 (0.92), 2.045 (3.57), 2.073 (2.81), 2.081 (3.16), 2.093 (3.30), 2.121 (1.33), 2.129 (1.23), 2.141 (2.11), 2.164 (1.10), 2.210 (7.16), 2.240 (4.55), 2.257 (5.85), 2.276 (4.31), 2.294 (1.35), 3.604 (1.49), 3.651 (0.90), 3.670 (1.66), 3.684 (2.28), 3.698 (2.02), 3.714 (1.56), 3.771 (3.06), 3.822 (4.25), 3.840 (7.28), 3.859 (3.97), 7.257 (1.29), 7.275 (2.94), 7.293 (2.07), 7.356 (1.72), 7.375 (3.14), 7.393 (1.64), 7.445 (4.53), 7.447 (4.50), 7.465 (3.83), 7.467 (3.73), 7.486 (3.85), 7.502 (3.01), 7.707 (0.71), 7.729 (16.00), 7.756 (0.60), 8.767 (1.66), 8.782 (3.27), 8.796 (1.64), 12.043 (3.12).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.04 (s, 1H), 8.78 (t, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.53 (br. s, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.81-3.52 (m, 5H), 2.31-1.99 (m, 8H), 1.90-1.74 (m, 1H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (70 мг) растворили в смеси из изопропанола (2 мл) и гептана (2 мл) и посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе разделили на энатиомеры (смотрите Примеры 39 и 40) [колонка: Daicel Chiralpak ID, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 15 мл/мин; ввод проб: 0.4 мл; элюент: 50% изопропанола / 50% (гептан + 0.2% TFA); продолжительность действия 13 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 39

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(1,2-оксазолидин-2-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 38 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде ранее элюируемого энантиомера (ее-значение 99%). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 39 мг (98% чистоты) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -8.0°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.94 мин; MS (ESIpos): m/z = 546/548 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.87), -0.008 (7.75), 0.008 (6.54), 0.146 (0.84), 1.809 (1.24), 1.832 (1.61), 1.856 (0.90), 2.039 (2.88), 2.073 (3.07), 2.084 (2.79), 2.133 (1.83), 2.209 (6.54), 2.240 (4.16), 2.257 (5.49), 2.276 (4.09), 2.294 (1.27), 2.327 (1.27), 2.366 (1.27), 2.523 (3.57), 2.669 (1.36), 2.710 (1.27), 3.600 (1.43), 3.667 (1.55), 3.682 (2.14), 3.697 (1.86), 3.771 (2.82), 3.822 (4.09), 3.840 (6.98), 3.859 (3.88), 7.256 (1.27), 7.274 (2.79), 7.292 (1.98), 7.355 (1.58), 7.374 (2.95), 7.392 (1.55), 7.444 (4.43), 7.464 (3.78), 7.484 (3.53), 7.501 (2.79), 7.707 (0.68), 7.729 (16.00), 8.777 (1.33), 8.791 (2.73), 8.805 (1.43).

Пример 40

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(1,2-оксазолидин-2-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 38 разделении энантиомеров получили предварительно очищенное указанное в заголовке соединение в виде позже элюируемого энантиомера (ее-значение 97%). Затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 30 мг (98% чистоты) дополнительно очищенного указанного в заголовке соединения.

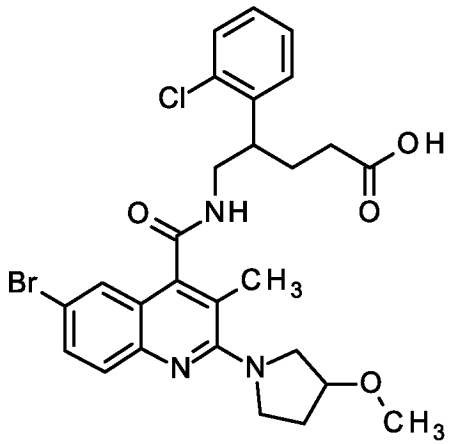
$[\alpha]_D^{20}$ = +14.0°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 0.94 мин; MS (ESIpos): m/z = 546/548 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.52), 0.146 (0.52), 1.790 (0.55), 1.808 (1.29), 1.831 (1.85), 1.854 (0.98), 2.014 (0.69), 2.036 (2.96), 2.067 (3.48), 2.078 (3.21), 2.088 (2.20), 2.102 (1.35), 2.128 (2.06), 2.152 (0.94), 2.211 (7.24), 2.240 (4.66), 2.258 (6.01), 2.276 (4.41), 2.294 (1.36), 2.327 (0.74), 2.366 (0.66), 2.670 (0.77), 2.710 (0.69), 3.595 (1.54), 3.648 (0.94), 3.667 (1.68), 3.681 (2.27), 3.695 (2.04), 3.712 (1.60), 3.732 (1.47), 3.772 (3.13), 3.822 (4.34), 3.841 (7.47), 3.859 (4.08), 7.256 (1.29), 7.274 (2.92), 7.294 (2.04), 7.355 (1.74), 7.373 (3.20), 7.392 (1.67), 7.446 (4.48), 7.466 (3.78), 7.483 (3.92), 7.502 (3.00), 7.707 (0.67), 7.729 (16.00), 7.756 (0.66), 8.784 (1.45), 8.799 (2.85), 8.812 (1.52).

Пример 41

5-[({6-бром-2-[3-метоксипирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из бутил-5-({[6-бром-2-(3-метоксипирролидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (30 мг, 47.5 мкмоль, с*месь диастереоизомеров*, Пример 83A) в дихлорметане (1.0 мл) добавили TFA (37 мкл, 480 мкмоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 10 мг (98% чистоты, 37% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

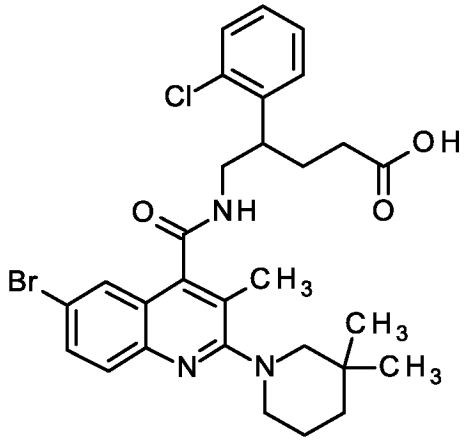
LC-MS (Метод 2): R_t = 0.80 мин; MS (ESIpos): m/z = 574/576 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.41), 0.008 (1.36), 1.812 (0.64), 1.834 (0.89), 1.858 (0.55), 1.954 (0.60), 2.018 (1.00), 2.040 (1.85), 2.068 (2.03), 2.079 (1.86), 2.103 (0.85), 2.129 (1.23), 2.158 (3.82), 2.523 (0.81), 3.199 (0.60), 3.245 (16.00), 3.417 (0.42), 3.511 (1.14), 3.551 (0.87), 3.572 (0.89), 3.591 (0.88), 3.659 (0.88), 3.714 (0.98), 3.778 (0.79), 3.807 (0.63), 4.017 (1.34), 7.245 (0.44), 7.263 (0.96), 7.275 (0.93), 7.293 (0.63), 7.346 (0.69), 7.364 (1.23), 7.378 (1.10), 7.395 (0.66), 7.435 (2.45), 7.437 (2.36), 7.455 (2.05), 7.457 (1.93), 7.478 (2.83), 7.500 (3.63), 7.556 (1.97), 7.561 (1.29), 7.579 (1.19), 8.694 (1.08).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.05 (br. s, 1H), 8.69 (br. s, 1H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.53-7.41 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 4.02 (br. s, 1H), 3.84-3.46 (m, 7H), 3.24 (s, 3H), 2.22-1.77 (m, 9H).

Пример 42

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (80 мг, 124 мкмоль, рацемат, Пример 84A) в дихлорметане (910 мкл) добавили TFA (96 мкл, 1.2 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 65 мг (98% чистоты, 87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.43 мин; MS (ESIpos): m/z = 586/588 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.007 (16.00), 1.377 (1.50), 1.386 (2.45), 1.392 (2.05), 1.723 (2.48), 1.731 (2.30), 1.740 (1.95), 1.753 (1.20), 1.762 (0.78), 1.818 (0.64), 1.829 (0.83), 1.839 (0.50), 1.919 (0.68), 1.929 (0.67), 2.182 (3.52), 2.386 (0.52), 2.614 (0.58), 2.868 (3.61), 3.043 (1.14), 3.476 (0.92), 3.635 (0.64), 7.232 (0.61), 7.244 (1.47), 7.256 (1.05), 7.339 (0.71), 7.351 (1.38), 7.364 (0.79), 7.420 (2.16), 7.433 (2.83), 7.442 (1.31), 7.632 (0.62), 7.646 (4.36), 7.668 (0.51), 9.138 (0.94).

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.14 (br. s, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.48 (br. s, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 3.64 (br. s, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.04 (br. s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.18 (br. s, 3H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 4H), 1.41-1.34 (m, 2H), 1.01 (s, 6H).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (50 мг) растворили в метаноле (25 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе

(смотрите Примеры 43 и 44) [колонка: Daicel Chiralpak AD, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; ввод проб: 3 мл; элюент: 25% изопропанола / 75% диоксида углерода; продолжительность действия 9 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали.

Пример 43

(-)-5-({[6-бром-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 42 разделении энантиомеров получили 10 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -12.0°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.45 мин; MS (ESIpos): m/z = 586/588 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.83), 0.008 (3.24), 1.004 (16.00), 1.373 (1.13), 1.387 (1.81), 1.402 (1.39), 1.721 (1.36), 1.805 (0.50), 1.827 (0.66), 1.850 (0.42), 2.024 (1.09), 2.054 (1.93), 2.070 (1.15), 2.106 (0.65), 2.165 (5.23), 2.710 (0.41), 2.864 (4.18), 3.044 (1.53), 3.576 (0.67), 3.669 (0.97), 7.253 (0.55), 7.272 (1.28), 7.289 (0.91), 7.353 (0.75), 7.371 (1.38), 7.389 (0.74), 7.438 (1.91), 7.440 (1.92), 7.458 (1.75), 7.461 (1.78), 7.475 (1.85), 7.491 (1.37), 7.628 (0.41), 7.650 (5.99), 7.655 (2.96), 8.762 (0.98).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.15 (br. s, 1H), 8.76 (t, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.58-7.41 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.04 (br. s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13-1.97 (m, 3H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 2H), 1.00 (s, 6H).

Пример 44

(+)-5-({[6-бром-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 42 разделении энантиомеров получили 10 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +9.3°, 589 нм, c = 0.25 г/100 мл, метанол

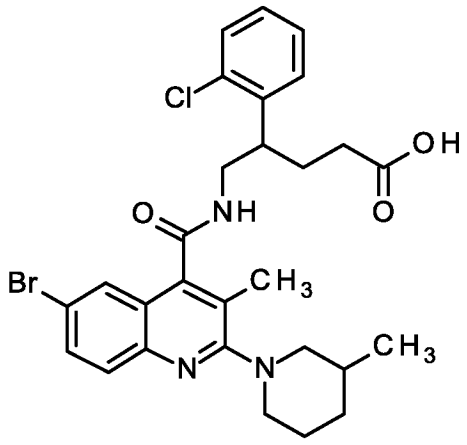
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.45 мин; MS (ESIpos): m/z = 586/588 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.58), 0.008 (3.59), 0.146 (0.41), 1.004 (16.00), 1.372 (1.15), 1.386 (1.87), 1.401 (1.40), 1.720 (1.37), 1.810 (0.50), 1.833 (0.71), 1.857 (0.42), 2.039 (1.14), 2.067 (1.73), 2.122 (0.84), 2.163 (5.31), 2.327 (0.42), 2.669 (0.46), 2.863 (4.18), 3.044 (1.59), 3.583 (0.66), 3.673 (1.01), 7.256 (0.55), 7.274 (1.29), 7.291 (0.94), 7.355 (0.79), 7.373 (1.42), 7.393 (0.73), 7.440 (2.01), 7.442 (2.03), 7.460 (1.83), 7.478 (1.90), 7.495 (1.41), 7.628 (0.41), 7.650 (6.13), 7.655 (3.12), 7.678 (0.41), 8.737 (1.17).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.1 (br. s, 1H), 8.74 (t, 1H), 7.71-7.59 (m, 2H), 7.58-7.41 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.04 (br. s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14-2.00 (m, 3H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 2H), 1.00 (s, 6H).

Пример 45

5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]-хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (100 мг, 159 мкмоль, смесь диастереоизомеров, Пример 85A) в дихлорметане (1.2 мл) добавили TFA (120 мкл, 1.6 ммоль), и смесь перемешивали на протяжении ночи при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции

сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 82 мг (98% чистоты, 88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.33 мин; MS (ESIpos): m/z = 572/574 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.921 (4.93), 0.936 (4.95), 1.077 (0.56), 1.107 (0.57), 1.625 (0.46), 1.654 (0.54), 1.730 (1.03), 1.761 (1.00), 1.793 (1.35), 1.821 (1.21), 1.837 (1.07), 1.860 (0.44), 2.049 (1.51), 2.083 (1.79), 2.091 (1.94), 2.135 (6.39), 2.160 (0.58), 2.431 (0.42), 2.501 (16.00), 2.675 (0.41), 2.709 (0.64), 3.489 (3.11), 3.574 (1.10), 3.591 (1.05), 3.677 (1.20), 7.255 (0.62), 7.274 (1.47), 7.292 (1.12), 7.355 (0.86), 7.374 (1.53), 7.392 (0.80), 7.441 (2.18), 7.461 (1.95), 7.480 (2.10), 7.499 (1.51), 7.626 (0.50), 7.648 (5.52), 8.704 (0.73), 8.719 (1.40), 8.732 (0.68).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.05 (br. s, 1H), 8.72 (t, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.58-7.41 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 3.82-3.26 (m, 5H, частично скрыт), 2.78-2.62 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H, частично скрыт), 2.20-1.98 (m, 6H), 1.90-1.54 (m, 5H), 1.17-1.01 (m, 1H), 0.93 (d, 3H).

Пример 46

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (185 мг, 294 мкмоль, ди*астереоизомер 1*, Пример 86A) в дихлорметане (2.2 мл) добавили TFA (230 мкл, 2.9 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 117 мг (98% чистоты, ее-значение >99%, 68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -20.6°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.20 мин; MS (ESIpos): m/z = 572/574 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.52), 0.920 (13.64), 0.936 (13.90), 1.048 (0.47), 1.077 (1.44), 1.106 (1.50), 1.128 (0.61), 1.234 (0.50), 1.589 (0.44), 1.621

(1.24), 1.651 (1.47), 1.679 (0.69), 1.729 (2.53), 1.765 (2.53), 1.791 (3.56), 1.821 (3.15), 1.837 (2.76), 1.861 (1.16), 2.016 (0.54), 2.029 (0.87), 2.049 (3.74), 2.082 (4.70), 2.090 (5.03), 2.134 (16.00), 2.160 (1.56), 2.186 (0.52), 2.419 (1.30), 2.447 (2.04), 2.476 (1.42), 2.523 (0.75), 2.682 (1.18), 2.710 (2.27), 2.738 (1.14), 3.439 (2.24), 3.460 (3.55), 3.486 (1.99), 3.577 (1.53), 3.593 (1.74), 3.680 (3.29), 7.256 (1.62), 7.274 (3.82), 7.291 (2.89), 7.355 (2.22), 7.374 (4.05), 7.392 (2.09), 7.441 (5.61), 7.443 (5.48), 7.461 (4.98), 7.463 (4.84), 7.482 (5.43), 7.498 (4.02), 7.624 (1.48), 7.647 (14.26), 7.654 (7.96), 7.672 (0.97), 7.676 (1.18), 8.700 (1.90), 8.715 (3.84), 8.729 (1.85), 12.043 (2.06).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.04 (br. s, 1H), 8.71 (t, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 3.78-3.63 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 2H), 2.71 (t, 1H), 2.45 (t, 1H), 2.21-1.98 (m, 6H), 1.91-1.55 (m, 5H), 1.17-1.02 (m, 1H), 0.93 (d, 3H).

Пример 47

(+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (185 мг, 294 мкмоль, ди*астереоизомер 2*, Пример 87A) в дихлорметане (1.6 мл) добавили TFA (170 мкл, 2.2 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 117 мг (98% чистоты, ее-значение >99%, 68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +24.9°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.20 мин; MS (ESIpos): m/z = 572/574 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.59), 0.008 (2.07), 0.921 (13.42), 0.937 (13.48), 1.055 (0.46), 1.081 (1.40), 1.105 (1.43), 1.134 (0.56), 1.623 (1.22), 1.653 (1.43), 1.682 (0.67), 1.732 (2.48), 1.766 (2.50), 1.793 (3.54), 1.814 (2.99), 1.823 (3.07), 1.837 (2.80), 1.861 (1.12), 2.048 (3.60), 2.083 (4.54), 2.091 (4.85), 2.136 (16.00), 2.160

(1.50), 2.432 (1.28), 2.461 (2.09), 2.524 (0.99), 2.670 (0.41), 2.695 (1.08), 2.724 (1.92), 2.752 (1.03), 3.448 (2.22), 3.471 (3.55), 3.497 (1.95), 3.577 (1.64), 3.593 (1.85), 3.681 (3.38), 3.973 (1.31), 7.257 (1.61), 7.275 (3.65), 7.292 (2.61), 7.295 (2.61), 7.357 (2.19), 7.375 (4.01), 7.394 (2.04), 7.441 (5.78), 7.444 (5.83), 7.461 (5.09), 7.464 (5.09), 7.483 (5.41), 7.499 (3.99), 7.634 (1.40), 7.657 (14.87), 7.663 (8.60), 7.680 (0.93), 7.685 (1.10), 8.706 (1.85), 8.720 (3.73), 8.734 (1.82).

Пример 48

(+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 3)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (150 мг, 238 мкмоль, ди*астереоизомер 3*, Пример 88A) в дихлорметане (1.8 мл) добавили TFA (180 мкл, 2.4 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 102 мг (100% чистоты, ее-значение >99%, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +7.5°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.20 мин; MS (ESIpos): m/z = 572/574 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.921 (11.56), 0.937 (11.71), 1.050 (0.44), 1.077 (1.30), 1.106 (1.33), 1.128 (0.54), 1.234 (0.56), 1.626 (1.13), 1.657 (1.35), 1.686 (0.66), 1.729 (2.37), 1.760 (2.30), 1.794 (2.97), 1.821 (2.75), 1.836 (2.48), 1.860 (1.04), 2.048 (3.26), 2.083 (4.03), 2.090 (4.31), 2.104 (2.16), 2.135 (16.00), 2.159 (1.29), 2.429 (1.25), 2.458 (1.97), 2.669 (1.11), 2.697 (1.76), 2.726 (0.96), 3.434 (2.04), 3.461 (3.58), 3.492 (1.67), 3.592 (1.60), 3.670 (2.24), 7.256 (1.35), 7.274 (3.19), 7.292 (2.26), 7.356 (1.92), 7.374 (3.51), 7.392 (1.85), 7.441 (4.84), 7.461 (4.35), 7.480 (4.74), 7.499 (3.41), 7.625 (1.11), 7.648 (12.30), 7.654 (6.45), 7.672 (0.76), 7.676 (0.88), 8.703 (1.72), 8.717 (3.36), 8.731 (1.65), 12.052 (0.67).

Пример 49

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 4)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (140 мг, 223 мкмоль, ди*астереоизомер 4*, Пример 89A) в дихлорметане (1.6 мл) добавили TFA (170 мкл, 2.2 ммоль), и смесь оставили на 30 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали в ацетонитриле/воде. Получили 78 мг (97% чистоты, ее-значение >99%, 59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

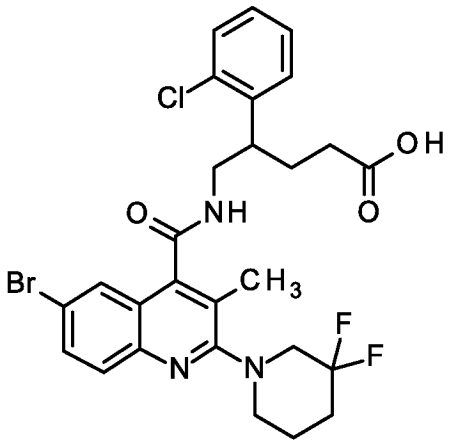
$[\alpha]_D^{20}$ = -17.3°, 436 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.20 мин; MS (ESIpos): m/z = 572/574 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.921 (6.01), 0.936 (6.18), 1.077 (0.69), 1.106 (0.70), 1.626 (0.59), 1.657 (0.70), 1.729 (1.24), 1.760 (1.21), 1.792 (1.61), 1.812 (1.34), 1.820 (1.42), 1.834 (1.41), 1.858 (0.57), 2.045 (1.68), 2.078 (2.14), 2.086 (2.32), 2.134 (8.43), 2.155 (0.82), 2.429 (0.64), 2.500 (16.00), 2.669 (0.63), 2.698 (0.92), 2.726 (0.50), 3.433 (1.14), 3.461 (1.93), 3.491 (0.91), 3.574 (0.74), 3.590 (0.85), 3.669 (1.16), 7.255 (0.73), 7.273 (1.75), 7.292 (1.28), 7.355 (1.03), 7.374 (1.87), 7.392 (0.98), 7.441 (2.63), 7.461 (2.35), 7.480 (2.52), 7.498 (1.77), 7.624 (0.61), 7.647 (6.71), 7.675 (0.51), 8.705 (0.85), 8.719 (1.68), 8.733 (0.85).

Пример 50

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (100 мг, 154 мкмоль, рацемат, Пример 90A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (120 мкл, 1.5 ммоль), и смесь оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток растворили в ацетонитриле и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 70 мг (98% чистоты, 75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 594/596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.73), 0.008 (2.65), 1.795 (0.82), 1.814 (1.76), 1.838 (2.35), 1.881 (4.53), 2.047 (5.28), 2.082 (7.13), 2.091 (7.78), 2.150 (16.00), 2.225 (0.40), 2.327 (0.75), 2.366 (0.66), 2.670 (0.74), 2.709 (0.63), 3.164 (5.24), 3.447 (3.36), 3.476 (6.42), 3.505 (3.20), 3.593 (1.89), 3.686 (3.35), 7.256 (1.75), 7.275 (4.05), 7.293 (2.86), 7.358 (2.48), 7.375 (4.44), 7.394 (2.29), 7.443 (6.36), 7.462 (5.35), 7.486 (5.22), 7.502 (4.30), 7.673 (2.44), 7.695 (13.97), 7.700 (9.61), 7.705 (8.12), 7.723 (1.34), 7.728 (1.56), 8.720 (2.31), 8.734 (4.37), 8.748 (2.09), 12.047 (1.44).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.05 (br. s, 1H), 8.73 (t, 1H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.59-7.42 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.32-7.22 (m, 1H), 3.80-3.64 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.23-3.07 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 8H), 1.94-1.74 (m, 3H).

Пример 51

(-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из *трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (660 мг, 1.01 ммоль, эн*антиомер 1*, Пример 91A) в дихлорметане (8.0 мл) добавили TFA (1.6 мл, 20 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 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 479 мг (100% чистоты, ее-значение >99%, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -17.6°, 589 нм, c = 0.39 г/100 мл, DMSO

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 594/596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.52), -0.008 (6.12), 0.008 (4.60), 0.146 (0.48), 1.797 (0.95), 1.815 (1.92), 1.838 (2.60), 1.881 (4.78), 2.048 (5.58), 2.083 (7.57), 2.092 (8.27), 2.150 (16.00), 2.327 (0.76), 2.366 (0.59), 2.669 (0.62), 2.710 (0.52), 3.162 (5.51), 3.447 (3.52), 3.476 (6.45), 3.504 (3.21), 3.596 (2.04), 3.686 (3.52), 7.258 (1.92), 7.276 (4.03), 7.296 (2.81), 7.358 (2.54), 7.377 (4.41), 7.395 (2.25), 7.442 (6.36), 7.445 (6.48), 7.462 (5.42), 7.465 (5.37), 7.486 (5.36), 7.503 (4.30), 7.673 (2.60), 7.695 (13.64), 7.700 (10.23), 7.705 (8.55), 7.723 (1.42), 7.728 (1.67), 8.719 (2.31), 8.734 (4.43), 8.748 (2.10), 12.048 (3.00).

Пример 52

(+)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из *трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (620 мг, 952 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 92A) в дихлорметане (8.0 мл) добавили TFA (1.5 мл, 19 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 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 397 мг (100% чистоты, ее-значение 98%, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

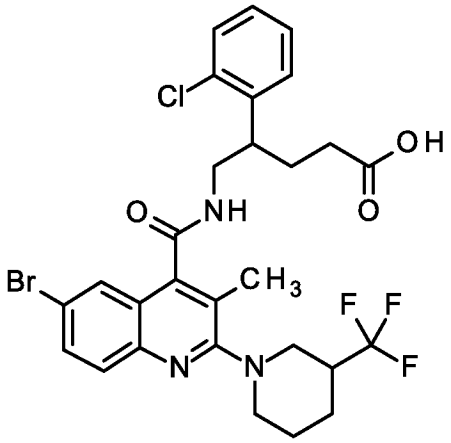
$[\alpha]_D^{20}$ = +12.1°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, DMSO

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 594/596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.83), 0.008 (3.53), 0.146 (0.41), 1.784 (0.53), 1.795 (0.82), 1.814 (1.73), 1.837 (2.38), 1.881 (4.61), 2.013 (0.53), 2.047 (5.23), 2.082 (7.24), 2.090 (7.79), 2.110 (4.09), 2.150 (16.00), 2.327 (0.51), 2.366 (0.50), 2.670 (0.53), 2.709 (0.51), 3.163 (5.34), 3.447 (3.40), 3.476 (6.48), 3.504 (3.25), 3.594 (1.94), 3.685 (3.39), 7.258 (1.69), 7.275 (3.92), 7.293 (2.77), 7.358 (2.34), 7.376 (4.30), 7.393 (2.26), 7.442 (6.13), 7.445 (5.76), 7.462 (5.14), 7.465 (4.75), 7.486 (5.18), 7.503 (4.26), 7.673 (2.10), 7.695 (13.05), 7.700 (9.57), 7.705 (8.01), 7.723 (1.37), 7.728 (1.62), 8.720 (2.18), 8.734 (4.42), 8.748 (2.14), 12.051 (1.27).

Пример 53

5-[({6-бром-3-метил-2-[3-(трифторметил)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



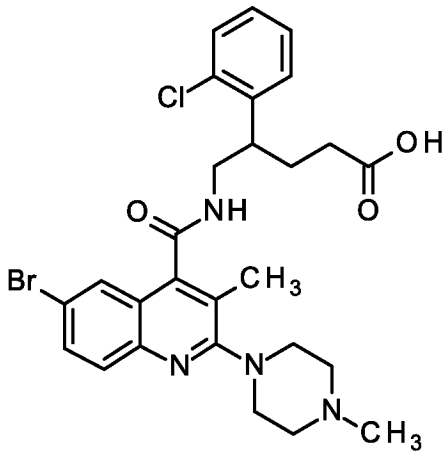
К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-(трифторметил)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (156 мг, 228 мкмоль, *смесь диастереоизомеров*, Пример 93A) в дихлорметане (1.7 мл) добавили TFA (180 мкл, 2.3 ммоль), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 89 мг (98% чистоты, 61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.33 мин; MS (ESIpos): m/z = 626/628 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.367 (0.99), 1.466 (0.45), 1.487 (1.20), 1.496 (1.31), 1.517 (1.47), 1.525 (1.47), 1.547 (0.69), 1.555 (0.65), 1.656 (1.14), 1.680 (1.14), 1.815 (3.30), 1.838 (2.92), 2.004 (1.84), 2.034 (2.50), 2.048 (3.94), 2.083 (3.91), 2.092 (4.19), 2.140 (13.11), 2.753 (1.91), 2.871 (1.12), 2.900 (1.56), 2.926 (0.80), 3.482 (1.80), 3.513 (1.67), 3.599 (1.70), 3.686 (2.90), 3.713 (3.39), 3.742 (2.39), 7.255 (1.45), 7.274 (3.31), 7.292 (2.33), 7.356 (2.00), 7.375 (3.62), 7.393 (1.90), 7.440 (4.78), 7.459 (4.01), 7.487 (4.49), 7.506 (3.81), 7.668 (0.50), 7.689 (16.00), 8.714 (1.66), 8.727 (3.04), 8.741 (1.61), 12.057 (0.83).

Пример 54

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



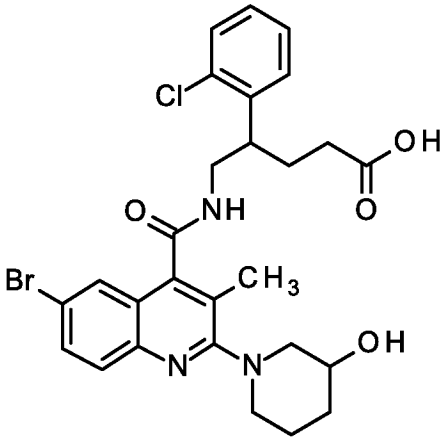
К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (135 мг, 214 мкмоль, рацемат, Пример 94A) в дихлорметане (1.6 мл) добавили TFA (170 мкл, 2.1 ммоль), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 115 мг (98% чистоты, 92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.23 мин; MS (ESIpos): m/z = 573/575 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.30), 0.008 (2.32), 1.784 (0.56), 1.795 (0.95), 1.815 (1.86), 1.837 (2.38), 1.861 (1.34), 2.034 (1.33), 2.046 (5.04), 2.082 (4.92), 2.092 (5.43), 2.104 (2.68), 2.143 (16.00), 2.236 (0.40), 2.328 (0.48), 2.366 (0.50), 2.524 (3.16), 2.670 (0.68), 2.710 (0.66), 2.923 (3.22), 3.599 (2.22), 3.650 (1.13), 3.670 (2.61), 3.684 (4.10), 3.699 (3.14), 7.254 (1.94), 7.274 (4.49), 7.293 (3.29), 7.356 (2.73), 7.374 (4.99), 7.392 (2.56), 7.441 (7.40), 7.444 (6.82), 7.461 (6.18), 7.464 (5.59), 7.484 (5.88), 7.487 (5.82), 7.503 (4.97), 7.664 (2.93), 7.686 (13.99), 7.694 (9.19), 7.699 (7.80), 7.717 (1.75), 7.721 (1.89), 8.719 (2.52), 8.734 (5.03), 8.748 (2.36).

Пример 55

5-[({6-бром-2-[3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (154 мг, 244 мкмоль, с*месь диастереоизомеров*, Пример 95A) 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 очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 55 мг (98% чистоты, 38% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

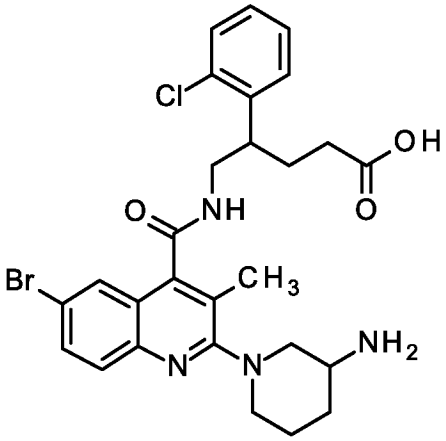
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.71 мин; MS (ESIpos): m/z = 574/576 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.27), 0.008 (3.32), 0.146 (0.42), 1.284 (0.43), 1.295 (0.55), 1.315 (1.31), 1.347 (1.48), 1.368 (0.70), 1.378 (0.62), 1.576 (1.16),

1.604 (1.23), 1.775 (1.85), 1.783 (1.97), 1.795 (1.76), 1.810 (2.61), 1.835 (2.19), 1.857 (1.20), 1.882 (0.40), 1.913 (1.55), 1.922 (1.62), 1.944 (1.55), 2.044 (3.61), 2.078 (4.46), 2.086 (4.74), 2.133 (16.00), 2.156 (1.71), 2.327 (0.48), 2.366 (0.49), 2.523 (1.40), 2.631 (1.40), 2.664 (1.04), 2.710 (0.51), 2.745 (0.93), 2.775 (1.64), 2.804 (0.95), 3.357 (2.61), 3.388 (1.92), 3.512 (2.02), 3.543 (1.94), 3.593 (1.70), 3.682 (4.41), 4.864 (1.31), 7.256 (1.56), 7.274 (3.58), 7.294 (2.49), 7.355 (2.13), 7.374 (3.85), 7.393 (2.01), 7.441 (5.79), 7.444 (5.77), 7.461 (5.11), 7.464 (5.07), 7.481 (5.24), 7.501 (3.83), 7.619 (3.18), 7.642 (11.39), 7.654 (7.20), 7.659 (6.40), 7.676 (1.90), 7.682 (1.95), 8.721 (1.91), 8.735 (3.83), 8.749 (1.84).

Пример 56

5-[({2-[3-Аминопиперидин-1-ил]-6-бром-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



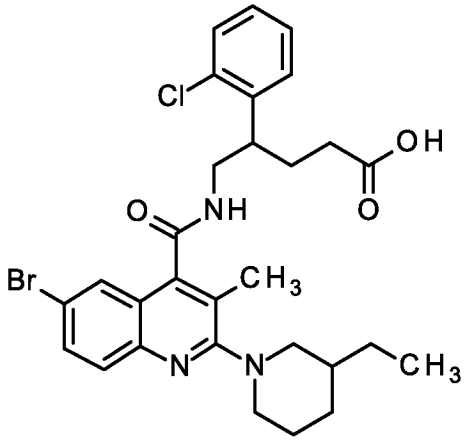
К раствору из *трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-{3-[(*трет*-butoxукарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (162 мг, 222 мкмоль, с*месь диастереоизомеров*, Пример 96A) в дихлорметане (1.6 мл) добавили TFA (170 мкл, 2.2 ммоль), и смесь оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 38 мг (98% чистоты, 29% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.27 мин; MS (ESIpos): m/z = 573/575 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.47), -0.008 (4.19), 0.008 (4.66), 0.146 (0.47), 1.442 (1.31), 1.469 (1.48), 1.676 (1.39), 1.836 (4.04), 1.859 (2.54), 1.961 (1.72), 1.985 (1.67), 2.043 (3.81), 2.074 (5.01), 2.081 (5.07), 2.129 (2.81), 2.164 (16.00), 2.327 (0.88), 2.366 (0.73), 2.670 (0.84), 2.710 (0.82), 2.875 (1.93), 3.228 (2.34), 3.303 (2.21), 3.578 (3.96), 3.671 (3.59), 3.685 (3.79), 7.257 (1.85), 7.276 (4.22), 7.295 (2.95), 7.356 (2.51), 7.375 (4.55), 7.393 (2.37), 7.444 (6.60), 7.463 (5.53), 7.484 (5.50), 7.504 (4.53), 7.647 (4.15), 7.669 (12.29), 7.686 (7.15), 7.691 (6.32), 7.709 (2.23), 7.713 (2.15), 8.751 (1.26), 8.765 (2.72), 8.782 (2.10).

Пример 57

(+/-)-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (157 мг, 244 мкмоль, *смесь диастереоизомеров*, Пример 97A) 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 очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 93 мг (98% чистоты, 64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.43 мин; MS (ESIpos): m/z = 586/588 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.890 (7.22), 0.909 (15.43), 0.927 (7.98), 1.033 (0.70), 1.062 (1.77), 1.085 (1.79), 1.114 (0.79), 1.239 (1.58), 1.256 (3.34), 1.274 (4.29),

1.291 (3.01), 1.563 (2.10), 1.598 (1.87), 1.631 (1.58), 1.745 (2.50), 1.780 (2.02), 1.814 (2.13), 1.837 (3.69), 1.876 (2.18), 2.049 (4.75), 2.080 (5.39), 2.093 (6.18), 2.124 (14.79), 2.163 (1.56), 2.367 (0.47), 2.426 (1.73), 2.710 (1.27), 2.738 (1.77), 3.493 (3.77), 3.516 (3.09), 3.596 (2.29), 3.678 (3.79), 7.252 (1.99), 7.271 (4.31), 7.290 (2.97), 7.354 (2.63), 7.373 (4.57), 7.392 (2.44), 7.437 (6.02), 7.457 (5.32), 7.483 (6.32), 7.502 (4.67), 7.624 (1.86), 7.647 (16.00), 7.676 (1.20), 8.699 (2.34), 8.713 (4.23), 8.727 (2.09).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 11.86 (br. s, 1H), 8.71 (t, 1H), 7.71-7.59 (m, 2H), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.78-3.43 (m, 5H), 2.82-2.61 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 1H), 2.21-1.97 (m, 6H), 1.94-1.69 (m, 3H), 1.68-1.46 (m, 2H), 1.37-1.18 (m, 2H), 1.16-0.98 (m, 1H), 0.91 (t, 3H).

Пример 58

(+)-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 1)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (180 мг, 280 мкмоль, ди*астереоизомер 1*, Пример 98A) в дихлорметане (2.4 мл) добавили TFA (470 мкл, 6.2 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 139 мг (100% чистоты, 85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +4.8°, 589 нм, c = 0.42 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.45 мин; MS (ESIpos): m/z = 586/588 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.892 (6.73), 0.910 (16.00), 0.929 (8.30), 1.034 (0.54), 1.064 (1.47), 1.093 (1.52), 1.115 (0.67), 1.240 (1.18), 1.257 (2.88), 1.275 (3.82), 1.292 (2.63), 1.563 (1.82), 1.598 (1.77), 1.629 (1.43), 1.658 (0.62), 1.746 (2.07), 1.780 (1.69), 1.812 (1.62), 1.837 (2.98), 1.855 (2.28), 1.876 (1.78), 2.025 (0.94), 2.046 (3.88), 2.080 (4.53), 2.091 (5.07), 2.114 (11.74), 2.138 (3.29), 2.162 (1.21), 2.390 (0.94), 2.418 (1.59), 2.445 (0.97), 2.713 (1.14), 2.742 (2.05), 2.772 (1.11), 3.475 (2.07), 3.498 (3.51), 3.520 (2.33), 3.596 (1.74), 3.678 (3.39), 3.693 (2.66), 7.252 (1.52), 7.271 (3.65), 7.289

(2.67), 7.353 (2.16), 7.372 (3.99), 7.390 (2.07), 7.436 (5.20), 7.456 (4.37), 7.484 (5.31), 7.502 (4.33), 7.624 (1.33), 7.647 (13.21), 7.676 (1.03), 8.697 (1.87), 8.711 (3.78), 8.725 (1.91), 12.043 (4.25).

Пример 59

(-)-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (200 мг, 311 мкмоль, ди*астереоизомер 2*, Пример 99A) в дихлорметане (2.6 мл) добавили TFA (530 мкл, 6.8 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 143 мг (100% чистоты, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -26.0°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.45 мин; MS (ESIpos): m/z = 586/588 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.889 (5.96), 0.908 (13.53), 0.926 (6.80), 1.034 (0.52), 1.062 (1.29), 1.085 (1.31), 1.114 (0.57), 1.240 (1.11), 1.256 (2.40), 1.274 (3.14), 1.283 (2.64), 1.291 (2.25), 1.301 (1.76), 1.558 (1.43), 1.604 (1.33), 1.635 (1.24), 1.665 (0.54), 1.745 (1.84), 1.779 (1.51), 1.813 (1.49), 1.835 (2.39), 1.854 (2.18), 1.877 (1.62), 2.033 (1.16), 2.048 (3.43), 2.077 (3.31), 2.085 (3.74), 2.093 (4.43), 2.124 (16.00), 2.138 (2.92), 2.162 (0.92), 2.402 (0.93), 2.429 (1.47), 2.701 (0.89), 2.730 (1.56), 2.757 (0.85), 3.484 (2.87), 3.515 (2.61), 3.596 (1.53), 3.661 (1.81), 3.675 (2.56), 7.254 (1.40), 7.271 (3.10), 7.289 (2.16), 7.355 (1.92), 7.374 (3.34), 7.392 (1.74), 7.438 (4.62), 7.458 (4.18), 7.481 (4.49), 7.500 (3.11), 7.624 (1.31), 7.647 (11.41), 7.671 (0.73), 7.675 (0.82), 8.697 (1.73), 8.712 (3.17), 8.726 (1.55), 12.043 (3.31).

Пример 60

(-)-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 3)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (420 мг, 650 мкмоль, *диастереоизомер 3*, Пример 100A) в дихлорметане (5.5 мл) добавили TFA (1.1 мл, 14 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 348 мг (100% чистоты, 91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -5.1°, 589 нм, c = 0.48 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.45 мин; MS (ESIpos): m/z = 586/588 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.891 (6.76), 0.910 (16.00), 0.928 (8.20), 1.034 (0.55), 1.063 (1.49), 1.085 (1.52), 1.093 (1.51), 1.114 (0.67), 1.239 (1.17), 1.257 (2.87), 1.274 (3.81), 1.292 (2.60), 1.563 (1.83), 1.597 (1.73), 1.629 (1.44), 1.660 (0.62), 1.745 (2.09), 1.779 (1.67), 1.812 (1.63), 1.836 (3.03), 1.853 (2.24), 1.876 (1.77), 2.013 (0.54), 2.025 (0.97), 2.046 (3.88), 2.080 (4.59), 2.090 (5.07), 2.114 (11.27), 2.138 (3.27), 2.162 (1.16), 2.390 (0.94), 2.418 (1.57), 2.713 (1.09), 2.742 (1.95), 2.771 (1.06), 3.474 (2.09), 3.498 (3.43), 3.520 (2.33), 3.596 (1.71), 3.678 (3.31), 3.693 (2.57), 7.252 (1.56), 7.271 (3.74), 7.289 (2.72), 7.353 (2.19), 7.372 (4.02), 7.390 (2.08), 7.436 (5.26), 7.456 (4.43), 7.484 (5.27), 7.502 (4.30), 7.624 (1.39), 7.647 (13.75), 7.676 (1.02), 8.697 (1.88), 8.712 (3.76), 8.726 (1.87), 12.047 (1.45).

Пример 61

(+)-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 4)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (463 мг, 720 мкмоль, *диастереоизомер 4*, Пример 101A) в дихлорметане (6.1 мл) добавили TFA (1.2 мл, 16 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды.

Получили 360 мг (100% чистоты, 85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

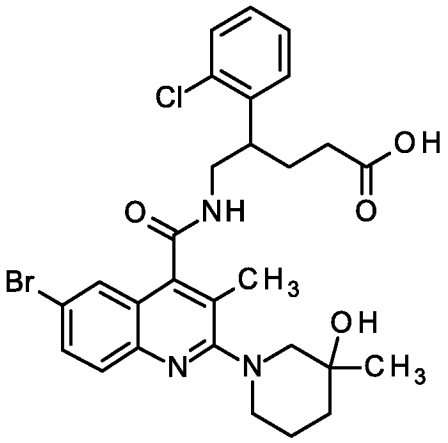
$[\alpha]_D^{20}$ = +27.7°, 589 нм, c = 0.48 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.45 мин; MS (ESIpos): m/z = 586/588 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.888 (5.59), 0.907 (13.71), 0.925 (6.95), 1.033 (0.43), 1.062 (1.18), 1.084 (1.19), 1.092 (1.20), 1.113 (0.54), 1.123 (0.48), 1.238 (0.87), 1.256 (2.08), 1.265 (1.91), 1.273 (2.87), 1.282 (2.43), 1.290 (2.12), 1.300 (1.70), 1.317 (0.67), 1.557 (1.25), 1.565 (1.23), 1.573 (1.20), 1.603 (1.20), 1.635 (1.16), 1.665 (0.50), 1.744 (1.64), 1.778 (1.28), 1.793 (0.94), 1.814 (1.27), 1.836 (2.25), 1.854 (1.87), 1.876 (1.47), 2.033 (0.90), 2.049 (3.07), 2.078 (2.80), 2.085 (3.19), 2.094 (3.73), 2.125 (16.00), 2.139 (2.89), 2.163 (0.88), 2.402 (0.81), 2.430 (1.33), 2.458 (0.81), 2.701 (0.82), 2.731 (1.48), 2.759 (0.82), 3.485 (2.59), 3.515 (2.44), 3.599 (1.42), 3.624 (0.88), 3.642 (0.73), 3.662 (1.56), 3.676 (2.32), 7.253 (1.31), 7.272 (3.02), 7.292 (2.12), 7.355 (1.80), 7.374 (3.28), 7.392 (1.70), 7.440 (4.50), 7.460 (3.99), 7.483 (4.32), 7.501 (2.96), 7.624 (1.00), 7.647 (12.31), 7.652 (6.71), 7.670 (0.66), 7.675 (0.81), 8.699 (1.53), 8.713 (3.02), 8.727 (1.49), 12.053 (0.70).

Пример 62

5-[({6-бром-2-[3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (148 мг, 229

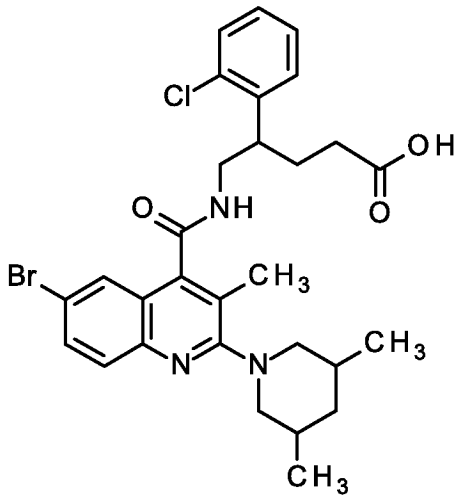
мкмоль, смесь *диастереоизомеров*, Пример 102A) в дихлорметане (1.7 мл) добавили TFA (180 мкл, 2.3 ммоль), и смесь оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 106 мг (98% чистоты, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.83 мин; MS (ESIpos): m/z = 588/560 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.69), 1.190 (16.00), 1.557 (3.93), 1.570 (4.21), 1.613 (1.10), 1.627 (1.00), 1.796 (0.66), 1.814 (1.72), 1.836 (2.49), 1.859 (1.71), 2.045 (2.66), 2.061 (1.71), 2.079 (3.37), 2.086 (4.47), 2.134 (2.03), 2.165 (10.97), 2.855 (0.60), 3.021 (7.70), 3.075 (3.50), 3.592 (1.35), 3.676 (2.23), 4.614 (1.55), 7.254 (1.18), 7.274 (2.80), 7.292 (1.97), 7.356 (1.67), 7.374 (3.07), 7.392 (1.61), 7.441 (4.38), 7.461 (3.98), 7.481 (4.14), 7.499 (2.92), 7.614 (2.20), 7.636 (7.81), 7.649 (5.05), 7.654 (4.49), 7.671 (1.34), 7.676 (1.37), 8.712 (1.50), 8.727 (2.91), 8.741 (1.39).

Пример 63

5-[({6-бром-2-[3,5-диметилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3,5-диметилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (91 мг, 142 мкмоль, смесь *диастереоизомеров*, Пример 103A) в дихлорметане (4.8 мл) добавили

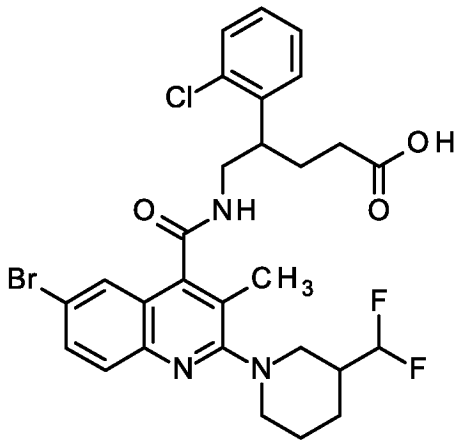
TFA (110 мкл, 1.4 ммоль), и смесь перемешивали 42 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (105 мкл, 0.7 ммоль), и смесь перемешивали дополнительные 66 ч при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток сначала предварительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6) и затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 47 мг (100% чистоты, 57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.42 & 2.44 мин; MS (ESIpos): m/z = 586/586 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.718 (1.40), 0.748 (1.54), 0.778 (0.50), 0.898 (15.75), 0.913 (16.00), 1.005 (3.11), 1.021 (3.17), 1.234 (0.86), 1.424 (0.56), 1.437 (1.00), 1.451 (0.61), 1.808 (3.64), 1.839 (3.30), 1.861 (1.10), 2.049 (3.42), 2.083 (3.96), 2.090 (4.17), 2.134 (11.83), 2.164 (3.04), 2.266 (1.30), 2.294 (2.05), 2.323 (1.27), 2.848 (0.48), 3.116 (0.65), 3.146 (0.56), 3.488 (2.66), 3.517 (2.54), 3.592 (1.54), 3.674 (2.27), 7.256 (1.27), 7.274 (2.92), 7.292 (2.07), 7.356 (1.74), 7.375 (3.20), 7.393 (1.71), 7.440 (4.43), 7.460 (4.05), 7.480 (4.37), 7.499 (3.07), 7.625 (0.76), 7.647 (13.38), 7.673 (0.59), 8.692 (1.42), 8.705 (2.74), 12.049 (1.42).

Пример 64

5-[({6-бром-2-[3-(дифторметил)пиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-(дифторметил)пиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (116 мг, 48%

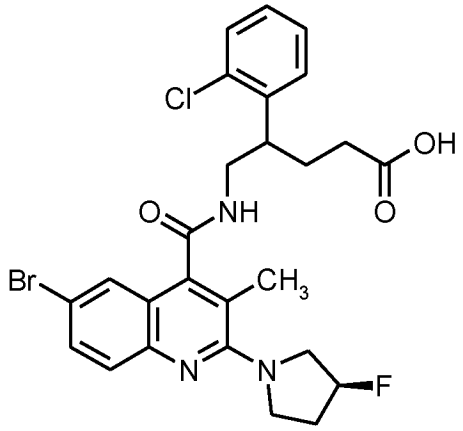
чистоты, 83.0 мкмоль, смесь *диастереоизомеров*, Пример 104A) в дихлорметане (2.9 мл) добавили TFA (64 мкл, 830 мкмоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (64 мкл, 830 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 24 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (64 мкл, 830 мкмоль), и 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 34 мг (93% чистоты, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.13), -0.008 (16.00), 0.008 (9.90), 0.146 (1.18), 1.235 (0.65), 1.397 (0.96), 1.427 (1.09), 1.664 (0.92), 1.812 (2.31), 1.853 (2.49), 2.044 (2.96), 2.088 (3.57), 2.139 (9.68), 2.327 (1.57), 2.366 (1.57), 2.523 (9.59), 2.669 (1.96), 2.710 (2.40), 2.838 (1.48), 3.413 (1.57), 3.553 (2.18), 3.581 (2.75), 3.681 (2.44), 5.754 (0.70), 5.941 (0.70), 6.083 (1.40), 6.096 (1.31), 6.237 (0.74), 7.257 (1.26), 7.274 (2.57), 7.293 (1.87), 7.356 (1.61), 7.375 (2.92), 7.392 (1.66), 7.439 (4.40), 7.459 (3.75), 7.485 (3.79), 7.502 (3.10), 7.677 (13.34), 8.734 (2.31), 12.043 (1.13).

Пример 65

5-[({6-бром-2-[(*3S*)-3-фторпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь эпимеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[(*3S*)-3-фторпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (141 мг, 89%

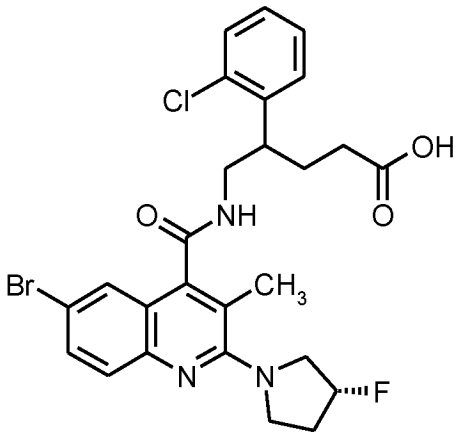
чистоты, 203 мкмоль, *смесь эпимеров*, Пример 105A) в дихлорметане (2.2 мл) добавили TFA (160 мкл, 2.0 ммоль), и смесь перемешивали 42 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (80 мкл, 1.0 ммоль), и смесь перемешивали дополнительные 24 ч при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 44 мг (94% чистоты, 36% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.75 мин; MS (ESIpos): m/z = 562/564 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.50), -0.008 (4.85), 0.008 (4.45), 0.146 (0.45), 1.235 (0.77), 1.797 (1.23), 1.818 (2.56), 1.838 (3.44), 1.862 (1.98), 1.988 (0.79), 2.047 (7.30), 2.076 (7.77), 2.088 (7.95), 2.138 (4.97), 2.176 (16.00), 2.327 (0.92), 2.366 (0.79), 2.669 (0.79), 2.709 (0.74), 3.600 (6.02), 3.866 (2.36), 3.884 (2.32), 3.911 (2.23), 3.944 (1.37), 4.013 (1.48), 4.046 (1.24), 5.330 (3.51), 5.464 (3.44), 5.754 (5.44), 7.245 (1.57), 7.261 (4.38), 7.280 (5.05), 7.297 (2.40), 7.346 (2.58), 7.364 (5.51), 7.382 (5.14), 7.401 (2.31), 7.437 (10.14), 7.440 (9.69), 7.457 (8.61), 7.459 (8.00), 7.473 (5.24), 7.476 (5.21), 7.491 (5.14), 7.504 (8.41), 7.508 (7.91), 7.526 (10.05), 7.530 (9.68), 7.574 (5.17), 7.579 (8.88), 7.585 (4.72), 7.596 (2.97), 7.602 (5.05), 7.607 (2.72), 7.893 (1.57), 8.694 (4.86), 12.050 (1.46).

Пример 66

5-[({6-бром-2-[(*3R*)-3-фторпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь эпимеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[(*3R*)-3-фторпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноат (120 мг, 96% чистоты, 187 мкмоль, *смесь эпимеров*, Пример 106A) в дихлорметане (2.4 мл) добавили TFA (140 мкл, 1.9 ммоль), и смесь перемешивали 42 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (80 мкл, 1.0 ммоль), и смесь перемешивали дополнительные 24 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (80 мкл, 1.0 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 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 86 мг (97% чистоты, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.76 мин; MS (ESIpos): m/z = 562/564 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.49), 0.146 (0.51), 1.798 (1.12), 1.817 (2.38), 1.839 (3.22), 1.862 (1.84), 2.049 (7.23), 2.078 (7.50), 2.089 (7.59), 2.121 (3.46), 2.139 (4.86), 2.176 (16.00), 2.327 (0.85), 2.366 (0.67), 2.670 (0.79), 2.710 (0.70), 3.600 (5.99), 3.626 (4.79), 3.657 (4.00), 3.867 (2.42), 3.883 (2.41), 3.912 (2.32), 3.945 (1.44), 4.012 (1.54), 4.046 (1.33), 5.331 (3.59), 5.465 (3.56), 5.754 (6.66), 7.245 (1.53), 7.263 (4.27), 7.280 (4.74), 7.297 (2.23), 7.326 (0.79), 7.346 (2.69), 7.364 (5.42), 7.383 (4.83), 7.400 (2.08), 7.437 (9.28), 7.440 (9.14), 7.457 (7.78), 7.477 (5.10), 7.492 (4.88), 7.504 (7.74), 7.508 (7.57), 7.526 (9.34), 7.530 (9.61), 7.574 (4.77), 7.580 (8.37), 7.585 (4.71), 7.596 (2.81), 7.602 (4.80), 7.607 (2.77), 8.693 (4.97), 12.045 (3.38).

Разделение смеси эпимеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (72 мг) растворили в метаноле (12 мл) и посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе разделили на энантиомеры/эпимеры (смотрите Примеры 67 и 68) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 100 мл/мин; ввод проб: 1.0 мл; элюент: 20% метанола / 80% диоксида углерода; продолжительность действия 21 мин, изократический, УФ-детектирование 210 нм, температура 40 °C]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 67

(+)-5-[({6-бром-2-[(*3R*)-3-фторпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(эпимер 1)*

При описанном в Примере 66 разделении энантиомеров получили 16 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого эпимера/энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +22.1°, 589 нм, c = 0.29 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.79 мин; MS (ESIpos): m/z = 562/564 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.64), -0.008 (5.27), 0.008 (5.32), 0.070 (0.55), 0.146 (0.62), 1.236 (0.44), 1.359 (1.61), 1.754 (0.54), 1.819 (2.40), 1.840 (3.08), 1.865 (1.93), 2.025 (2.41), 2.051 (6.86), 2.078 (7.50), 2.092 (6.21), 2.100 (4.56), 2.115 (3.52), 2.141 (5.17), 2.177 (16.00), 2.295 (0.60), 2.327 (0.93), 2.670 (0.75), 2.994 (0.93), 3.207 (0.79), 3.601 (5.46), 3.672 (4.92), 3.840 (1.34), 3.867 (2.43), 3.884 (2.44), 3.913 (2.25), 3.946 (1.30), 4.023 (1.47), 4.047 (1.26), 5.331 (3.06), 5.466 (3.06), 6.311 (0.64), 7.246 (2.55), 7.264 (5.98), 7.283 (4.16), 7.347 (3.88), 7.366 (6.57), 7.384 (3.70), 7.437 (8.61), 7.440 (9.05), 7.457 (7.58), 7.460 (7.75), 7.477 (7.69), 7.493 (5.77), 7.496 (5.99), 7.508 (8.92), 7.530 (14.54), 7.580 (8.24), 7.585 (7.42), 7.602 (4.52), 7.608 (4.33), 7.879 (0.83), 8.680 (2.80), 8.695 (5.16), 8.708 (2.51), 12.041 (3.60).

Пример 68

(+)-5-[({6-бром-2-[(*3R*)-3-фторпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(эпимер 2)*

При описанном в Примере 66 разделении энантиомеров получили 14 мг (100% чистоты, ее-значение 82%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого эпимера/энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +40.7°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

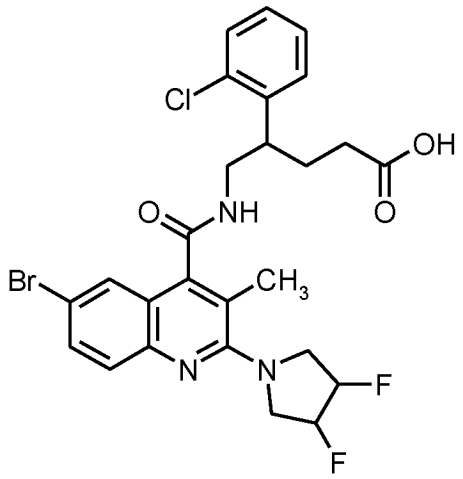
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.79 мин; MS (ESIpos): m/z = 562/564 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.09), -0.008 (9.27), 0.008 (8.56), 0.069 (2.49), 0.146 (1.09), 1.235 (0.52), 1.359 (1.59), 1.754 (0.45), 1.798 (1.61), 1.819 (2.89), 1.839 (3.82), 1.861 (2.49), 2.048 (7.89), 2.089 (9.53), 2.136 (6.02), 2.174 (14.55), 2.327 (1.47), 2.366 (0.43), 2.670 (1.33), 2.994 (0.52), 3.207 (1.14), 3.462 (0.47), 3.578 (4.81), 3.602 (6.35), 3.627 (5.43), 3.640 (5.24), 3.703 (2.56), 3.857 (2.49), 3.876 (2.44), 3.903 (2.23), 3.944 (1.37), 4.011 (1.49), 4.044 (1.23), 5.330 (3.56), 5.464 (3.51), 6.305 (0.71), 6.310 (1.02), 6.316 (0.69), 7.260 (4.27), 7.280 (5.78), 7.298 (3.93), 7.365 (4.76), 7.383 (6.42), 7.400 (3.96), 7.421 (1.75), 7.437 (10.38), 7.440 (10.05), 7.457 (8.53), 7.460

(8.18), 7.486 (6.83), 7.504 (13.27), 7.525 (16.00), 7.574 (8.23), 7.579 (8.63), 7.596 (4.62), 7.601 (5.03), 7.879 (1.37), 8.675 (3.25), 8.689 (5.67), 8.703 (3.18), 9.688 (0.50), 12.040 (7.44).

Пример 69

5-[({6-бром-2-[*транс*-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[*транс*-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (169 мг, 77% чистоты, 204 мкмоль, *смесь диастереоизомеров*, Пример 107A) в дихлорметане (2.3 мл) добавили TFA (160 мкл, 2.0 ммоль), и смесь перемешивали 42 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали. Получили 8 мг (100% чистоты, 7% теор. вых.) первой партии указанного в заголовке соединения и 57 мг (98% чистоты, 47% теор. вых.) второй партии указанного в заголовке соединения.

Аналитика первой партии:

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 580/582 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.235 (1.28), 1.258 (0.52), 1.372 (6.58), 1.822 (1.87), 1.836 (3.94), 1.851 (4.34), 1.866 (2.51), 1.986 (0.72), 2.065 (8.57), 2.083 (9.10), 2.108 (4.07), 2.130 (4.83), 2.141 (4.69), 2.162 (3.43), 2.198 (16.00), 2.308 (0.51), 3.613

(3.36), 3.645 (3.02), 3.758 (4.47), 4.101 (3.01), 4.175 (3.15), 5.378 (6.46), 5.468 (6.57), 5.743 (0.97), 7.252 (2.23), 7.264 (4.72), 7.278 (4.83), 7.352 (2.93), 7.365 (5.53), 7.377 (4.90), 7.441 (9.98), 7.454 (9.21), 7.477 (6.06), 7.490 (8.21), 7.501 (4.48), 7.555 (5.84), 7.570 (8.53), 7.616 (6.75), 7.630 (4.65), 7.888 (1.25), 8.680 (7.05), 12.012 (1.02).

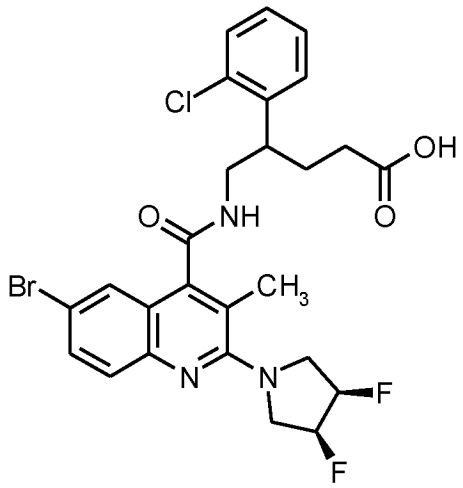
Аналитика второй партии:

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 580/582 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.66), -0.008 (6.04), 0.008 (5.65), 0.146 (0.64), 1.157 (0.68), 1.175 (1.34), 1.192 (0.75), 1.234 (0.57), 1.367 (1.36), 1.801 (1.23), 1.819 (2.68), 1.842 (3.65), 1.865 (2.07), 1.988 (2.50), 2.049 (6.83), 2.077 (7.97), 2.089 (8.19), 2.114 (3.09), 2.139 (3.90), 2.192 (16.00), 2.304 (0.43), 2.327 (1.16), 2.366 (0.91), 2.523 (3.13), 2.670 (1.02), 2.710 (1.00), 3.600 (3.25), 3.647 (2.77), 3.741 (3.54), 4.020 (0.79), 4.038 (0.93), 4.074 (2.36), 4.100 (2.22), 4.183 (2.45), 5.354 (5.11), 5.360 (5.45), 5.494 (5.49), 5.500 (5.36), 5.754 (2.75), 7.246 (1.66), 7.264 (4.63), 7.282 (5.06), 7.301 (2.25), 7.348 (2.63), 7.366 (5.81), 7.385 (5.15), 7.403 (2.16), 7.439 (10.44), 7.458 (8.76), 7.476 (5.56), 7.479 (5.83), 7.494 (6.33), 7.509 (3.43), 7.544 (5.83), 7.548 (6.45), 7.566 (10.80), 7.571 (11.57), 7.609 (5.56), 7.615 (9.74), 7.621 (5.65), 7.631 (3.13), 7.637 (5.38), 7.643 (3.27), 7.893 (0.68), 8.688 (3.29), 8.702 (6.42), 8.716 (3.43), 12.035 (0.98).

Пример 70

(+/-)-5-[({6-бром-2-[*цис*-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[*цис*-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (160 мг, 93%

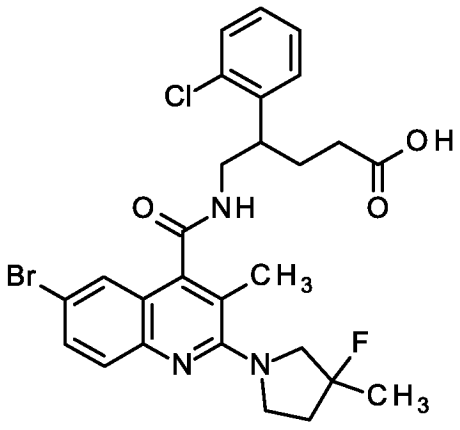
чистоты, 233 мкмоль, рацемат, Пример 108A) в дихлорметане (2.3 мл) добавили TFA (180 мкл, 2.3 ммоль), и смесь перемешивали 66 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 68 мг (93% чистоты, 47% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 580/582 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.26), -0.008 (12.03), 0.008 (11.85), 0.146 (1.32), 1.157 (0.60), 1.174 (1.32), 1.192 (0.60), 1.236 (0.54), 1.368 (0.42), 1.797 (1.08), 1.816 (2.41), 1.839 (3.25), 1.862 (1.80), 1.988 (2.47), 2.046 (5.95), 2.080 (7.04), 2.090 (7.22), 2.137 (6.02), 2.160 (14.20), 2.297 (0.42), 2.327 (1.80), 2.366 (1.86), 2.523 (6.44), 2.669 (2.11), 2.710 (2.05), 3.586 (2.89), 3.671 (3.55), 3.782 (3.19), 3.994 (2.53), 4.021 (2.47), 5.298 (3.07), 5.311 (2.29), 5.324 (2.41), 5.333 (2.47), 5.426 (2.65), 5.435 (2.77), 5.448 (2.41), 5.460 (3.07), 5.754 (7.10), 7.254 (2.35), 7.271 (5.17), 7.290 (3.73), 7.356 (3.25), 7.374 (5.95), 7.392 (3.43), 7.438 (9.32), 7.440 (9.44), 7.458 (7.70), 7.460 (7.58), 7.482 (7.46), 7.499 (5.53), 7.541 (8.78), 7.563 (16.00), 7.609 (8.54), 7.614 (8.18), 7.631 (4.63), 7.636 (4.69), 8.678 (3.13), 8.693 (6.38), 8.707 (3.13), 12.043 (7.52).

Пример 71

5-[({6-бром-2-[3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



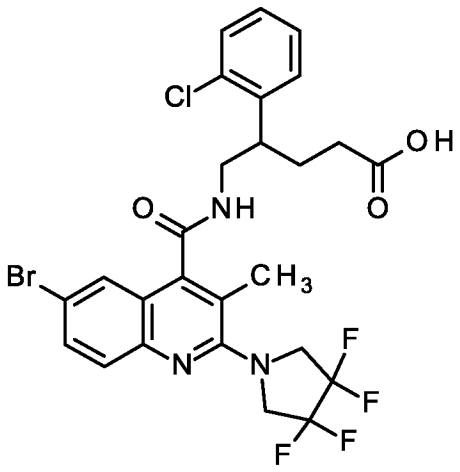
К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (120 мг, 96% чистоты, 181 мкмоль, с*месь диастереоизомеров*, Пример 109A) в дихлорметане (2.4 мл) добавили TFA (140 мкл, 1.8 ммоль), и смесь перемешивали 42 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (70 мкл, 0.9 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 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 83 мг (100% чистоты, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.89 мин; MS (ESIpos): m/z = 576/578 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (2.03), 1.157 (4.22), 1.175 (8.34), 1.192 (4.18), 1.541 (8.21), 1.593 (8.22), 1.817 (0.84), 1.839 (1.06), 1.862 (0.58), 1.988 (16.00), 2.018 (0.92), 2.048 (2.34), 2.078 (2.77), 2.088 (2.72), 2.114 (1.68), 2.134 (2.41), 2.170 (5.51), 2.327 (0.45), 2.523 (1.92), 2.670 (0.43), 3.616 (1.97), 3.798 (0.72), 3.829 (0.51), 3.890 (0.85), 3.921 (1.25), 3.947 (0.84), 4.003 (1.38), 4.021 (3.82), 4.038 (3.71), 4.056 (1.22), 7.246 (0.61), 7.262 (1.49), 7.281 (1.62), 7.298 (0.74), 7.346 (1.01), 7.365 (1.86), 7.382 (1.59), 7.401 (0.70), 7.437 (3.28), 7.457 (2.76), 7.474 (1.73), 7.494 (3.00), 7.499 (2.45), 7.516 (3.28), 7.521 (3.10), 7.566 (1.68), 7.572 (2.81), 7.578 (1.55), 7.589 (0.99), 7.594 (1.61), 7.600 (0.88), 8.692 (1.46), 12.038 (3.86).

Пример 72

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



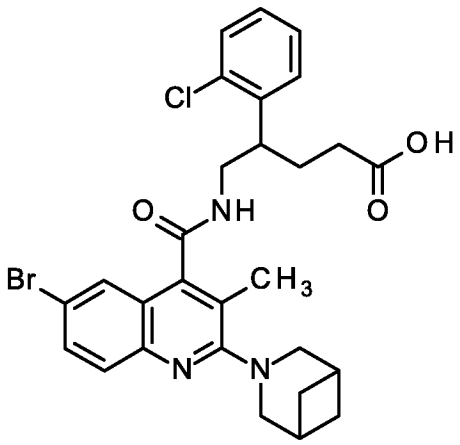
К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (69 мг, 9% чистоты, 9.49 мкмоль, рацемат, Пример 110A) в дихлорметане (910 мкл) добавили TFA (7.3 мкл, 95 мкмоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (7.3 мкл, 95 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 48 ч при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 4 мг (100% чистоты, 68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.21 мин; MS (ESIpos): m/z = 616/618 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.052 (0.83), 0.854 (0.54), 0.901 (1.54), 0.911 (1.52), 1.236 (2.63), 1.262 (1.41), 1.300 (0.66), 1.338 (0.74), 1.369 (1.41), 1.820 (1.99), 1.834 (4.21), 1.848 (4.54), 1.864 (2.58), 2.047 (3.16), 2.060 (9.95), 2.078 (9.12), 2.083 (7.22), 2.092 (4.10), 2.099 (3.52), 2.107 (3.71), 2.125 (4.63), 2.132 (5.17), 2.139 (6.68), 2.156 (4.33), 2.184 (16.00), 2.256 (0.78), 2.313 (0.61), 2.383 (0.51), 2.611 (0.63), 3.512 (0.66), 3.589 (4.04), 3.689 (4.56), 4.258 (10.47), 7.261 (3.41), 7.274 (6.97), 7.286 (4.66), 7.360 (4.30), 7.373 (7.46), 7.385 (4.17), 7.443 (11.50), 7.457 (10.28), 7.482 (9.64), 7.495 (8.17), 7.648 (9.39), 7.662 (15.42), 7.697 (9.84), 7.712 (5.70), 7.888 (0.93), 8.680 (4.82), 8.689 (8.49), 8.698 (4.46), 12.010 (4.14).

Пример 73

(+/-)-5-[({2-[3-азабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]-6-бром-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



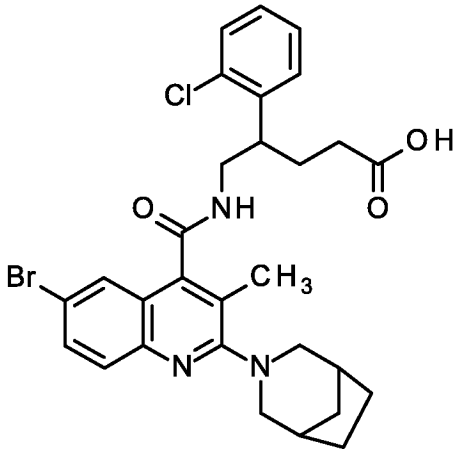
К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-[({2-[3-азабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]-6-бром-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (63 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 111A) в дихлорметане (2.5 мл) добавили TFA (120 мкл, 1.5 ммоль), и смесь перемешивали 24 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (7.3 мкл, 95 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 48 ч при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 38 мг (100% чистоты, 66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 570/572 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.04), -0.008 (9.81), 0.008 (9.81), 0.146 (1.07), 1.235 (0.70), 1.369 (1.83), 1.426 (1.48), 1.439 (9.09), 1.445 (8.32), 1.455 (8.53), 1.461 (9.55), 1.474 (1.76), 1.796 (1.00), 1.814 (2.18), 1.838 (3.04), 1.861 (1.76), 1.885 (0.56), 2.046 (5.15), 2.076 (9.00), 2.087 (12.29), 2.102 (8.74), 2.108 (8.81), 2.124 (4.50), 2.134 (4.24), 2.158 (2.02), 2.195 (16.00), 2.274 (0.46), 2.300 (0.56), 2.327 (0.86), 2.366 (0.93), 2.670 (0.83), 2.710 (0.93), 3.591 (2.83), 3.666 (3.99), 3.867 (3.83), 7.253 (2.32), 7.272 (5.24), 7.291 (3.69), 7.354 (3.39), 7.373 (6.14), 7.391 (3.73), 7.438 (8.74), 7.441 (8.70), 7.458 (7.05), 7.461 (6.91), 7.480 (6.61), 7.498 (4.78), 7.524 (7.63), 7.546 (15.61), 7.581 (8.77), 7.587 (8.16), 7.603 (4.20), 7.609 (4.20), 8.705 (2.81), 8.720 (5.43), 8.734 (2.81), 11.983 (0.42).

Пример 74

(+/-)-5-[({2-[3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-6-бром-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



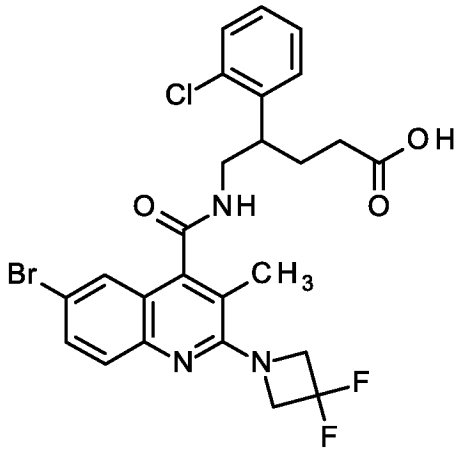
К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-[({2-[3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-6-бром-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (77 мг, 120 мкмоль, рацемат, Пример 112A) в дихлорметане (2.0 мл) добавили TFA (140 мкл, 1.8 ммоль), и смесь перемешивали 48 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (140 мкл, 1.8 ммоль), и смесь перемешивали дополнительные 18 ч при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 38 мг (100% чистоты, 54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.40 мин; MS (ESIpos): m/z = 584/586 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.42), -0.008 (3.49), 0.008 (3.22), 0.147 (0.42), 1.236 (0.97), 1.325 (1.08), 1.349 (4.20), 1.552 (10.36), 1.652 (4.29), 1.664 (4.68), 1.702 (1.24), 1.749 (5.47), 1.768 (5.29), 1.808 (2.02), 1.830 (2.75), 1.853 (1.69), 2.039 (4.17), 2.067 (6.22), 2.074 (5.47), 2.088 (3.49), 2.097 (2.29), 2.123 (3.05), 2.146 (1.53), 2.182 (16.00), 2.226 (0.73), 2.299 (7.19), 2.366 (0.81), 2.670 (0.80), 2.710 (0.78), 2.890 (2.64), 2.907 (3.61), 2.934 (3.27), 3.133 (0.41), 3.583 (2.22), 3.668 (3.76), 7.256 (2.02), 7.274 (4.53), 7.292 (3.24), 7.354 (2.83), 7.373 (5.00), 7.391 (2.71), 7.443 (7.29), 7.445 (7.37), 7.466 (7.25), 7.475 (6.63), 7.494 (4.54), 7.605 (4.66), 7.627 (14.17), 7.643 (8.36), 7.648 (7.56), 7.666 (2.56), 7.671 (2.59), 8.734 (2.17), 8.748 (4.20), 8.762 (2.05).

Пример 75

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



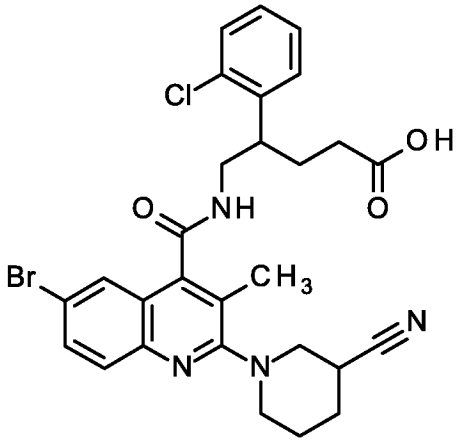
К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (30 мг, 96% чистоты, 46.2 мкмоль, рацемат, Пример 113A) в дихлорметане (1.9 мл) добавили TFA (36 мкл, 460 мкмоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (36 мкл, 460 мкмоль), и смесь перемешивали дополнительные 24 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (18 мкл, 230 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 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 18 мг (100% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 566/568 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.80), 0.008 (14.73), 0.146 (1.67), 1.236 (1.47), 1.367 (1.27), 1.793 (1.20), 1.813 (2.47), 1.835 (3.20), 1.858 (1.80), 2.041 (9.47), 2.066 (14.00), 2.085 (9.27), 2.113 (3.20), 2.133 (3.93), 2.156 (1.80), 2.327 (2.40), 2.366 (2.07), 2.523 (8.00), 2.669 (2.73), 2.710 (2.13), 3.585 (2.80), 3.673 (3.73), 4.581 (6.73), 4.613 (12.67), 4.644 (6.60), 5.754 (9.53), 7.254 (2.20), 7.271 (5.00), 7.290 (3.53), 7.352 (3.00), 7.371 (5.47), 7.389 (3.00), 7.438 (9.33), 7.458 (8.07), 7.476 (7.53), 7.493 (5.67), 7.588 (7.87), 7.610 (16.00), 7.647 (8.87), 7.652 (7.80), 7.669 (4.27), 7.674 (4.07), 8.693 (3.07), 8.707 (5.87), 8.722 (2.93), 12.045 (3.13).

Пример 76

5-[({6-бром-2-[3-цианпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-цианпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (197 мг, 308 мкмоль, с*месь диастереоизомеров*, Пример 114A) в дихлорметане (4.0 мл) добавили TFA (360 мкл, 4.6 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 8) сначала предварительно очистили и затем еще дважды дополнительно очистили таким же методом. Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 55 мг (95% чистоты, 29% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

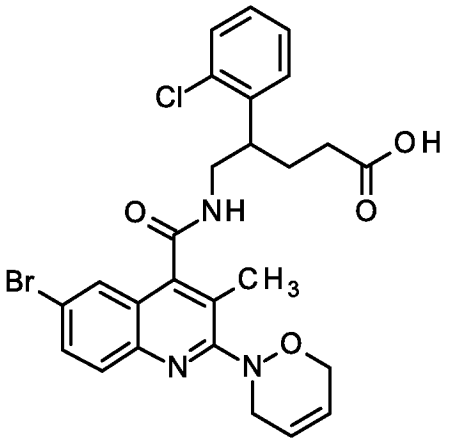
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 583/585 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.11), 0.008 (3.20), 0.938 (0.76), 0.955 (0.75), 1.488 (9.73), 1.656 (0.56), 1.667 (0.80), 1.719 (1.80), 1.802 (2.69), 1.825 (3.97), 1.846 (2.65), 1.876 (4.02), 1.888 (5.87), 1.901 (4.88), 2.003 (1.54), 2.015 (3.69), 2.041 (6.06), 2.063 (3.89), 2.073 (3.24), 2.100 (2.40), 2.122 (1.26), 2.181 (16.00), 2.239 (0.56), 2.327 (0.59), 2.366 (0.58), 2.523 (1.43), 2.665 (0.46), 2.670 (0.55), 2.710 (0.66), 2.756 (4.54), 3.020 (2.08), 3.212 (2.91), 3.268 (4.82), 3.276 (4.72), 3.295 (4.84), 3.328 (5.24), 3.441 (3.75), 3.456 (3.51), 3.473 (2.89), 3.487 (2.47), 3.580 (2.53), 3.681 (3.48), 7.252 (1.84), 7.270 (4.21), 7.287 (2.95), 7.352 (2.53), 7.371 (4.60), 7.389 (2.37), 7.436 (6.16), 7.440 (5.96), 7.456 (5.23), 7.459 (4.98), 7.478 (5.40), 7.495 (4.41), 7.669 (1.98), 7.691

(14.43), 7.694 (12.09), 7.699 (8.72), 7.717 (1.14), 7.721 (1.37), 7.891 (0.91), 8.753 (2.20), 8.767 (4.21), 8.781 (2.02).

Пример 77

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,6-дигидро-2*H*-1,2-оксазин-2-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



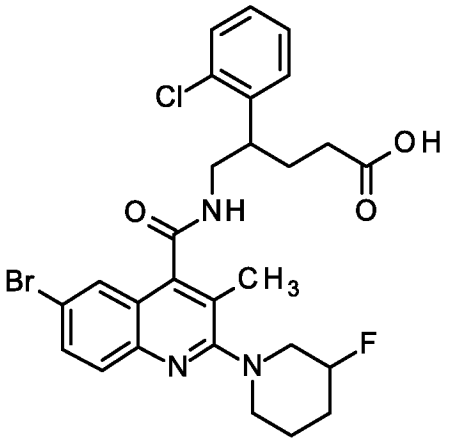
К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,6-дигидро-2*H*-1,2-оксазин-2-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (65 мг, 106 мкмоль, рацемат, Пример 115A) в дихлорметане (2.0 мл) добавили TFA (160 мкл, 2.1 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 51 мг (97% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 558/560 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.935 (1.33), 0.952 (1.27), 1.066 (1.35), 1.082 (1.38), 1.531 (8.69), 1.809 (1.67), 1.830 (1.32), 1.945 (1.75), 1.972 (2.68), 1.992 (3.01), 2.006 (3.92), 2.033 (2.92), 2.187 (8.46), 2.327 (0.72), 2.365 (0.70), 2.669 (0.84), 2.730 (4.10), 3.334 (2.23), 3.556 (1.91), 3.673 (2.35), 4.069 (6.50), 4.505 (4.29), 5.990 (1.44), 6.015 (3.42), 6.049 (2.99), 6.074 (1.24), 7.246 (1.38), 7.264 (3.21), 7.282 (2.18), 7.346 (1.76), 7.365 (3.36), 7.384 (1.70), 7.436 (4.65), 7.459 (5.68), 7.481 (2.65), 7.548 (0.84), 7.743 (15.75), 7.745 (16.00), 8.955 (2.23).

Пример 78

5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



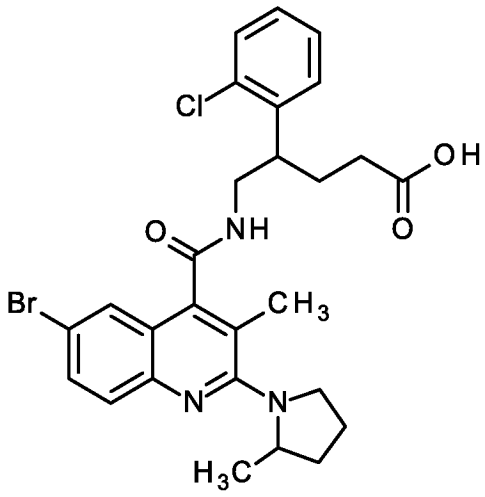
К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (75 мг, 118 мкмоль, *смесь диастереоизомеров*, Пример 116A) в дихлорметане (870 мкл) добавили TFA (91 мкл, 1.2 ммоль), и смесь оставили на 16 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 56 мг (98% чистоты, 80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 576/578 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.24), 0.008 (2.48), 1.642 (1.63), 1.765 (0.52), 1.793 (1.91), 1.810 (3.01), 1.819 (2.66), 1.834 (3.26), 1.858 (1.97), 1.900 (2.78), 1.920 (2.26), 1.950 (1.57), 1.982 (0.97), 2.011 (0.73), 2.034 (1.27), 2.045 (4.21), 2.079 (5.00), 2.088 (5.22), 2.143 (16.00), 2.217 (0.40), 2.327 (0.45), 2.366 (0.51), 2.523 (1.47), 2.669 (0.48), 2.710 (0.56), 3.094 (1.88), 3.159 (2.00), 3.377 (2.00), 3.410 (1.07), 3.434 (1.75), 3.465 (1.09), 3.593 (1.93), 3.679 (3.48), 4.816 (1.35), 4.936 (1.31), 7.256 (1.72), 7.274 (4.01), 7.294 (2.80), 7.356 (2.44), 7.374 (4.45), 7.393 (2.29), 7.441 (6.25), 7.444 (6.25), 7.461 (5.34), 7.464 (5.25), 7.484 (5.69), 7.500 (4.68), 7.647 (2.48), 7.669 (13.43), 7.675 (9.66), 7.680 (8.33), 7.697 (1.60), 7.702 (1.84), 8.715 (2.20), 8.730 (4.40), 8.744 (2.14), 12.062 (0.87).

Пример 79

5-[({6-бром-3-метил-2-[2-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*

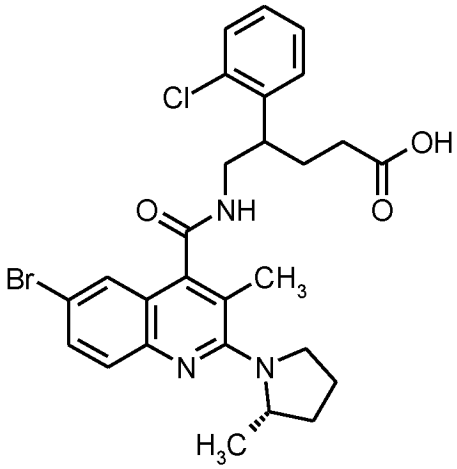


Предоставили (+/-)-2-метилпирролидин (9 мг, 100 мкмоль) в лунке 96-луночного MTP и смешали с раствором из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) в NMP (800 мкл), и после этого с DIPEA (50 мкл, 287 мкмоль). MTP закрыли клейкой пленкой и встряхивали на протяжении ночи при 120 °C. Затем растворитель удалили в центробежнй сушилке, и остаток смешали с TFA (800 мкл, 10.4 ммоль). MTP повторно закрыли клейкой пленкой и встряхивали на протяжении ночи при КТ. Затем das TFA удалили в центробежнй сушилке, и остаток растворили в ДМФ (600 мкл). Раствор с помощью фильтрующей пластины отфильтровали, и фильтрат очистили посредством препаративной ВЭЖХ-MS (Метод 17). После удаления растворителя и сушки в вакууме получили 6 мг (100% чистоты, 11% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 0.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 558/560 $[M+H]^+$

Пример 80

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[(*2S*)-2-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энтимер 1)*



К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[(*2S*)-2-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (135 мг, 220 мкмоль, *Этимер 1*, Пример 118A) в дихлорметане (1.7 мл) добавили TFA (370 мкл, 4.8 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 56 мг (100% чистоты, 46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -33.3°, 589 нм, c = 0.40 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.88 мин; MS (ESIpos): m/z = 558/560 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.141 (15.77), 1.156 (16.00), 1.370 (0.82), 1.512 (0.44), 1.539 (1.29), 1.557 (1.57), 1.579 (1.54), 1.606 (0.94), 1.663 (1.38), 1.689 (1.45), 1.709 (0.94), 1.792 (0.79), 1.810 (1.53), 1.832 (1.99), 1.854 (1.21), 1.896 (1.94), 2.041 (4.08), 2.097 (10.55), 2.127 (4.78), 2.327 (0.46), 2.669 (0.44), 3.587 (2.86), 3.610 (1.84), 3.623 (2.08), 3.691 (1.33), 3.716 (2.88), 3.732 (3.30), 3.756 (2.27), 4.360 (1.38), 4.375 (2.28), 4.397 (2.15), 4.413 (1.32), 7.260 (1.69), 7.278 (3.73), 7.297 (2.73), 7.362 (2.89), 7.381 (4.34), 7.398 (2.39), 7.436 (6.24), 7.455 (5.02), 7.481 (4.21), 7.498 (8.03), 7.520 (9.92), 7.566 (5.37), 7.571 (4.99), 7.588 (2.85), 7.594 (2.78), 8.688 (2.06), 8.702 (3.28).

Пример 81

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[(*2S*)-2-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(этимер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[(*2S*)-2-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (130 мг, 211 мкмоль, *Эпимер 2*, Пример 119A) в дихлорметане (1.6 мл) добавили TFA (360 мкл, 4.7 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 71 мг (100% чистоты, 60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

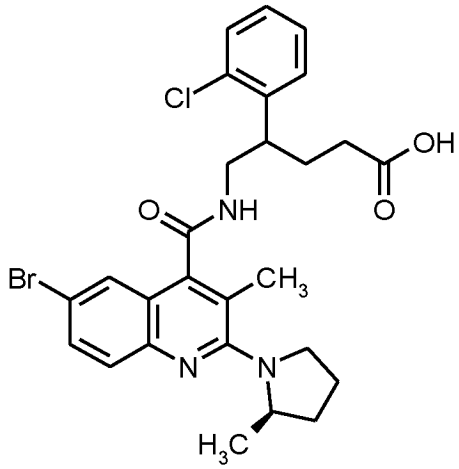
$[\alpha]_D^{20}$ = -9.2°, 589 нм, c = 0.47 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.87 мин; MS (ESIpos): m/z = 558/560 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.142 (15.85), 1.157 (16.00), 1.346 (0.61), 1.511 (0.44), 1.540 (1.31), 1.556 (1.56), 1.563 (1.55), 1.579 (1.52), 1.607 (0.99), 1.660 (1.32), 1.684 (1.35), 1.705 (0.86), 1.793 (0.68), 1.813 (1.62), 1.835 (2.04), 1.859 (1.20), 1.897 (1.92), 1.912 (1.82), 2.021 (0.92), 2.047 (4.11), 2.075 (5.50), 2.104 (14.49), 2.142 (4.74), 2.164 (2.34), 2.201 (0.49), 3.611 (2.35), 3.661 (2.85), 3.678 (2.70), 3.695 (2.70), 3.712 (2.42), 3.720 (2.96), 3.737 (2.63), 3.761 (1.12), 4.362 (1.27), 4.377 (2.15), 4.392 (1.83), 4.399 (2.04), 4.414 (1.23), 7.242 (1.76), 7.260 (4.06), 7.279 (2.87), 7.343 (2.51), 7.362 (4.68), 7.380 (2.49), 7.438 (6.32), 7.458 (5.90), 7.472 (5.71), 7.491 (4.08), 7.503 (5.93), 7.525 (9.65), 7.573 (5.51), 7.579 (5.04), 7.596 (2.97), 7.601 (2.83), 8.689 (2.01), 8.703 (3.73), 11.998 (0.66).

Пример 82

(+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[(*2R*)-2-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(эпимер 1)*



К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[(*2R*)-2-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (135 мг, 220 мкмоль, *Этимер 1*, Пример 121A) в дихлорметане (1.6 мл) добавили TFA (360 мкл, 4.7 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 66 мг (100% чистоты, 56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +10.3°, 589 нм, c = 0.27 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.83 мин; MS (ESIpos): m/z = 558/560 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.99), 0.008 (1.83), 0.069 (0.74), 1.142 (15.94), 1.157 (16.00), 1.512 (0.42), 1.540 (1.20), 1.556 (1.41), 1.563 (1.38), 1.579 (1.40), 1.591 (1.01), 1.607 (0.94), 1.659 (1.18), 1.684 (1.19), 1.703 (0.76), 1.813 (1.41), 1.832 (1.75), 1.857 (1.04), 1.897 (1.67), 1.911 (1.60), 2.014 (0.79), 2.041 (3.65), 2.068 (4.96), 2.103 (12.77), 2.135 (4.21), 2.158 (2.42), 2.200 (0.41), 2.327 (0.42), 2.669 (0.40), 3.616 (1.97), 3.661 (2.55), 3.676 (2.39), 3.695 (2.33), 3.712 (2.11), 3.720 (2.73), 3.736 (2.47), 3.745 (1.54), 3.761 (1.03), 4.361 (1.20), 4.377 (2.01), 4.392 (1.64), 4.399 (1.83), 4.414 (1.14), 7.242 (1.70), 7.260 (3.70), 7.277 (2.72), 7.280 (2.68), 7.342 (2.47), 7.361 (4.37), 7.377 (2.29), 7.435 (5.99), 7.438 (5.94), 7.455 (5.61), 7.458 (5.42), 7.469 (5.23), 7.473 (5.18), 7.489 (3.79), 7.502 (6.11), 7.524 (10.25), 7.573 (6.05), 7.578 (5.39), 7.595 (3.25), 7.601 (3.05), 8.693 (1.77), 8.708 (3.30).

Пример 83

(+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[(*2R*)-2-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(эпимер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[(*2R*)-2-метилпирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (130 мг, 211 мкмоль, *Эпимер 2*, Пример 122A) в дихлорметане (1.6 мл) добавили TFA (360 мкл, 4.7 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 67 мг (100% чистоты, 57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

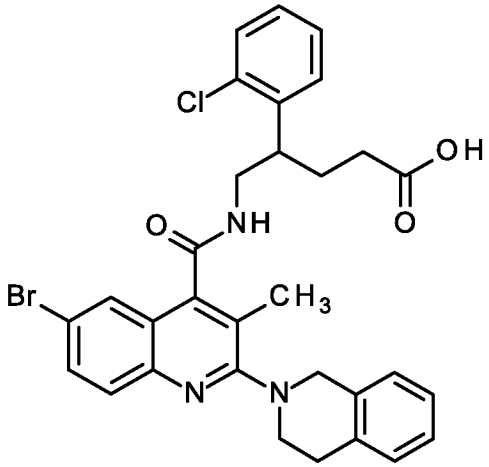
$[\alpha]_D^{20}$ = +32.3°, 589 нм, c = 0.29 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.82 мин; MS (ESIpos): m/z = 558/560 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.45), 0.008 (1.37), 0.070 (1.15), 1.141 (15.90), 1.156 (16.00), 1.234 (0.48), 1.511 (0.49), 1.540 (1.33), 1.556 (1.56), 1.563 (1.54), 1.578 (1.53), 1.591 (1.12), 1.607 (1.00), 1.618 (0.48), 1.646 (0.89), 1.663 (1.38), 1.688 (1.40), 1.708 (0.86), 1.792 (0.76), 1.810 (1.48), 1.832 (1.92), 1.854 (1.17), 1.879 (1.22), 1.895 (1.83), 1.910 (1.71), 1.924 (1.44), 2.040 (3.92), 2.082 (7.77), 2.097 (9.79), 2.127 (4.49), 2.149 (2.42), 3.551 (1.52), 3.586 (2.61), 3.609 (1.77), 3.623 (1.97), 3.636 (1.06), 3.691 (1.34), 3.708 (1.88), 3.715 (2.78), 3.732 (3.09), 3.740 (2.44), 3.756 (2.09), 4.360 (1.33), 4.375 (2.20), 4.382 (1.74), 4.391 (1.81), 4.397 (2.08), 4.413 (1.27), 7.260 (1.62), 7.278 (3.41), 7.297 (2.41), 7.362 (2.67), 7.381 (3.92), 7.399 (2.14), 7.435 (5.68), 7.438 (5.69), 7.455 (4.64), 7.458 (4.55), 7.481 (3.87), 7.498 (7.60), 7.520 (9.64), 7.566 (5.08), 7.572 (4.98), 7.588 (2.76), 7.594 (2.84), 8.688 (1.91), 8.703 (3.11), 8.715 (1.87).

Пример 84

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота (рацемат)

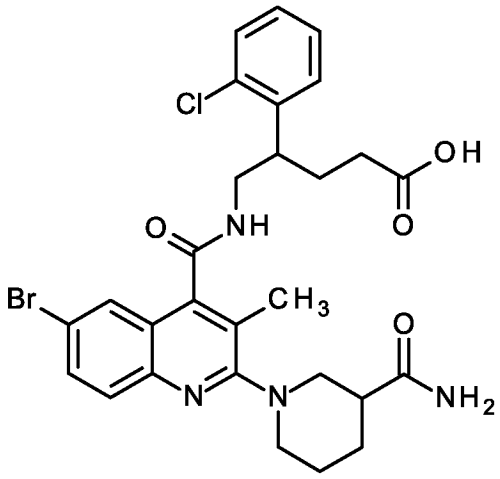


Предоставили 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (13 мг, 100 мкмоль) в лунке 96-луночного MTP и смешали с раствором из (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) в NMP (800 мкл), и после этого с DIPEA (50 мкл, 287 мкмоль). MTP закрыли клейкой пленкой и на протяжении ночи при 120 °C встряхивали. Затем растворитель удалили в центробежнй сушилке, и остаток смешали с TFA (800 мкл, 10.4 ммоль). MTP повторно закрыли клейкой пленкой и встряхивали на протяжении ночи при КТ. Затем TFA удалили в центробежнй сушилке, и остаток растворили ДМФ (600 мкл). Раствор с помощью фильтрующей пластины отфильтровали, и фильтрат очистили посредством препаративной ВЭЖХ-MS (Метод 17). После удаления растворителя и сушки в вакууме получили 12 мг (96% чистоты, 19% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 1.26 мин; MS (ESIpos): m/z = 606/608 $[M+H]^+$

Пример 85

5-[({6-бром-2-[3-карбамоилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*

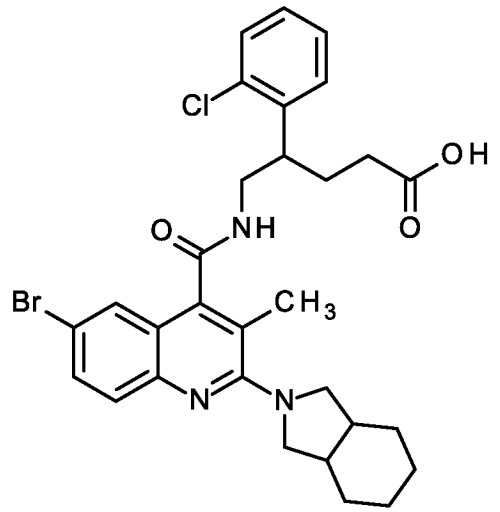


Исходя из (+/-)-пиперидин-3-карбоксамида (13 мг, 100 мкмоль) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 11 мг (95% чистоты, 18% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 1.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 601/603 $[M+H]^+$

Пример 86

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(октагидро-2*H*-изоиндол-2-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат или смесь диастереоизомеров)*

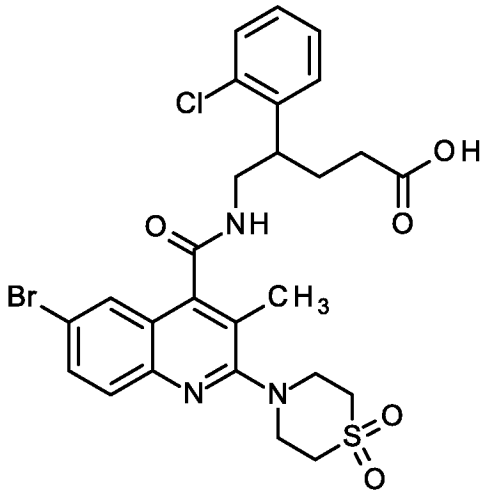


Исходя из октагидро-1*H*-изоиндол-гидрохлорида (13 мг, 100 мкмоль, количество вещества из расчета на свободный амин, стереохимия неизвестна) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)-пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 8 мг (100% чистоты, 13% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 0.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 598/600 $[M+H]^+$

Пример 87

(+/-)-5-({[6-бром-2-(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*

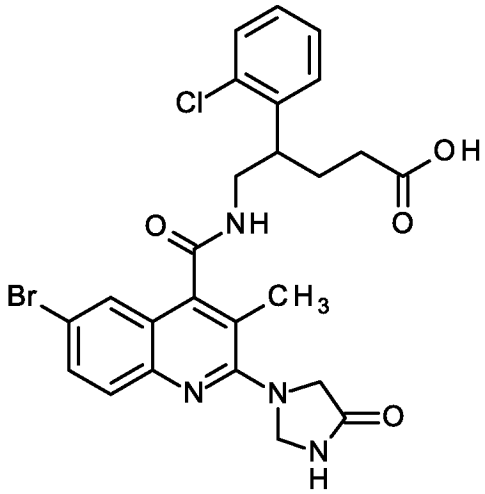


Исходя из тиоморфолин-1,1-dioxid (14 мг, 100 мкмоль) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноаты (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 1 мг (100% чистоты, 2% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 1.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

Пример 88

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(4-оксоимидазолидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*

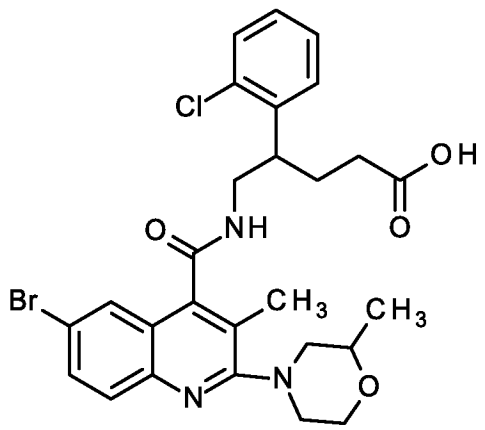


Исходя из имидазолидин-4-он-гидрохлорида (9 мг, 100 мкмоль, количество вещества из расчета на свободный амин) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 1.7 мг (100% чистоты, 3% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 1.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 559/561 $[M+H]^+$

Пример 89

5-[({6-бром-3-метил-2-[2-метилморфолин-4-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



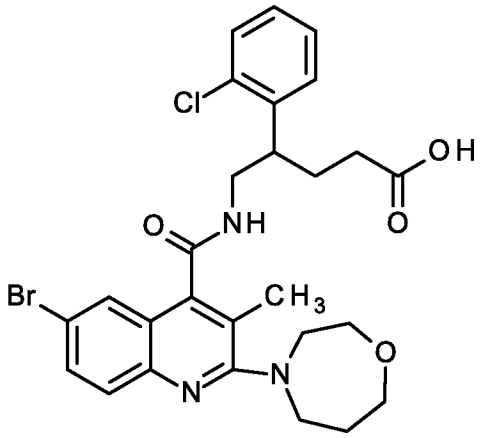
Исходя из (+/-)-2-метилморфолина (10 мг, 100 мкмоль) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57

мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 1.7 мг (100% чистоты, 3% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 1.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 574/576 $[M+H]^+$

Пример 90

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*

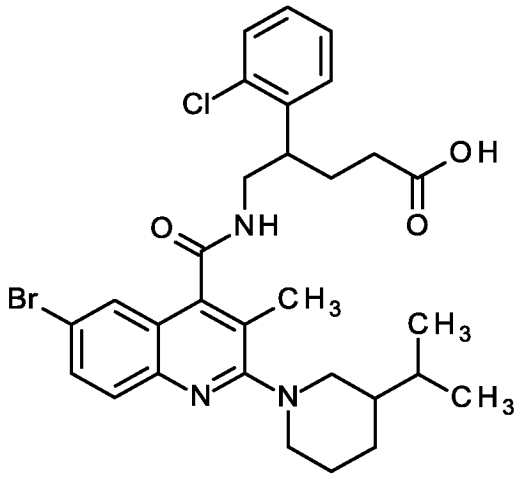


Исходя из 1,4-оксазепан-гидрохлорида (10 мг, 100 мкмоль, количество вещества из расчета на свободный амин) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 3.4 мг (100% чистоты, 6% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 1.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 574/576 $[M+H]^+$

Пример 91

5-[({6-бром-2-[3-изопропилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*

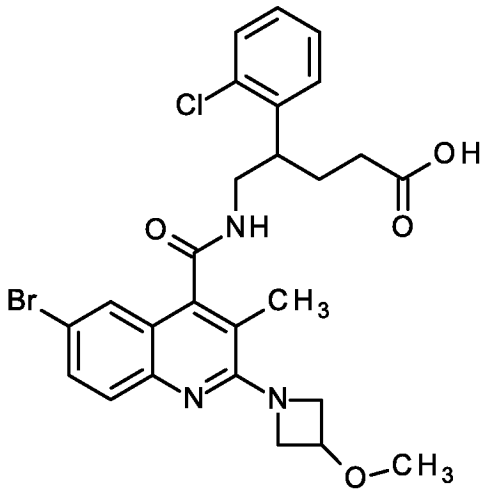


Исходя из (+/-)-3-изопропилпиперидина (13 мг, 100 мкмоль) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 10 мг (99% чистоты, 16% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 1.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 600/602 $[M+H]^+$

Пример 92

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



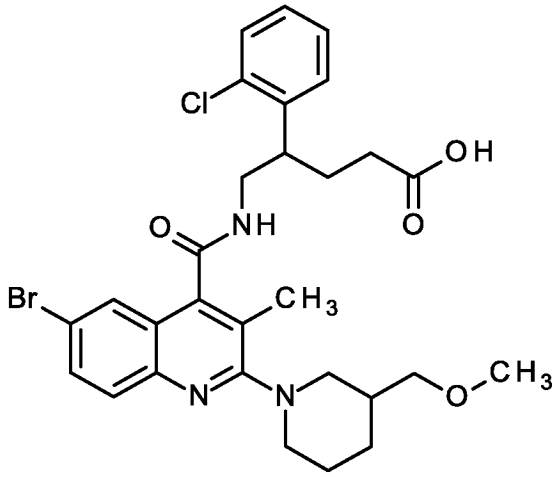
Исходя из 3-метоксиазетидин-гидрохлорида (9 мг, 100 мкмоль, количество вещества из расчета на свободный амин) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-

метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 3.2 мг (100% чистоты, 7% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 0.88 мин; MS (ESIpos): m/z = 560/562 $[M+H]^+$

Пример 93

5-[({6-бром-2-[3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*

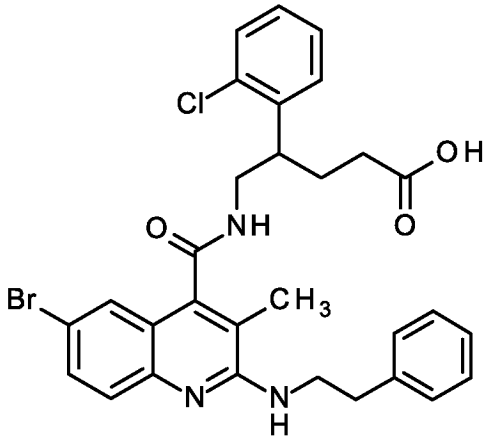


Исходя из (+/-)-3-(метоксиметил)пиперидина (13 мг, 100 мкмоль) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 10 мг (100% чистоты, 16% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 1.18 мин; MS (ESIpos): m/z = 602/604 $[M+H]^+$

Пример 94

(+/-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[(2-фенилэтил)амино]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*

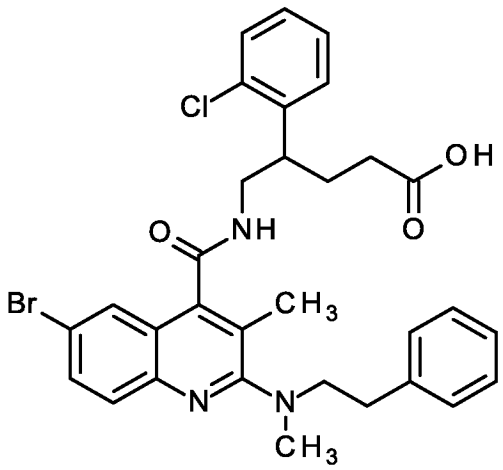


Исходя из 2-фенилэтанамина (12 мг, 100 мкмоль) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 8.5 мг (97% чистоты, 14% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 0.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 594/596 $[M+H]^+$

Пример 95

(+/-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[метил(2-фенилэтил)амино]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



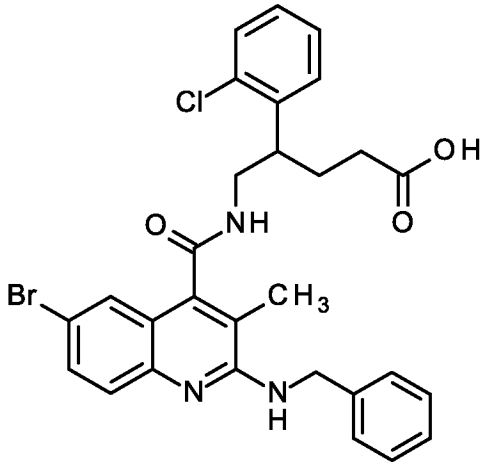
Исходя из *N*-метил-2-фенилэтанамина (14 мг, 100 мкмоль) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-

метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 8 мг (98% чистоты, 12% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 1.23 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

Пример 96

(+/-)-5-({[2-(бензиламино)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*

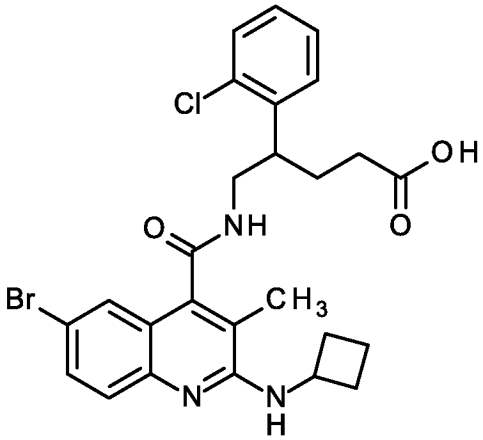


Исходя из 1-фенилметанамина (11 мг, 100 мкмоль) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 4 мг (94% чистоты, 6% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 580/582 $[M+H]^+$

Пример 97

(+/-)-5-({[6-бром-2-(циклобутиламино)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*

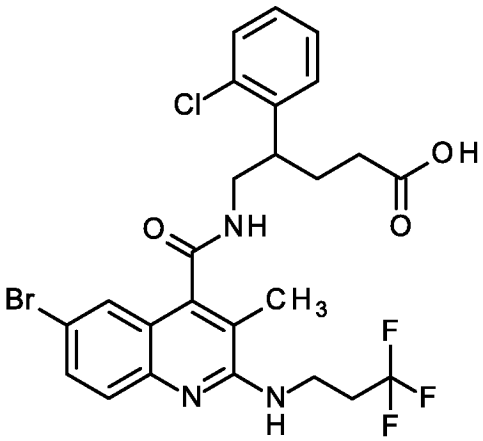


Исходя из циклобутанамин-гидрохлорида (7 мг, 100 мкмоль, количество вещества из расчета на свободный амин) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 2 мг (100% чистоты, 4% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 0.87 мин; MS (ESIpos): m/z = 544/546 $[M+H]^+$

Пример 98

(+/-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[(3,3,3-трифторпропил)амино]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



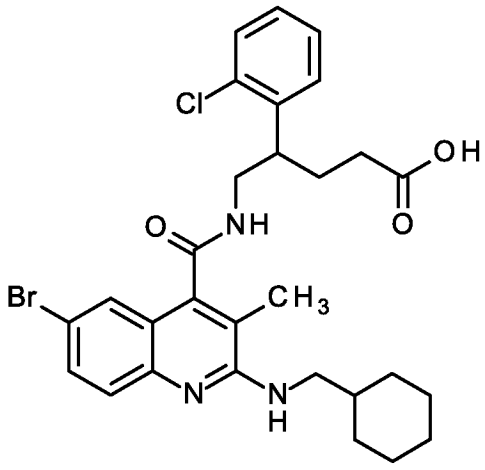
Исходя из 3,3,3-трифторпропан-1-амина (11 мг, 100 мкмоль) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с

приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 1.5 мг (98% чистоты, 2% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 1.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 586/588 $[M+H]^+$

Пример 99

(+/-)-5-[({6-бром-2-[(циклогексилметил)амино]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*

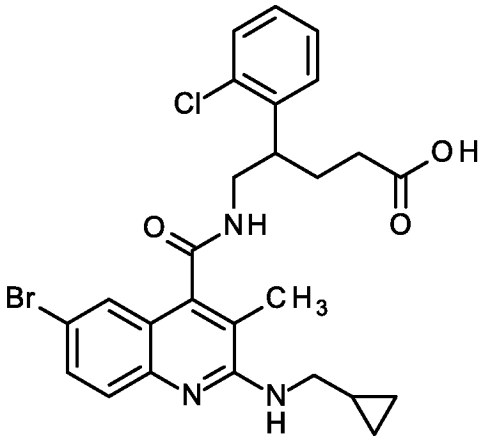


Исходя из 1-циклогексилметанамина (11 мг, 100 мкмоль) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 5 мг (98% чистоты, 9% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 0.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 586/588 $[M+H]^+$

Пример 100

(+/-)-5-[({6-бром-2-[(циклопропилметил)амино]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*

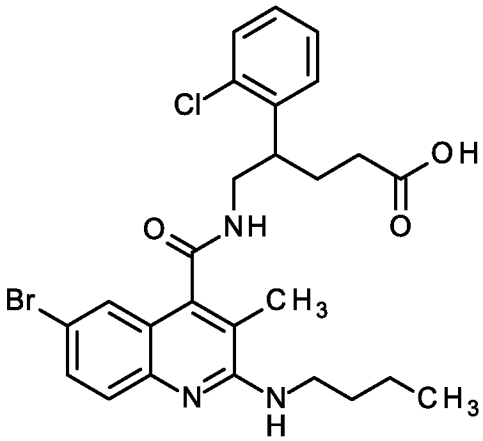


Исходя из 1-циклопропилметанамин-гидрохлорида (7 мг, 100 мкмоль, количество вещества из расчета на свободный амин) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 1.7 мг (100% чистоты, 3% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 0.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 544/546 $[M+H]^+$

Пример 101

(+/-)-5-({[6-бром-2-(бутиламино)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



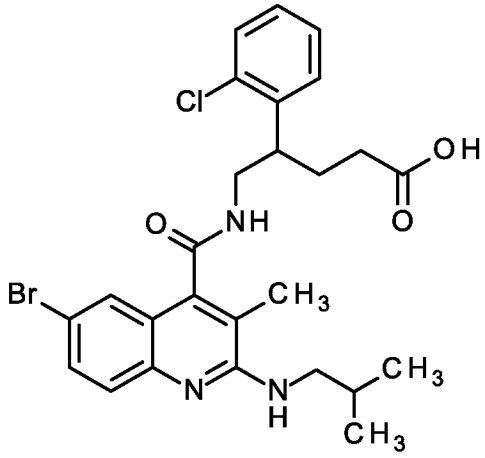
Исходя из бутан-1-амина (7.31 мг, 100 мкмоль) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-

2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 1.7 мг (100% чистоты, 3% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 0.88 мин; MS (ESIpos): m/z = 546/548 $[M+H]^+$

Пример 102

(+/-)-5-({[6-бром-2-(isобутиламино)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*

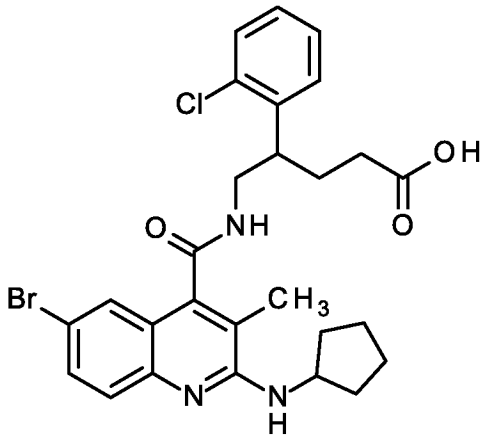


Исходя из 2-метилпропан-1-амина (7 мг, 100 мкмоль) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 1.6 мг (100% чистоты, 3% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 0.88 мин; MS (ESIpos): m/z = 546/548 $[M+H]^+$

Пример 103

(+/-)-5-({[6-бром-2-(циклопентиламино)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*

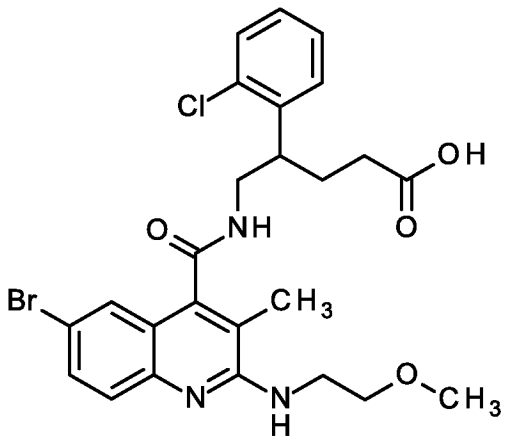


Исходя из циклопентанамина (8.5 мг, 100 мкмоль) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 6 мг (98% чистоты, 10% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 0.89 мин; MS (ESIpos): m/z = 558/560 $[M+H]^+$

Пример 104

(+/-)-5-[({6-бром-2-[(2-метоксиэтил)амино]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



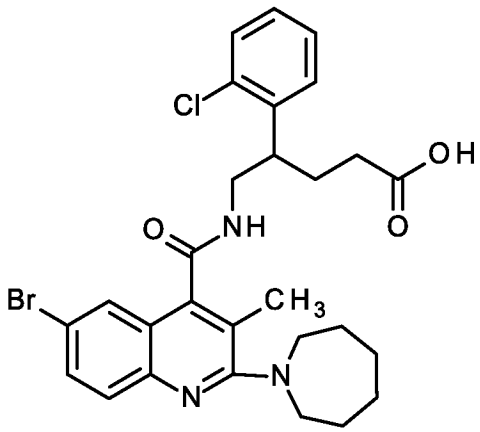
Исходя из 2-метоксиэтанамина (7.5 мг, 100 мкмоль) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-

ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 5 мг (100% чистоты, 10% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 0.83 мин; MS (ESIpos): m/z = 548/550 $[M+H]^+$

Пример 105

(+/-)-5-({[2-(Азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



Исходя из азепана (10 мг, 100 мкмоль) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 9 мг (100% чистоты, 15% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 1.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 572/574 $[M+H]^+$

Пример 106

(-)-5-({[2-(Азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (460 мг, 731 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 124A) в дихлорметане (5.6 мл) добавили TFA (1.2 мл, 16 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 6). Объединенные целевые фракции

сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 353 мг (100% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -11.0°, 589 нм, c = 0.45 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.24 мин; MS (ESIpos): m/z = 572/574 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.234 (0.92), 1.602 (13.71), 1.781 (9.13), 1.838 (2.48), 1.861 (1.35), 1.885 (0.41), 2.015 (0.52), 2.027 (0.93), 2.047 (3.94), 2.080 (5.20), 2.088 (5.61), 2.097 (3.42), 2.126 (16.00), 2.158 (1.47), 2.188 (0.52), 3.488 (10.68), 3.503 (15.64), 3.517 (10.53), 3.575 (1.79), 3.591 (2.07), 3.666 (2.69), 7.254 (1.70), 7.273 (4.00), 7.292 (2.84), 7.355 (2.46), 7.374 (4.52), 7.392 (2.65), 7.440 (6.52), 7.460 (5.09), 7.481 (5.13), 7.500 (3.64), 7.525 (5.49), 7.547 (10.22), 7.591 (5.50), 7.596 (5.36), 7.613 (2.93), 7.618 (2.95), 8.684 (2.11), 8.698 (4.20), 8.712 (2.10), 12.061 (0.74).

Пример 107

(+)-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (460 мг, 731 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 125A) в дихлорметане (5.6 мл) добавили TFA (1.2 мл, 16 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 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 312 мг (100% чистоты, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

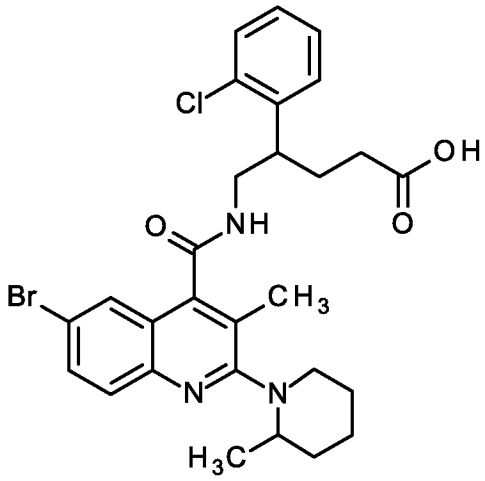
$[\alpha]_D^{20}$ = +12.5°, 589 нм, c = 0.50 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.25 мин; MS (ESIpos): m/z = 572/574 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.602 (13.76), 1.780 (9.07), 1.839 (2.47), 1.861 (1.35), 1.884 (0.43), 2.048 (3.93), 2.082 (5.18), 2.089 (5.61), 2.126 (16.00), 2.159 (1.44), 2.188 (0.56), 3.488 (10.85), 3.503 (15.65), 3.517 (10.64), 3.592 (2.07), 3.666 (2.71), 7.255 (1.73), 7.273 (4.04), 7.293 (2.84), 7.355 (2.51), 7.374 (4.61), 7.392 (2.69), 7.438 (6.62), 7.441 (6.85), 7.458 (5.22), 7.461 (5.35), 7.482 (5.16), 7.499 (3.67), 7.525 (5.79), 7.547 (10.73), 7.591 (5.94), 7.596 (5.65), 7.613 (3.13), 7.618 (3.13), 8.684 (2.16), 8.698 (4.31), 8.712 (2.14), 12.058 (0.92).

Пример 108

5-[({6-бром-3-метил-2-[2-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*

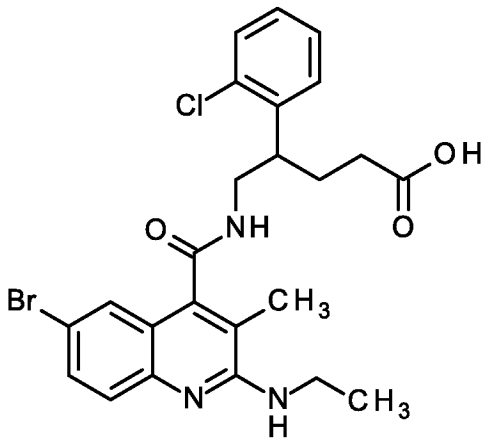


Исходя из (+/-)-2-метилпиперидина (10 мг, 100 мкмоль) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 2 мг (94% чистоты, 3% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 1.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 572/574 $[M+H]^+$

Пример 109

(+/-)-5-({[6-бром-2-(этиламино)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*

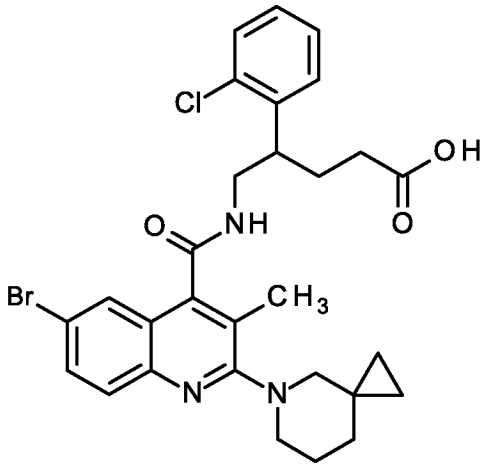


Исходя из этанамин-гидрохлорида (5 мг, 100 мкмоль, количество вещества из расчета на свободный амин) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 1.8 мг (100% чистоты, 3% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 0.8 мин; MS (ESIpos): m/z = 518/520 $[M+H]^+$

Пример 110

(+/-)-5-({[2-(5-азаспиро[2.5]окт-5-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*

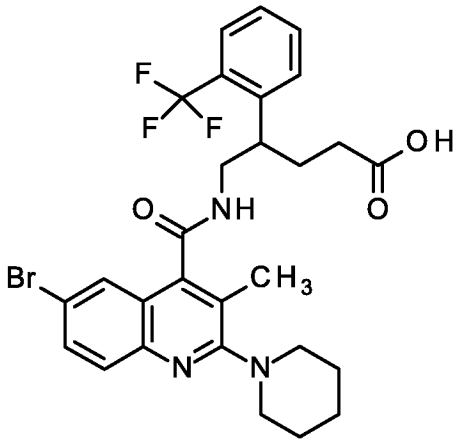


Исходя из 5-азаспиро[2.5]октан-гидрохлорида (11 мг, 100 мкмоль, количество вещества из расчета на свободный амин) и (+/-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлорфенил)пентаноата (57 мг, 100 мкмоль, рацемат, Пример 37A) по аналогии с приготовлением (+/-)-5-({[6-бром-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (Пример 84) получили 2.6 мг (100% чистоты, 4% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 16): R_t = 1.23 мин; MS (ESIpos): m/z = 584/586 $[M+H]^+$

Пример 111

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (85 мг, 131 мкмоль, рацемат, Пример 126A) в дихлорметане (1.5 мл) добавили TFA (200 мкл, 2.6 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 52 мг (100% чистоты, 67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.23 мин; MS (ESIpos): m/z = 592/594 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.611 (5.32), 1.679 (10.54), 1.897 (1.82), 1.907 (1.73), 1.928 (2.08), 1.942 (1.97), 1.962 (1.64), 1.979 (2.69), 1.992 (1.70), 2.003 (3.05), 2.023 (0.92), 2.040 (1.68), 2.055 (3.02), 2.078 (3.08), 2.096 (1.81), 2.114 (3.33), 2.165 (16.00), 3.150 (13.69), 3.606 (1.32), 3.623 (2.06), 3.639 (2.27), 3.684 (1.45), 3.700 (2.32), 3.716 (1.96), 3.733 (1.31), 7.435 (1.23), 7.463 (2.79), 7.482 (4.90), 7.501 (3.01), 7.634 (2.00), 7.656 (15.77), 7.664 (9.55), 7.687 (3.06), 7.707 (5.08), 7.724 (11.45), 7.733 (8.28), 7.742 (6.88), 8.767 (2.49), 8.782 (4.97), 8.796 (2.45), 12.044 (0.78).

Пример 112

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (225 мг, 347 мкмоль,

эн*антиомер 1*, Пример 127A) в дихлорметане (2.6 мл) добавили TFA (590 мкл, 7.6 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 142 мг (100% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -20.5°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.25 мин; MS (ESIpos): m/z = 592/594 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.163 (1.22), 1.181 (2.62), 1.199 (1.29), 1.614 (4.47), 1.681 (8.91), 1.897 (1.55), 1.907 (1.43), 1.928 (1.72), 1.942 (1.72), 1.964 (1.35), 1.981 (2.37), 1.993 (1.47), 2.005 (2.77), 2.024 (0.81), 2.041 (1.51), 2.055 (2.72), 2.078 (2.75), 2.096 (1.57), 2.114 (2.87), 2.166 (13.61), 2.328 (0.45), 3.077 (0.70), 3.089 (0.80), 3.095 (0.79), 3.107 (0.82), 3.160 (11.47), 3.324 (2.20), 3.345 (2.07), 3.589 (2.39), 3.605 (2.50), 3.622 (2.85), 3.638 (2.83), 3.685 (1.74), 3.700 (2.38), 3.716 (2.02), 3.733 (1.42), 7.432 (0.97), 7.464 (2.39), 7.483 (4.25), 7.501 (2.59), 7.643 (1.56), 7.665 (16.00), 7.672 (8.78), 7.689 (2.46), 7.708 (4.46), 7.724 (9.86), 7.734 (6.97), 7.742 (5.94), 8.769 (2.26), 8.784 (4.59), 8.799 (2.17).

Пример 113

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (230 мг, 355 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 128A) в дихлорметане (2.7 мл) добавили TFA (600 мкл, 7.8 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 158 мг (100% чистоты, 75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

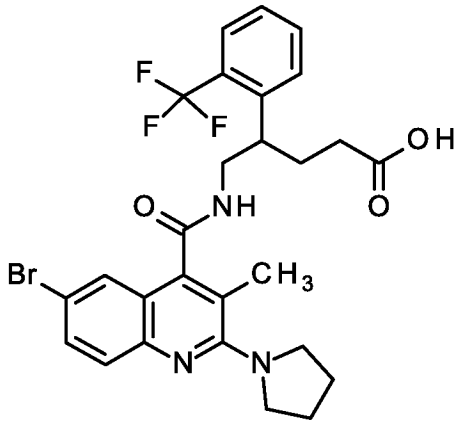
$[\alpha]_D^{20}$ = +22.7°, 589 нм, c = 0.49 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.25 мин; MS (ESIpos): m/z = 592/594 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.614 (4.61), 1.681 (9.03), 1.896 (1.62), 1.907 (1.52), 1.928 (1.80), 1.942 (1.79), 1.963 (1.45), 1.980 (2.43), 1.993 (1.57), 2.004 (2.84), 2.025 (0.92), 2.040 (1.60), 2.055 (2.81), 2.078 (2.82), 2.096 (1.75), 2.113 (3.02), 2.165 (13.52), 2.328 (0.42), 3.160 (11.56), 3.324 (2.39), 3.492 (2.62), 3.589 (1.71), 3.606 (1.97), 3.622 (2.44), 3.639 (2.48), 3.684 (1.64), 3.699 (2.30), 3.716 (1.91), 3.732 (1.31), 7.463 (2.54), 7.483 (4.26), 7.501 (2.53), 7.643 (1.92), 7.666 (16.00), 7.672 (8.62), 7.689 (2.69), 7.694 (2.06), 7.708 (4.85), 7.724 (10.06), 7.734 (7.01), 7.742 (5.89), 8.769 (2.40), 8.784 (4.53), 8.799 (2.10).

Пример 114

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (85 мг, 134 мкмоль, рацемат, Пример 129A) в дихлорметане (1.5 мл) добавили TFA (210 мкл, 2.7 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 40 мг (100% чистоты, 52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.54 мин; MS (ESIpos): m/z = 578/580 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.879 (16.00), 1.924 (3.02), 1.951 (2.34), 1.968 (2.79), 1.980 (1.68), 1.992 (2.98), 2.011 (1.08), 2.037 (1.55), 2.053 (3.01), 2.076 (3.20), 2.093 (2.11), 2.113 (3.51), 2.181 (6.81), 2.281 (0.57), 2.327 (0.41), 3.318 (6.26), 3.709

(2.16), 3.725 (1.96), 3.741 (1.48), 7.341 (0.65), 7.434 (0.44), 7.457 (2.26), 7.477 (11.20), 7.500 (13.68), 7.550 (6.77), 7.555 (6.41), 7.572 (3.79), 7.578 (3.74), 7.685 (1.86), 7.705 (5.30), 7.716 (8.48), 7.733 (10.38), 7.747 (2.43), 8.715 (2.47), 8.729 (4.76), 8.744 (2.37).

Пример 115

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (160 мг, 252 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 130A) в дихлорметане (1.9 мл) добавили TFA (430 мкл, 5.5 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 73 мг (100% чистоты, 50% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +18.9°, 589 нм, c = 0.47 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.52 мин; MS (ESIpos): m/z = 578/580 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.879 (16.00), 1.925 (2.74), 1.954 (2.21), 1.971 (2.77), 1.984 (1.69), 1.996 (3.01), 2.014 (1.13), 2.041 (1.58), 2.055 (3.04), 2.079 (3.17), 2.096 (2.13), 2.115 (3.52), 2.138 (2.71), 2.181 (6.83), 2.281 (0.59), 2.328 (0.43), 3.583 (12.90), 3.693 (1.38), 3.709 (2.16), 3.725 (1.92), 3.742 (1.48), 7.335 (0.61), 7.459 (2.16), 7.477 (10.75), 7.500 (13.45), 7.551 (6.29), 7.556 (6.19), 7.573 (3.60), 7.578 (3.64), 7.686 (1.82), 7.706 (5.20), 7.717 (8.11), 7.734 (10.70), 7.749 (2.41), 8.711 (2.44), 8.726 (4.79), 8.741 (2.38), 12.044 (0.69).

Пример 116

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (170 мг, 268 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 131A) в дихлорметане (2.1 мл) добавили TFA (450 мкл, 5.9 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 81 мг (100% чистоты, 52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

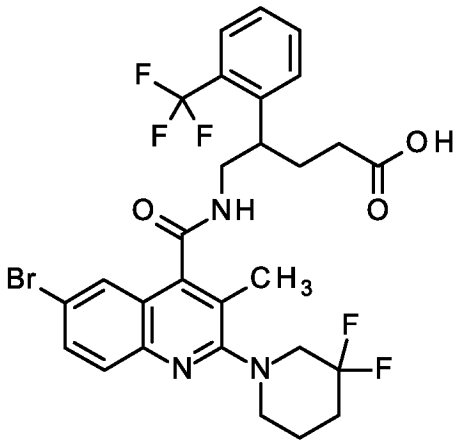
$[\alpha]_D^{20}$ = -17.5°, 589 нм, c = 0.41 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.52 мин; MS (ESIpos): m/z = 578/580 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.236 (0.42), 1.885 (16.00), 1.935 (2.55), 1.957 (2.22), 1.974 (2.98), 1.986 (1.84), 1.998 (3.37), 2.016 (1.29), 2.041 (1.73), 2.056 (3.35), 2.080 (3.42), 2.097 (2.31), 2.115 (3.73), 2.137 (2.74), 2.186 (6.71), 2.328 (0.54), 2.670 (0.46), 3.597 (11.63), 3.711 (2.35), 3.727 (2.10), 3.744 (1.60), 7.246 (0.44), 7.334 (0.66), 7.459 (2.46), 7.478 (5.04), 7.497 (4.57), 7.519 (2.99), 7.567 (3.96), 7.588 (2.35), 7.687 (1.96), 7.706 (5.62), 7.717 (8.55), 7.734 (12.13), 7.750 (2.51), 8.719 (2.21), 8.734 (4.05), 8.748 (2.14), 12.028 (1.34).

Пример 117

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (85 мг, 124 мкмоль, рацемат, Пример 132A) в дихлорметане (1.5 мл) добавили TFA (190 мкл, 2.5 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые

фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 46 мг (100% чистоты, 59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.17 мин; MS (ESIpos): m/z = 628/630 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.896 (6.19), 1.980 (2.25), 2.004 (2.45), 2.055 (3.73), 2.078 (4.51), 2.114 (5.44), 2.136 (4.06), 2.185 (12.02), 2.670 (0.22), 3.180 (6.09), 3.463 (3.22), 3.492 (5.91), 3.520 (3.16), 3.648 (1.96), 3.710 (1.91), 7.465 (2.61), 7.483 (4.20), 7.501 (2.79), 7.707 (16.00), 7.725 (9.34), 7.738 (8.33), 8.793 (3.72), 12.049 (0.53).

Пример 118

(-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота
(энантиомер 1)

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (85 мг, 124 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 133A) в дихлорметане (960 мкл) добавили TFA (210 мкл, 2.7 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 65 мг (100% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -18.2°, 589 нм, c = 0.49 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 628/630 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.899 (4.56), 1.946 (1.50), 1.953 (1.22), 1.967 (1.16), 1.984 (1.98), 1.997 (1.22), 2.008 (2.30), 2.028 (0.88), 2.043 (1.59), 2.057 (3.11), 2.065 (2.55), 2.081 (3.82), 2.099 (3.51), 2.118 (4.18), 2.137 (2.87), 2.152 (2.34), 2.186 (10.54), 2.227 (0.62), 3.182 (4.64), 3.464 (2.89), 3.493 (5.52), 3.522 (2.77), 3.617 (0.87), 3.634 (1.31), 3.649 (1.45), 3.712 (1.41), 3.727 (1.22), 7.467 (2.12), 7.486 (3.75), 7.504 (2.35), 7.685 (1.58), 7.692 (1.59), 7.708 (16.00), 7.713 (10.69), 7.727 (7.64), 7.743 (7.02), 7.758 (1.87), 8.777 (1.83), 8.792 (3.78), 8.807 (1.84), 12.035 (1.20).

Пример 119

(+)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (60 мг, 87.6 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 134A) в дихлорметане (670 мкл) добавили TFA (150 мкл, 1.9 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 38 мг (100% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

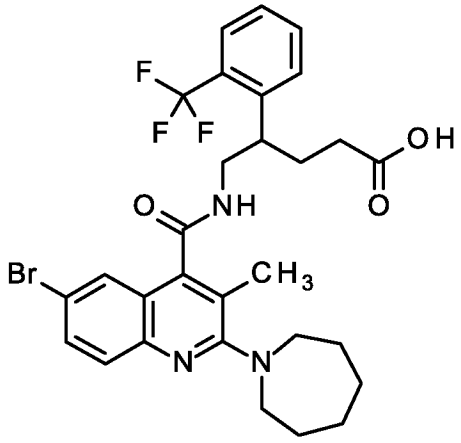
$[\alpha]_D^{20}$ = +18.9°, 589 нм, c = 0.39 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 628/630 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.898 (4.75), 1.944 (1.51), 1.965 (1.18), 1.982 (1.96), 1.995 (1.22), 2.006 (2.25), 2.026 (0.88), 2.041 (1.53), 2.055 (3.13), 2.063 (2.55), 2.079 (3.69), 2.097 (3.46), 2.116 (4.22), 2.136 (2.97), 2.150 (2.39), 2.185 (10.76), 2.225 (0.69), 3.180 (4.82), 3.463 (2.94), 3.492 (5.61), 3.520 (2.84), 3.632 (1.38), 3.648 (1.51), 3.710 (1.47), 3.726 (1.28), 7.466 (2.20), 7.485 (3.79), 7.503 (2.39), 7.684 (1.67), 7.691 (1.73), 7.707 (16.00), 7.726 (7.79), 7.742 (6.86), 7.757 (1.83), 8.777 (1.83), 8.791 (3.69), 8.806 (1.78), 12.037 (0.82).

Пример 120

(+/-)-5-({[2-(Азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]-карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (85 мг, 128 мкмоль, рацемат, Пример 135A) в дихлорметане (1.5 мл) добавили TFA (200 мкл, 2.6 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 60 мг (100% чистоты, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 606/608 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.610 (14.32), 1.791 (9.69), 1.899 (1.71), 1.908 (1.60), 1.930 (2.04), 1.945 (1.85), 1.961 (1.78), 1.978 (2.56), 1.990 (1.59), 2.002 (2.80), 2.011 (1.67), 2.041 (1.48), 2.056 (2.80), 2.079 (3.00), 2.097 (1.87), 2.116 (3.51), 2.152 (11.34), 3.505 (10.82), 3.519 (16.00), 3.533 (10.80), 3.609 (1.63), 3.624 (1.73), 3.705 (1.75), 3.720 (1.56), 7.371 (0.83), 7.463 (2.07), 7.482 (4.24), 7.501 (2.63), 7.537 (5.32), 7.559 (10.25), 7.599 (5.62), 7.604 (5.69), 7.622 (2.80), 7.626 (2.98), 7.689 (1.75), 7.709 (4.73), 7.722 (8.25), 7.739 (9.99), 7.754 (2.31), 8.739 (2.25), 8.754 (4.52), 8.769 (2.24), 12.037 (1.01).

Пример 121

(-)-5-({[2-(Азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (70 мг, 106 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 136A) в дихлорметане (810 мкл) добавили TFA (180 мкл, 2.3

ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 44 мг (100% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -17.2°, 589 нм, c = 0.43 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.30 мин; MS (ESIpos): m/z = 606/608 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.609 (14.30), 1.790 (9.46), 1.896 (1.66), 1.905 (1.58), 1.927 (2.05), 1.942 (1.89), 1.957 (1.86), 1.973 (2.51), 1.986 (1.54), 1.997 (2.79), 2.007 (1.65), 2.037 (1.43), 2.052 (2.75), 2.075 (2.90), 2.093 (1.79), 2.112 (3.33), 2.150 (11.02), 2.328 (0.44), 2.670 (0.42), 3.504 (11.33), 3.518 (16.00), 3.533 (11.13), 3.607 (1.63), 3.621 (1.70), 3.704 (1.72), 7.369 (0.84), 7.462 (2.12), 7.481 (4.20), 7.500 (2.62), 7.536 (5.72), 7.558 (10.90), 7.599 (6.17), 7.604 (5.82), 7.621 (3.10), 7.626 (3.06), 7.688 (1.73), 7.707 (4.75), 7.721 (8.19), 7.737 (9.36), 7.752 (2.20), 8.740 (2.23), 8.755 (4.40), 8.770 (2.18), 12.042 (0.47).

Пример 122

(+)-5-({[2-(Азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (65 мг, 98.1 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 137A) в дихлорметане (750 мкл) добавили TFA (170 мкл, 2.2 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 44 мг (100% чистоты, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +16.9°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

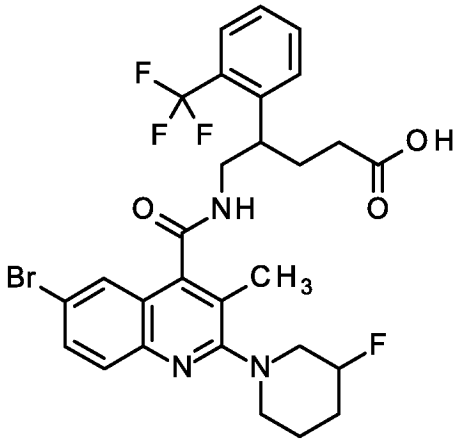
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.30 мин; MS (ESIpos): m/z = 606/608 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.234 (0.46), 1.341 (0.42), 1.353 (0.63), 1.371 (2.44), 1.609 (14.42), 1.790 (9.61), 1.896 (1.69), 1.906 (1.59), 1.927 (2.08), 1.942 (1.89), 1.957 (1.81), 1.974 (2.47), 1.987 (1.58), 1.998 (2.65), 2.038 (1.46), 2.053 (2.67), 2.076

(2.81), 2.094 (1.80), 2.114 (3.37), 2.151 (11.17), 3.504 (11.21), 3.518 (16.00), 3.533 (11.08), 3.608 (1.66), 3.622 (1.72), 3.704 (1.75), 3.720 (1.56), 7.367 (0.82), 7.462 (2.06), 7.481 (4.17), 7.499 (2.61), 7.536 (5.40), 7.558 (10.42), 7.599 (5.89), 7.604 (5.66), 7.621 (2.99), 7.626 (2.99), 7.688 (1.66), 7.707 (4.67), 7.721 (8.20), 7.737 (9.48), 7.752 (2.35), 8.740 (2.22), 8.755 (4.42), 8.770 (2.21).

Пример 123

5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (85 мг, 128 мкмоль, *смесь диастереоизомеров, Пример* 138A) в дихлорметане (1.5 мл) добавили TFA (200 мкл, 2.6 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 55 мг (100% чистоты, 71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

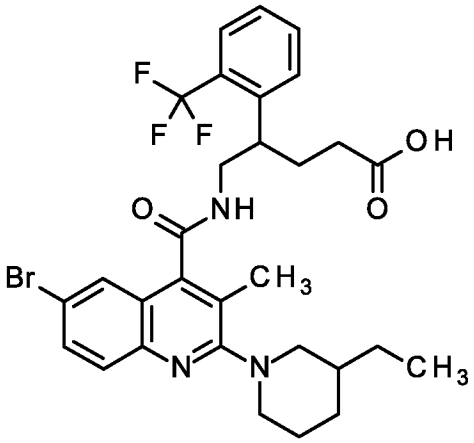
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 610/612 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.652 (1.93), 1.773 (0.54), 1.812 (1.78), 1.829 (1.51), 1.908 (4.68), 1.928 (4.50), 1.943 (3.34), 1.952 (3.13), 1.982 (3.45), 1.994 (2.44), 2.006 (3.39), 2.041 (1.73), 2.057 (2.96), 2.080 (3.00), 2.097 (1.82), 2.116 (3.20), 2.140 (2.39), 2.178 (14.18), 3.084 (1.27), 3.114 (2.24), 3.170 (2.37), 3.186 (2.31), 3.214 (1.29), 3.317 (12.17), 3.395 (2.33), 3.428 (1.26), 3.452 (2.01), 3.480 (1.30), 3.613 (1.25), 3.628 (1.89), 3.644 (2.09), 3.707 (1.99), 4.824 (1.57), 4.945 (1.58), 7.465 (2.95), 7.484 (4.87),

7.502 (3.00), 7.658 (2.05), 7.681 (16.00), 7.688 (10.91), 7.710 (6.16), 7.725 (10.19), 7.741 (8.20), 7.755 (2.49), 8.772 (2.36), 8.787 (4.50), 8.801 (2.20), 12.043 (0.89).

Пример 124

5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (85 мг, 126 мкмоль, *смесь диастереоизомеров, Пример* 139A) в дихлорметане (1.5 мл) добавили TFA (190 мкл, 2.5 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 45 мг (100% чистоты, 58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

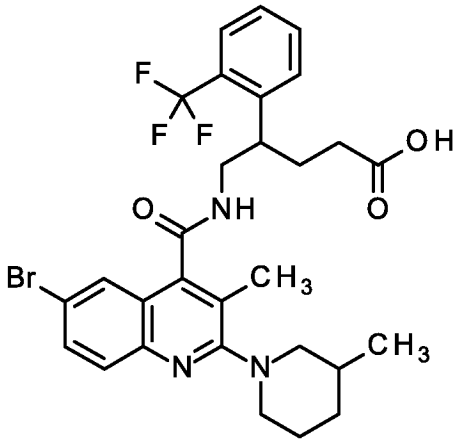
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.48 мин; MS (ESIpos): m/z = 620/622 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.895 (6.54), 0.913 (16.00), 0.932 (8.08), 1.042 (0.48), 1.070 (1.30), 1.092 (1.32), 1.099 (1.35), 1.121 (0.59), 1.131 (0.54), 1.245 (1.03), 1.262 (2.36), 1.279 (3.38), 1.296 (2.77), 1.310 (1.63), 1.570 (1.54), 1.578 (1.49), 1.596 (1.25), 1.611 (1.37), 1.642 (1.23), 1.752 (1.86), 1.785 (1.25), 1.853 (1.69), 1.892 (2.33), 1.926 (1.42), 1.939 (1.34), 1.948 (1.17), 1.961 (1.05), 1.978 (1.80), 1.991 (1.10), 2.002 (2.03), 2.019 (0.80), 2.041 (1.16), 2.056 (2.01), 2.079 (2.14), 2.097 (1.54), 2.115 (3.36), 2.133 (4.50), 2.159 (7.40), 2.417 (0.90), 2.443 (1.33), 2.474 (0.85), 2.721 (1.01), 2.749 (1.83), 2.778 (1.01), 3.513 (2.86), 3.534 (2.38), 3.614 (1.11), 3.628 (1.30), 3.701 (0.98), 3.717 (1.62), 3.734 (1.43), 3.751 (0.99), 3.767 (0.53), 7.462 (1.95), 7.481 (3.47), 7.499

(2.11), 7.635 (0.82), 7.657 (15.46), 7.686 (1.56), 7.707 (3.81), 7.723 (5.27), 7.738 (7.56), 7.756 (1.73), 8.753 (1.67), 8.768 (3.28), 8.782 (1.65), 12.055 (0.48).

Пример 125

5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



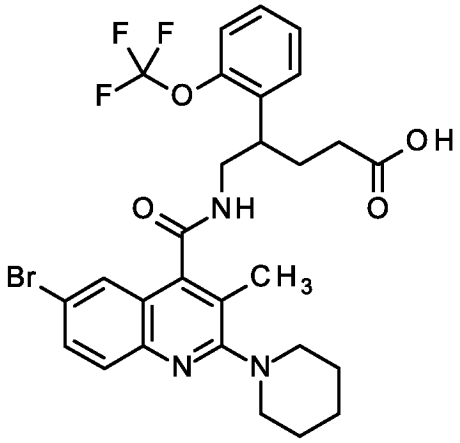
К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (85 мг, 128 мкмоль, *смесь диастереоизомеров, Пример* 140A) в дихлорметане (1.5 мл) добавили TFA (200 мкл, 2.6 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 66 мг (100% чистоты, 85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.36 мин; MS (ESIpos): m/z = 606/608 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.961 (11.43), 0.977 (11.69), 1.119 (1.33), 1.142 (1.37), 1.170 (0.55), 1.668 (1.15), 1.698 (1.36), 1.772 (2.38), 1.805 (2.36), 1.831 (3.01), 1.861 (1.82), 1.931 (1.31), 1.942 (1.22), 1.963 (1.52), 1.977 (1.40), 1.995 (1.27), 2.012 (1.97), 2.025 (1.20), 2.036 (2.22), 2.045 (1.32), 2.073 (1.16), 2.088 (2.19), 2.112 (2.28), 2.129 (1.30), 2.148 (2.41), 2.202 (9.83), 2.362 (0.23), 2.401 (0.17), 2.472 (1.26), 2.724 (1.08), 2.753 (1.97), 2.781 (1.07), 3.488 (2.15), 3.514 (3.81), 3.543 (1.91), 3.647 (1.13), 3.663 (1.43), 3.678 (1.25), 3.745 (1.32), 7.468 (0.77), 7.498 (1.91), 7.517 (3.49), 7.535 (2.12), 7.670 (0.83), 7.692 (16.00), 7.721 (1.57), 7.742 (3.68), 7.758 (7.71), 7.770 (5.90), 8.795 (1.69), 8.809 (3.31), 8.824 (1.65), 12.057 (0.39).

Пример 126

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (85 мг, 128 мкмоль, рацемат, Пример 141A) в дихлорметане (1.5 мл) добавили TFA (200 мкл, 2.6 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 58 мг (100% чистоты, 75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.609 (5.45), 1.674 (10.79), 1.802 (1.40), 1.816 (1.97), 1.826 (1.94), 1.836 (2.70), 1.860 (2.03), 1.888 (0.49), 2.034 (0.85), 2.048 (3.13), 2.062 (3.86), 2.074 (15.09), 2.105 (2.80), 2.141 (13.35), 2.223 (0.46), 3.142 (14.21), 3.358 (1.72), 3.378 (2.31), 3.389 (2.71), 3.405 (2.55), 3.585 (0.80), 3.600 (1.32), 3.618 (2.89), 3.634 (3.97), 3.644 (3.21), 3.659 (3.20), 3.677 (2.34), 3.693 (1.16), 3.711 (0.65), 7.362 (4.71), 7.366 (4.18), 7.380 (1.52), 7.386 (2.11), 7.401 (8.29), 7.411 (6.88), 7.418 (6.54), 7.423 (7.52), 7.436 (2.09), 7.462 (1.58), 7.548 (5.03), 7.554 (3.43), 7.561 (4.22), 7.572 (3.66), 7.630 (2.79), 7.652 (16.00), 7.658 (11.38), 7.663 (9.59), 7.680 (1.69), 7.685 (1.88), 8.732 (2.66), 8.746 (5.24), 8.761 (2.61), 12.069 (0.60).

Пример 127

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (90 мг, 135 мкмоль, э*нантиомер 1*, Пример 142A) в дихлорметане (1.0 мл) добавили TFA (230 мкл, 3.0 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 50 мг (100% чистоты, 61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -18.0°, 589 нм, c = 0.49 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.29 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.609 (5.83), 1.674 (11.45), 1.803 (1.47), 1.817 (2.13), 1.826 (2.21), 1.837 (2.80), 1.861 (2.09), 1.888 (0.51), 2.051 (3.70), 2.077 (16.00), 2.107 (3.39), 2.140 (13.75), 2.222 (0.47), 3.142 (14.84), 3.390 (2.52), 3.405 (2.42), 3.585 (0.89), 3.600 (1.48), 3.618 (3.15), 3.634 (4.30), 3.648 (3.40), 3.659 (3.41), 3.677 (2.42), 3.693 (1.19), 3.711 (0.64), 7.358 (3.80), 7.362 (4.85), 7.366 (4.34), 7.381 (1.93), 7.387 (2.65), 7.401 (8.69), 7.412 (7.29), 7.418 (6.79), 7.424 (7.60), 7.436 (2.21), 7.443 (1.73), 7.458 (1.58), 7.549 (5.35), 7.554 (3.69), 7.561 (4.42), 7.572 (3.74), 7.630 (3.18), 7.651 (15.85), 7.658 (11.08), 7.663 (9.30), 7.680 (1.75), 7.685 (1.89), 8.729 (2.97), 8.744 (5.43), 8.758 (2.65), 12.048 (9.94).

Пример 128

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (80 мг, 120 мкмоль, э*нантиомер 2*, Пример 143A) в дихлорметане (930 мкл) добавили TFA (200 мкл, 2.6 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 7). Объединенные целевые

фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 45 мг (100% чистоты, 62% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

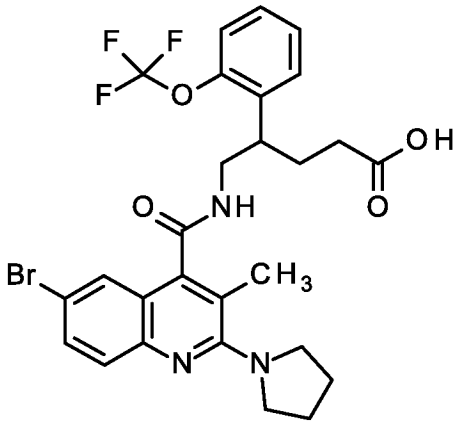
$[\alpha]_D^{20}$ = +18.6°, 589 нм, c = 0.42 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.29 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.609 (5.47), 1.674 (10.78), 1.802 (1.28), 1.815 (1.94), 1.825 (1.99), 1.836 (2.69), 1.860 (2.04), 1.887 (0.50), 2.049 (3.08), 2.075 (15.31), 2.105 (2.79), 2.140 (13.35), 2.222 (0.46), 2.327 (0.57), 2.670 (0.58), 3.142 (14.18), 3.390 (2.48), 3.403 (2.39), 3.585 (0.80), 3.599 (1.32), 3.617 (2.90), 3.633 (3.99), 3.659 (3.26), 3.676 (2.36), 3.693 (1.16), 3.709 (0.65), 7.362 (4.65), 7.380 (1.46), 7.387 (2.06), 7.401 (8.36), 7.412 (6.83), 7.418 (6.44), 7.424 (7.64), 7.436 (2.15), 7.460 (1.59), 7.548 (5.00), 7.561 (4.22), 7.572 (3.68), 7.629 (2.93), 7.651 (16.00), 7.658 (10.68), 7.662 (9.54), 7.680 (1.74), 7.685 (1.95), 8.729 (2.66), 8.744 (5.30), 8.758 (2.62), 12.050 (3.04).

Пример 129

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (85 мг, 131 мкмоль, рацемат, Пример 144A) в дихлорметане (1.5 мл) добавили TFA (200 мкл, 2.6 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 53 мг (100% чистоты, 68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 594/596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.22), 0.008 (1.27), 1.803 (0.93), 1.816 (1.30), 1.825 (1.46), 1.837 (2.26), 1.875 (10.81), 2.032 (0.74), 2.046 (2.32), 2.056 (1.86), 2.073 (10.27), 2.081 (6.67), 2.103 (1.93), 2.115 (1.46), 2.125 (1.55), 2.161 (4.17), 3.315 (16.00), 3.356 (0.63), 3.386 (1.60), 3.401 (1.57), 3.613 (2.82), 3.628 (1.60), 3.643 (1.41), 3.660 (1.95), 3.677 (1.62), 3.694 (0.98), 3.712 (0.55), 7.337 (1.93), 7.341 (2.10), 7.346 (2.33), 7.351 (2.89), 7.356 (3.69), 7.360 (3.24), 7.375 (1.47), 7.381 (1.74), 7.398 (5.84), 7.407 (4.63), 7.415 (4.68), 7.432 (1.15), 7.473 (5.13), 7.495 (8.79), 7.549 (6.82), 7.555 (6.12), 7.571 (4.26), 7.577 (2.97), 8.680 (1.74), 8.695 (3.33), 8.709 (1.70), 12.049 (1.68).

Пример 130

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (140 мг, 215 мкмоль, э*нантиомер 1*, Пример 145A) в дихлорметане (1.7 мл) добавили TFA (360 мкл, 4.7 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 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 97 мг (100% чистоты, 76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -16.7°, 589 нм, c = 0.41 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.58 мин; MS (ESIpos): m/z = 594/596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.825 (0.44), 1.836 (0.68), 1.875 (3.31), 2.046 (0.70), 2.074 (2.84), 2.103 (0.59), 2.116 (0.44), 2.125 (0.47), 2.162 (1.28), 3.313 (16.00), 3.386 (0.48), 3.401 (0.47), 3.612 (0.87), 3.628 (0.48), 3.643 (0.43), 3.660 (0.59), 3.677 (0.50), 7.346 (0.74), 7.355 (1.15), 7.359 (1.03), 7.375 (0.46), 7.381 (0.54), 7.398 (1.81), 7.407 (1.42), 7.415 (1.45), 7.473 (1.56), 7.495 (2.67), 7.549 (2.09), 7.555 (1.90), 7.571 (1.31), 7.577 (0.92), 8.679 (0.54), 8.694 (1.03), 8.709 (0.52), 12.043 (2.77).

Пример 131

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (130 мг, 200 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 146A) в дихлорметане (1.5 мл) добавили TFA (340 мкл, 4.4 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 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 94 мг (100% чистоты, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

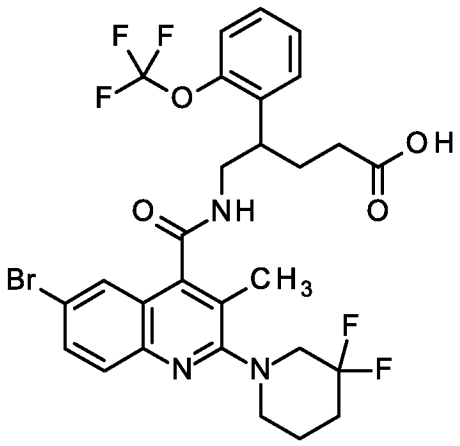
$[\alpha]_D^{20}$ = +48.5°, 589 нм, c = 0.41 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.58 мин; MS (ESIpos): m/z = 594/596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.65), 1.815 (2.03), 1.825 (2.29), 1.836 (3.45), 1.879 (16.00), 2.007 (0.46), 2.032 (1.10), 2.046 (3.63), 2.055 (2.83), 2.074 (14.77), 2.102 (2.92), 2.124 (2.33), 2.163 (6.20), 2.327 (0.57), 2.669 (0.50), 3.385 (2.83), 3.401 (2.67), 3.581 (11.94), 3.612 (5.50), 3.628 (2.90), 3.644 (2.39), 3.661 (3.14), 3.678 (2.59), 3.694 (1.61), 3.712 (0.91), 7.346 (3.62), 7.356 (5.66), 7.375 (2.23), 7.381 (2.65), 7.398 (9.07), 7.407 (7.10), 7.416 (7.30), 7.433 (1.86), 7.482 (2.36), 7.504 (3.73), 7.546 (6.03), 7.559 (7.96), 7.569 (5.48), 7.578 (3.09), 8.685 (2.29), 8.699 (4.21), 8.713 (2.32), 12.044 (3.05).

Пример 132

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (85 мг, 121 мкмоль, рацемат, Пример 147A) в дихлорметане (1.5 мл) добавили TFA (190 мкл, 2.4 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 56 мг (100% чистоты, 72% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.21 мин; MS (ESIpos): m/z = 644/646 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.805 (1.11), 1.818 (1.77), 1.828 (1.91), 1.839 (2.54), 1.887 (5.28), 2.050 (4.05), 2.077 (16.00), 2.115 (4.22), 2.159 (11.45), 2.245 (0.46), 3.174 (6.42), 3.360 (1.50), 3.391 (2.46), 3.406 (2.34), 3.456 (3.91), 3.485 (7.30), 3.513 (3.66), 3.595 (0.77), 3.610 (1.24), 3.628 (2.53), 3.644 (3.42), 3.657 (3.10), 3.672 (2.69), 3.689 (1.99), 3.705 (1.05), 3.722 (0.56), 7.363 (4.21), 7.382 (1.32), 7.388 (1.84), 7.403 (7.29), 7.414 (6.03), 7.421 (5.78), 7.425 (6.39), 7.438 (1.46), 7.495 (1.18), 7.553 (4.60), 7.566 (3.87), 7.576 (3.35), 7.680 (2.13), 7.702 (14.18), 7.707 (10.77), 7.712 (8.50), 7.729 (1.33), 7.734 (1.48), 8.743 (2.48), 8.758 (4.81), 8.772 (2.40), 12.069 (0.56).

Пример 133

(-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота
(энантиомер 1)

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (115

мг, 164 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 148A) в дихлорметане (1.3 мл) добавили TFA (280 мкл, 3.6 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 92 мг (100% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -15.9°, 589 нм, c = 0.39 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.17 мин; MS (ESIpos): m/z = 644/646 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.806 (0.97), 1.818 (1.67), 1.829 (1.78), 1.840 (2.38), 1.887 (4.81), 2.054 (3.60), 2.080 (16.00), 2.093 (6.95), 2.115 (3.93), 2.159 (10.72), 2.245 (0.45), 3.174 (5.85), 3.362 (0.96), 3.392 (2.07), 3.407 (2.04), 3.456 (3.60), 3.485 (6.81), 3.513 (3.40), 3.595 (0.68), 3.611 (1.12), 3.628 (2.37), 3.644 (3.21), 3.658 (2.83), 3.671 (2.52), 3.689 (1.85), 3.704 (0.96), 3.722 (0.52), 7.364 (4.04), 7.368 (3.55), 7.383 (1.21), 7.389 (1.74), 7.404 (6.92), 7.414 (5.86), 7.421 (5.49), 7.426 (6.17), 7.439 (1.40), 7.494 (1.13), 7.554 (4.44), 7.559 (3.07), 7.566 (3.66), 7.577 (3.23), 7.680 (2.15), 7.702 (14.00), 7.707 (10.50), 7.712 (8.41), 7.730 (1.33), 7.734 (1.49), 8.741 (2.35), 8.755 (4.60), 8.770 (2.27), 12.052 (2.47).

Пример 134

(+)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота
(энантиомер 2)

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (105 мг, 150 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 149A) в дихлорметане (1.2 мл) добавили TFA (250 мкл, 3.3 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 81 мг (99% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

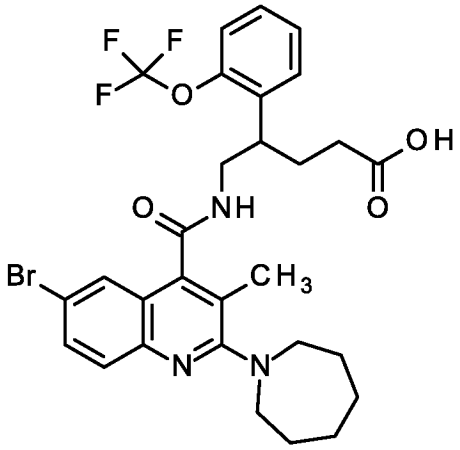
$[\alpha]_D^{20}$ = +17.2°, 589 нм, c = 0.42 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.17 мин; MS (ESIpos): m/z = 644/646 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.53), 0.008 (1.48), 1.806 (1.02), 1.819 (1.71), 1.829 (1.81), 1.840 (2.41), 1.887 (4.81), 2.053 (3.70), 2.079 (16.00), 2.093 (6.81), 2.116 (3.90), 2.159 (10.73), 2.245 (0.44), 3.174 (5.91), 3.392 (2.02), 3.406 (1.98), 3.456 (3.65), 3.485 (6.90), 3.513 (3.41), 3.595 (0.67), 3.610 (1.11), 3.628 (2.38), 3.644 (3.22), 3.658 (2.82), 3.672 (2.49), 3.689 (1.85), 3.704 (0.95), 3.722 (0.52), 7.354 (2.52), 7.359 (3.13), 7.364 (4.16), 7.368 (3.61), 7.382 (1.24), 7.389 (1.78), 7.404 (7.08), 7.414 (6.10), 7.421 (5.65), 7.426 (6.34), 7.439 (1.47), 7.496 (1.14), 7.554 (4.57), 7.559 (3.07), 7.566 (3.74), 7.577 (3.32), 7.680 (2.29), 7.702 (14.75), 7.707 (10.95), 7.712 (8.88), 7.729 (1.44), 7.734 (1.59), 8.741 (2.36), 8.756 (4.69), 8.770 (2.33), 12.055 (2.70).

Пример 135

(+/-)-5-({[2-(Азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]-карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (85 мг, 125 мкмоль, рацемат, Пример 150A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (210 мкл, 2.8 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 52 мг (100% чистоты, 67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.34 мин; MS (ESIpos): m/z = 622/624 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.234 (0.73), 1.605 (14.46), 1.784 (9.83), 1.835 (2.54), 1.859 (1.84), 1.886 (0.52), 2.032 (0.83), 2.046 (2.81), 2.073 (13.10), 2.124 (8.68), 2.215 (0.46), 2.327 (0.46), 2.669 (0.49), 3.357 (1.19), 3.387 (2.23), 3.402 (2.13), 3.494 (11.26), 3.509 (16.00), 3.523 (10.92), 3.571 (0.90), 3.586 (1.30), 3.604 (2.18), 3.618 (2.63), 3.635 (1.81), 3.662 (2.15), 3.679 (1.80), 7.358 (4.37), 7.385 (2.48), 7.399 (7.73), 7.410 (6.56), 7.417 (6.14), 7.421 (6.49), 7.434 (1.57), 7.531 (6.00), 7.553 (13.64), 7.562 (4.00), 7.573 (3.14), 7.597 (6.11), 7.602 (5.59), 7.619 (3.18), 7.625 (3.00), 8.702 (2.26), 8.717 (4.27), 8.731 (2.14), 12.058 (0.97).

Пример 136

(-)-5-({[2-(Азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (145 мг, 214 мкмоль, э*нантиомер 1*, Пример 151A) в дихлорметане (1.6 мл) добавили TFA (360 мкл, 4.7 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 75 мг (100% чистоты, 56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -16.5°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.34 мин; MS (ESIpos): m/z = 622/624 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.64), 0.008 (2.00), 1.371 (0.52), 1.605 (14.32), 1.613 (12.24), 1.784 (9.58), 1.824 (2.16), 1.836 (2.49), 1.860 (1.82), 1.887 (0.48), 2.032 (0.82), 2.046 (2.82), 2.061 (3.46), 2.073 (12.90), 2.079 (9.89), 2.124 (8.41), 2.215 (0.43), 3.388 (2.27), 3.404 (2.15), 3.495 (11.59), 3.509 (16.00), 3.524 (11.30), 3.571 (0.87), 3.586 (1.27), 3.604 (2.17), 3.619 (2.60), 3.635 (1.74), 3.645 (1.58), 3.663 (2.15), 3.679 (1.76), 3.694 (1.07), 3.714 (0.57), 7.353 (3.36), 7.358 (4.32), 7.362 (3.85), 7.378 (1.75), 7.385 (2.43), 7.399 (7.64), 7.410 (6.64), 7.417 (6.07), 7.421 (6.62), 7.435 (1.61), 7.532 (6.31), 7.554 (14.24), 7.562 (4.07), 7.573 (3.33), 7.597 (6.38), 7.603 (5.95), 7.620 (3.35), 7.625 (3.23), 8.704 (2.31), 8.718 (4.42), 8.732 (2.22), 12.060 (0.53).

Пример 137

(+)-5-({[2-(Азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (140 мг, 206 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 152A) в дихлорметане (1.6 мл) добавили TFA (350 мкл, 4.5 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 88 мг (100% чистоты, 68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

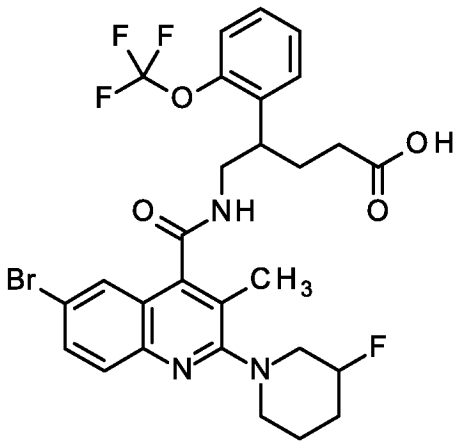
$[\alpha]_D^{20}$ = +16.9°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.34 мин; MS (ESIpos): m/z = 622/624 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.606 (14.31), 1.784 (9.86), 1.837 (2.55), 1.861 (1.79), 1.888 (0.53), 2.049 (2.72), 2.076 (13.15), 2.125 (8.84), 2.215 (0.47), 2.328 (0.42), 2.670 (0.44), 3.390 (2.07), 3.403 (2.07), 3.495 (10.87), 3.510 (16.00), 3.524 (10.86), 3.572 (0.92), 3.587 (1.31), 3.605 (2.21), 3.620 (2.66), 3.637 (1.81), 3.664 (2.19), 3.680 (1.85), 7.359 (4.31), 7.385 (2.45), 7.400 (7.84), 7.410 (6.35), 7.422 (6.61), 7.435 (1.62), 7.532 (5.57), 7.554 (13.16), 7.563 (3.91), 7.574 (3.13), 7.598 (5.67), 7.603 (5.52), 7.620 (2.99), 7.625 (3.00), 8.701 (2.25), 8.716 (4.35), 8.730 (2.19), 12.046 (2.47).

Пример 138

5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



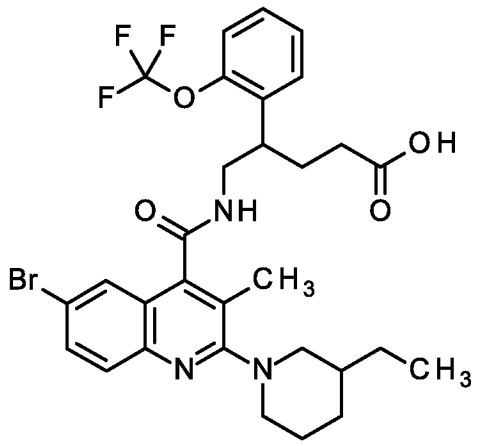
К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (85 мг, 125 мкмоль, *смесь диастереоизомеров*, Пример 153A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (210 мкл, 2.7 ммоль), и смесь оставили на 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 55 мг (100% чистоты, 71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.18 мин; MS (ESIpos): m/z = 626/628 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.06), 0.008 (2.52), 1.236 (0.83), 1.646 (1.98), 1.768 (0.68), 1.815 (3.36), 1.826 (3.43), 1.837 (3.81), 1.861 (2.67), 1.902 (3.30), 1.922 (2.78), 1.953 (1.96), 1.987 (1.15), 2.010 (0.72), 2.050 (2.99), 2.077 (14.97), 2.104 (2.52), 2.153 (12.67), 2.328 (0.48), 2.670 (0.45), 3.074 (1.28), 3.104 (2.25), 3.163 (2.42), 3.176 (2.36), 3.208 (1.25), 3.350 (2.24), 3.387 (4.28), 3.411 (3.01), 3.438 (2.24), 3.472 (1.37), 3.590 (0.69), 3.605 (1.17), 3.622 (2.52), 3.639 (3.61), 3.652 (3.10), 3.680 (1.90), 4.820 (1.66), 4.939 (1.69), 7.362 (4.58), 7.366 (4.02), 7.381 (1.37), 7.387 (1.93), 7.402 (7.98), 7.412 (6.54), 7.419 (6.20), 7.424 (7.11), 7.437 (1.74), 7.474 (1.39), 7.551 (4.96), 7.563 (4.09), 7.574 (3.61), 7.654 (2.68), 7.675 (16.00), 7.681 (11.09), 7.686 (9.41), 7.704 (1.75), 7.708 (1.85), 8.736 (2.62), 8.750 (5.19), 8.765 (2.57), 12.057 (1.66).

Пример 139

5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



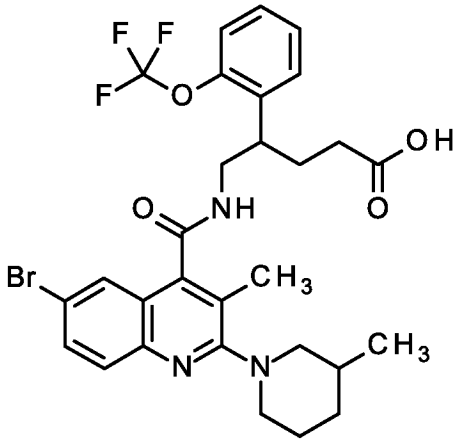
К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (85 мг, 123 мкмоль, *смесь диастереоизомеров, Пример* 154A) в дихлорметане (1.5 мл) добавили TFA (190 мкл, 2.5 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 60 мг (100% чистоты, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.52 мин; MS (ESIpos): m/z = 636/638 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.892 (6.52), 0.911 (16.00), 0.930 (8.01), 1.039 (0.62), 1.059 (1.34), 1.067 (1.35), 1.090 (1.31), 1.097 (1.32), 1.119 (0.60), 1.128 (0.53), 1.242 (1.02), 1.260 (2.47), 1.277 (3.35), 1.295 (2.40), 1.564 (1.51), 1.573 (1.45), 1.590 (1.24), 1.601 (1.32), 1.635 (1.16), 1.749 (1.81), 1.782 (1.45), 1.801 (0.96), 1.814 (1.34), 1.825 (1.40), 1.837 (2.34), 1.858 (2.39), 1.884 (1.66), 2.051 (2.07), 2.078 (10.33), 2.109 (4.06), 2.135 (5.81), 2.409 (0.86), 2.435 (1.21), 2.464 (0.70), 2.715 (0.95), 2.745 (1.75), 2.775 (0.94), 3.363 (0.67), 3.393 (1.53), 3.406 (1.51), 3.495 (2.71), 3.525 (2.53), 3.585 (0.64), 3.600 (1.01), 3.618 (1.79), 3.633 (2.24), 3.649 (1.67), 3.660 (1.23), 3.677 (1.52), 3.695 (1.19), 7.357 (2.77), 7.385 (1.24), 7.400 (5.23), 7.410 (4.34), 7.421 (4.73), 7.435 (1.32), 7.456 (0.83), 7.554 (2.88), 7.566 (2.50), 7.576 (2.07), 7.631 (1.14), 7.654 (12.66), 7.682 (0.77), 8.718 (1.71), 8.733 (3.25), 8.747 (1.66), 12.046 (0.84).

Пример 140

5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



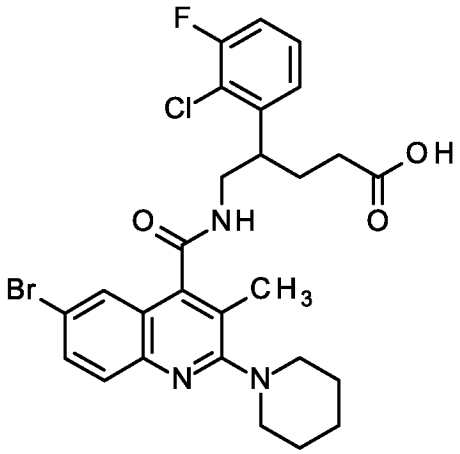
К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (85 мг, 125 мкмоль, с*месь диастереоизомеров, Пример* 155A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (210 мкл, 2.8 ммоль), и смесь оставили на 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 56 мг (100% чистоты, 71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.42 мин; MS (ESIpos): m/z = 622/624 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.923 (14.04), 0.939 (14.42), 1.054 (0.58), 1.080 (1.68), 1.109 (1.75), 1.132 (0.71), 1.235 (0.89), 1.628 (1.42), 1.658 (1.67), 1.685 (0.79), 1.733 (3.00), 1.766 (3.19), 1.800 (3.96), 1.816 (3.37), 1.825 (3.80), 1.835 (3.76), 1.860 (1.79), 1.888 (0.45), 2.050 (2.61), 2.076 (13.15), 2.106 (2.82), 2.140 (8.43), 2.433 (1.30), 2.458 (2.15), 2.684 (1.32), 2.713 (2.46), 2.742 (1.32), 3.358 (0.97), 3.389 (2.11), 3.404 (2.09), 3.440 (2.69), 3.469 (4.76), 3.500 (2.26), 3.598 (1.01), 3.617 (1.92), 3.631 (2.43), 3.647 (2.54), 3.665 (2.40), 3.682 (1.87), 3.698 (1.04), 3.716 (0.56), 7.361 (3.79), 7.387 (1.64), 7.400 (6.96), 7.412 (5.56), 7.423 (6.36), 7.436 (1.82), 7.550 (4.02), 7.563 (3.50), 7.573 (2.95), 7.631 (1.47), 7.654 (16.00), 7.682 (1.06), 8.720 (2.23), 8.735 (4.29), 8.749 (2.17), 12.048 (3.54).

Пример 141

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3-фторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3-фторфенил)пентаноата (172 мг, 272 мкмоль, рацемат, Пример 156A) в дихлорметане (4.0 мл) добавили TFA (310 мкл, 4.1 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (155 мкл, 2.05 ммоль), и смесь 26 ч перемешивали при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 143 мг (100% чистоты, 91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 576/578 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.606 (4.25), 1.672 (8.45), 1.790 (0.50), 1.806 (0.96), 1.824 (1.50), 1.845 (1.97), 1.867 (1.12), 1.883 (0.52), 2.020 (0.49), 2.039 (1.16), 2.063 (3.60), 2.075 (1.70), 2.090 (4.80), 2.100 (8.16), 2.130 (16.00), 2.165 (1.21), 2.328 (0.48), 2.366 (0.44), 2.669 (0.52), 2.709 (0.44), 3.135 (11.08), 3.616 (1.87), 3.697 (3.00), 7.288 (1.68), 7.309 (3.78), 7.331 (2.61), 7.344 (2.90), 7.363 (4.95), 7.396 (2.49), 7.411 (2.98), 7.416 (3.42), 7.430 (3.39), 7.450 (1.62), 7.624 (2.09), 7.646 (11.69), 7.653 (7.79), 7.658 (6.74), 7.675 (1.30), 7.680 (1.47), 8.718 (2.07), 8.732 (4.17), 8.746 (2.03), 12.059 (0.63).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (125 мг) растворили в метаноле (20 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 142 и 143) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 1.0 мл; элюент: 17% этанол / 83% диоксида углерода; продолжительность действия 13 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 142

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3-фторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 141 разделении энантиомеров получили 43 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -13.8°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.20 мин; MS (ESIpos): m/z = 576/578 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.03), 0.008 (2.00), 1.596 (3.88), 1.605 (4.29), 1.671 (8.19), 1.792 (0.54), 1.807 (1.05), 1.826 (1.62), 1.833 (1.58), 1.846 (2.10), 1.868 (1.23), 1.884 (0.62), 2.021 (0.60), 2.040 (1.29), 2.064 (3.77), 2.077 (1.88), 2.091 (4.95), 2.101 (8.41), 2.131 (16.00), 2.166 (1.27), 2.182 (0.56), 3.121 (7.95), 3.134 (10.68), 3.617 (1.89), 3.644 (1.14), 3.699 (2.96), 7.289 (1.83), 7.309 (3.92), 7.332 (2.80), 7.346 (2.97), 7.364 (5.02), 7.397 (2.62), 7.411 (3.07), 7.416 (3.55), 7.430 (3.51), 7.450 (1.68), 7.624 (2.18), 7.645 (11.92), 7.652 (7.95), 7.657 (7.09), 7.674 (1.32), 7.679 (1.53), 8.719 (2.03), 8.733 (4.07), 8.747 (2.01), 12.066 (5.30).

Пример 143

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3-фторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 141 разделении энантиомеров получили 37 мг (100% чистоты, ее-значение 95%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

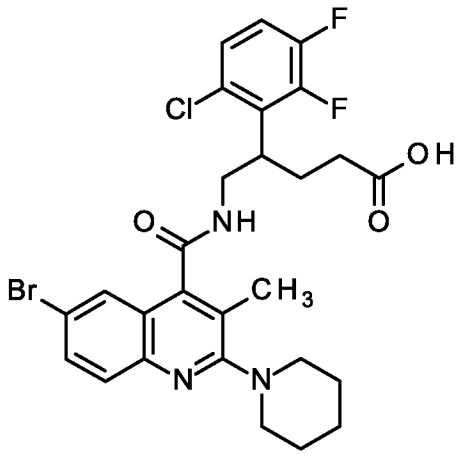
$[\alpha]_D^{20}$ = +13.4°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.20 мин; MS (ESIpos): m/z = 576/578 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.605 (4.31), 1.671 (8.37), 1.793 (0.53), 1.808 (1.01), 1.827 (1.61), 1.834 (1.61), 1.847 (2.06), 1.869 (1.22), 1.885 (0.62), 2.023 (0.56), 2.041 (1.26), 2.065 (3.63), 2.077 (1.87), 2.092 (4.86), 2.102 (8.13), 2.131 (16.00), 2.167 (1.31), 2.183 (0.60), 3.134 (10.81), 3.618 (1.95), 3.644 (1.18), 3.699 (3.03), 7.288 (1.74), 7.309 (3.75), 7.331 (2.65), 7.346 (2.89), 7.364 (4.84), 7.397 (2.46), 7.411 (3.00), 7.416 (3.41), 7.430 (3.37), 7.450 (1.67), 7.624 (1.92), 7.646 (10.90), 7.652 (7.58), 7.657 (6.58), 7.675 (1.19), 7.679 (1.36), 8.719 (1.99), 8.734 (3.94), 8.748 (1.97), 12.068 (3.84).

Пример 144

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)пентаноата (123 мг, 189 мкмоль, рацемат, Пример 157A) в дихлорметане (3 мл) добавили TFA (220 мкл, 2.8 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (110 мкл, 1.4 ммоль), и смесь 26 ч перемешивали при КТ. После этого смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 124 мг (94% чистоты, 103% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.22 мин; MS (ESIpos): m/z = 594/596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.023 (0.44), -0.008 (2.46), 0.008 (2.14), 1.234 (0.89), 1.367 (4.68), 1.606 (2.38), 1.656 (4.36), 1.671 (4.64), 1.979 (0.61), 2.073 (2.70), 2.101 (1.76), 2.128 (2.50), 2.144 (16.00), 2.187 (0.81), 2.327 (0.46), 2.332 (0.40), 2.347 (0.61), 2.366 (0.85), 2.670 (0.52), 2.710 (0.85), 3.135 (6.17), 3.734 (0.97), 3.770 (1.43), 7.376 (1.80), 7.389 (2.16), 7.412 (1.47), 7.433 (1.39), 7.456 (0.69), 7.626 (1.67), 7.648 (6.98), 7.658 (4.62), 7.663 (4.00), 7.680 (1.01), 7.685 (1.05), 8.807 (1.03), 8.822 (2.00), 8.835 (0.99).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (110 мг) растворили в метаноле (15 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 145 и 146) [колонка: Daicel Chiralpak AD, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 2.0 мл; элюент: 30% изопропанола / 70% диоксида углерода; продолжительность действия 7 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 145

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 144 разделении энантиомеров получили 43 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -31.8°, 589 нм, c = 0.41 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 594/596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.069 (0.50), 1.367 (3.93), 1.606 (2.74), 1.671 (5.29), 1.983 (0.77), 2.065 (1.26), 2.076 (1.30), 2.095 (1.33), 2.110 (1.94), 2.144 (16.00), 2.172 (2.18), 2.195 (0.93), 2.434 (0.58), 3.135 (6.96), 3.738 (1.19), 3.771 (1.70), 7.377 (2.00), 7.389 (2.43), 7.412 (1.72), 7.434 (1.70), 7.456 (1.02), 7.486 (0.51), 7.626 (1.66), 7.648 (6.84), 7.658 (4.26), 7.663 (4.01), 7.681 (0.93), 7.685 (1.02), 8.803 (1.17), 8.817 (2.27), 8.831 (1.13).

Пример 146

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(6-хлор-2,3-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 144 разделении энантиомеров получили 31 мг (98% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

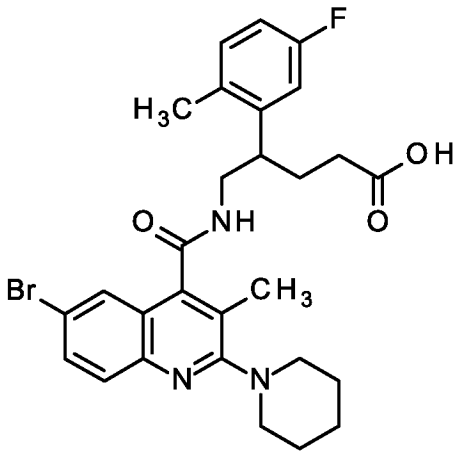
$[\alpha]_D^{20}$ = +34.1°, 589 нм, c = 0.40 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 594/596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.37), 0.008 (0.74), 1.368 (0.77), 1.596 (2.49), 1.606 (2.69), 1.671 (5.00), 1.982 (0.72), 2.067 (1.07), 2.079 (1.22), 2.097 (1.31), 2.116 (2.21), 2.145 (16.00), 2.178 (2.09), 2.200 (0.82), 3.122 (5.17), 3.135 (6.49), 3.739 (1.21), 3.771 (1.63), 7.355 (0.86), 7.378 (2.03), 7.390 (2.38), 7.413 (1.64), 7.435 (1.43), 7.457 (0.74), 7.627 (1.88), 7.649 (7.16), 7.659 (4.59), 7.664 (4.01), 7.681 (1.00), 7.686 (1.02), 8.802 (1.22), 8.816 (2.19), 8.830 (1.05).

Пример 147

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(5-фтор-2-метилфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(5-фтор-2-метилфенил)пентаноата (185 мг, 302 мкмоль, рацемат, Пример 158A) в дихлорметане (4 мл) добавили TFA (350 мкл, 4.5 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции

сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 149 мг (100% чистоты, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.21 мин; MS (ESIpos): m/z = 556/558 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.37), 0.008 (2.26), 1.606 (3.10), 1.670 (6.11), 1.739 (0.41), 1.756 (0.83), 1.772 (0.96), 1.797 (1.23), 1.828 (0.55), 1.993 (0.96), 2.006 (1.24), 2.023 (1.21), 2.043 (1.30), 2.063 (4.89), 2.079 (5.98), 2.100 (10.78), 2.293 (16.00), 2.327 (0.60), 2.669 (0.46), 3.135 (8.13), 3.460 (1.02), 3.473 (1.34), 3.493 (1.53), 3.507 (1.68), 3.521 (1.03), 3.653 (1.00), 3.672 (1.51), 3.690 (1.34), 3.705 (1.15), 3.725 (0.70), 6.921 (1.05), 6.928 (1.22), 6.942 (2.27), 6.949 (2.54), 6.963 (1.30), 6.970 (1.35), 7.132 (2.32), 7.139 (2.36), 7.159 (2.39), 7.166 (2.29), 7.197 (2.30), 7.213 (2.66), 7.218 (2.51), 7.234 (2.07), 7.439 (1.06), 7.626 (1.65), 7.648 (9.38), 7.654 (6.97), 7.659 (5.99), 7.676 (1.07), 7.681 (1.21), 8.711 (1.47), 8.726 (2.38), 8.740 (1.48).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (135 мг) растворили в метаноле (20 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 148 и 149) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 2.0 мл; элюент: 30% этанол / 70% диоксида углерода; продолжительность действия 8 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 148

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(5-фтор-2-метилфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 147 разделении энантиомеров получили 57 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -13.8°, 589 нм, c = 0.49 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 556/558 $[M-H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.609 (3.14), 1.673 (6.11), 1.746 (0.41), 1.764 (0.84), 1.780 (1.02), 1.788 (1.06), 1.798 (1.19), 1.803 (1.18), 1.818 (1.00), 1.836 (0.56),

1.980 (0.44), 1.999 (1.06), 2.012 (1.31), 2.030 (1.30), 2.049 (1.40), 2.062 (1.59), 2.075 (5.10), 2.091 (7.94), 2.103 (10.32), 2.294 (16.00), 3.147 (7.87), 3.320 (1.45), 3.432 (0.41), 3.450 (0.52), 3.463 (1.20), 3.476 (1.60), 3.496 (1.88), 3.510 (2.09), 3.524 (1.47), 3.656 (1.37), 3.674 (1.84), 3.693 (1.62), 3.708 (1.41), 3.727 (0.90), 6.924 (1.07), 6.930 (1.25), 6.945 (2.28), 6.951 (2.50), 6.966 (1.28), 6.972 (1.33), 7.137 (2.34), 7.144 (2.41), 7.164 (2.39), 7.171 (2.32), 7.200 (2.34), 7.215 (2.65), 7.220 (2.47), 7.236 (2.02), 7.444 (1.01), 7.638 (1.21), 7.660 (9.17), 7.664 (7.93), 7.669 (5.88), 7.686 (0.75), 7.691 (0.88), 8.714 (1.52), 8.729 (2.41), 8.743 (1.46).

Пример 149

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(5-фтор-2-метилфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 147 разделении энантиомеров получили 51 мг (100% чистоты, ее-значение 96%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

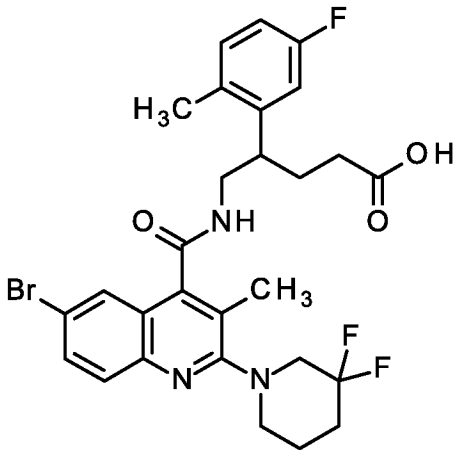
$[\alpha]_D^{20}$ = +13.4°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 556/558 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.34), 0.008 (1.21), 1.030 (0.40), 1.046 (0.41), 1.609 (3.05), 1.673 (5.95), 1.745 (0.41), 1.763 (0.85), 1.779 (1.01), 1.787 (1.04), 1.797 (1.17), 1.803 (1.15), 1.820 (1.02), 1.835 (0.58), 1.979 (0.43), 1.999 (1.03), 2.012 (1.29), 2.030 (1.29), 2.049 (1.38), 2.062 (1.54), 2.075 (5.05), 2.091 (7.75), 2.103 (10.14), 2.294 (16.00), 3.149 (7.64), 3.319 (1.39), 3.450 (0.41), 3.463 (1.08), 3.476 (1.46), 3.496 (1.72), 3.510 (1.90), 3.524 (1.28), 3.656 (1.43), 3.674 (1.91), 3.693 (1.69), 3.708 (1.48), 3.727 (0.98), 6.923 (1.08), 6.930 (1.25), 6.944 (2.29), 6.951 (2.50), 6.965 (1.28), 6.972 (1.31), 7.137 (2.34), 7.143 (2.38), 7.164 (2.38), 7.170 (2.30), 7.199 (2.38), 7.215 (2.66), 7.220 (2.45), 7.236 (2.05), 7.443 (0.99), 7.640 (1.11), 7.662 (9.23), 7.669 (5.86), 7.687 (0.70), 7.692 (0.82), 8.715 (1.52), 8.730 (2.36), 8.744 (1.44).

Пример 150

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(5-фтор-2-метилфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



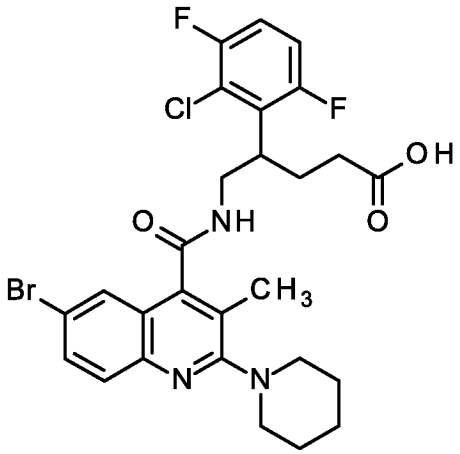
К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(5-фтор-2-метилфенил)пентаноата (263 мг, 406 мкмоль, рацемат, Пример 159A) в дихлорметане (4 мл) добавили TFA (620 мкл, 8.1 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 211 мг (100% чистоты, 88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.17 мин; MS (ESIpos): m/z = 592/594 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.15), 0.008 (1.52), 1.763 (0.87), 1.779 (1.10), 1.787 (1.11), 1.796 (1.27), 1.802 (1.23), 1.820 (1.00), 1.835 (0.72), 1.880 (3.31), 1.976 (0.53), 1.996 (1.11), 2.009 (1.35), 2.027 (1.46), 2.046 (2.40), 2.071 (6.38), 2.087 (8.11), 2.117 (10.60), 2.292 (16.00), 2.322 (0.52), 2.327 (0.56), 2.524 (1.64), 3.164 (4.06), 3.449 (2.71), 3.479 (5.41), 3.505 (3.74), 3.518 (2.18), 3.533 (1.13), 3.665 (1.08), 3.683 (1.64), 3.702 (1.40), 3.716 (1.20), 3.736 (0.71), 6.924 (1.18), 6.931 (1.33), 6.945 (2.41), 6.952 (2.57), 6.966 (1.34), 6.973 (1.35), 7.141 (2.55), 7.147 (2.54), 7.167 (2.57), 7.174 (2.42), 7.200 (2.58), 7.215 (2.84), 7.221 (2.58), 7.237 (2.16), 7.476 (0.90), 7.678 (1.75), 7.699 (10.07), 7.704 (7.52), 7.709 (6.08), 7.727 (0.97), 7.731 (1.10), 8.722 (1.71), 8.736 (2.53), 8.751 (1.53).

Пример 151

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (269 мг, 413 мкмоль, рацемат, Пример 160A) в дихлорметане (5 мл) добавили TFA (480 мкл, 6.2 ммоль), и смесь перемешивали 18 ч при КТ. Затем снова прибавили TFA (240 мкл, 3.1 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 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 221 мг (100% чистоты, 90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 594/596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.84), 0.008 (2.84), 1.606 (3.28), 1.673 (6.38), 1.980 (0.76), 2.073 (2.12), 2.095 (2.56), 2.122 (4.17), 2.143 (16.00), 2.172 (1.53), 2.194 (0.58), 2.327 (0.55), 2.366 (0.54), 2.669 (0.59), 2.710 (0.57), 3.137 (8.46), 3.722 (1.94), 7.267 (0.88), 7.278 (1.02), 7.290 (1.81), 7.301 (1.87), 7.316 (1.43), 7.327 (1.33), 7.389 (1.13), 7.400 (1.34), 7.410 (1.91), 7.421 (1.92), 7.433 (1.20), 7.444 (1.12), 7.629 (2.29), 7.650 (9.72), 7.660 (6.52), 7.665 (5.84), 7.683 (1.37), 7.687 (1.47), 8.821 (2.50).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (200 мг) растворили в метаноле (20 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 152 и 153) [колонка: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; детектирование: 210 нм; температура: 40 °C; ввод проб: 0.5 мл; элюент: 17% метанола / 83% диоксида углерода; продолжительность действия

5 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 152

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 151 разделении энантиомеров получили 70 мг (99% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -35.9°, 589 нм, c = 0.45 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 594/596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.78), 0.008 (0.73), 1.597 (2.64), 1.607 (2.93), 1.673 (5.58), 1.980 (0.71), 2.073 (1.02), 2.082 (1.14), 2.089 (1.23), 2.103 (2.10), 2.144 (16.00), 2.161 (3.72), 2.179 (1.26), 2.201 (0.46), 3.125 (5.49), 3.137 (7.35), 3.726 (1.72), 7.268 (0.79), 7.279 (0.89), 7.291 (1.58), 7.302 (1.63), 7.317 (1.24), 7.328 (1.14), 7.390 (1.02), 7.401 (1.20), 7.411 (1.67), 7.422 (1.65), 7.433 (1.05), 7.445 (0.95), 7.629 (1.92), 7.651 (8.28), 7.661 (5.32), 7.665 (4.77), 7.683 (1.12), 7.688 (1.20), 8.804 (1.22), 8.819 (2.19), 12.101 (1.08).

Пример 153

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 151 разделении энантиомеров получили 67 мг (98% чистоты, ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +36.3°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

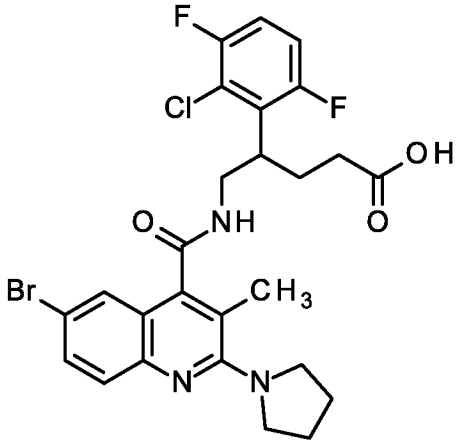
LC-MS (Метод 2): R_t = 1.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 594/596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.16), 0.008 (1.02), 1.607 (2.99), 1.673 (5.69), 1.980 (0.73), 2.102 (2.13), 2.144 (16.00), 2.159 (3.78), 2.178 (1.27), 2.201 (0.47), 3.125 (5.63), 3.137 (7.50), 3.725 (1.78), 7.268 (0.83), 7.279 (0.95), 7.291 (1.66), 7.302 (1.69), 7.317 (1.28), 7.328 (1.17), 7.390 (1.09), 7.401 (1.28), 7.411 (1.75), 7.422 (1.72),

7.433 (1.10), 7.445 (0.99), 7.629 (2.00), 7.651 (8.50), 7.661 (5.45), 7.666 (4.83), 7.683 (1.13), 7.688 (1.20), 8.804 (1.26), 8.818 (2.23), 12.101 (0.71).

Пример 154

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



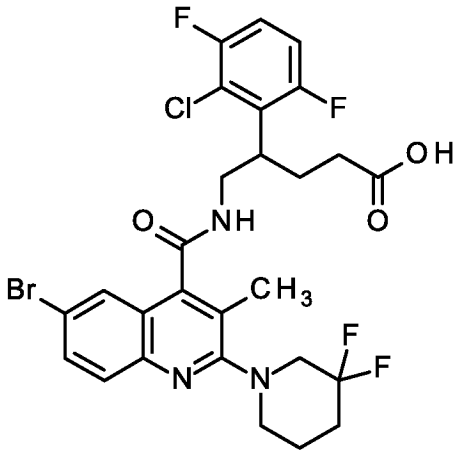
К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (84 мг, 131 мкмоль, рацемат, Пример 161A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (220 мкл, 2.9 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 24 мг (100% чистоты, 32% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.46 мин; MS (ESIpos): m/z = 580/582 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.854 (0.47), 1.236 (2.28), 1.271 (0.43), 1.873 (16.00), 1.969 (1.55), 2.091 (4.87), 2.118 (6.28), 2.131 (8.95), 2.169 (15.24), 2.327 (0.58), 2.342 (0.50), 2.670 (0.47), 3.317 (4.55), 3.713 (4.24), 7.261 (1.77), 7.273 (2.08), 7.285 (3.43), 7.296 (3.55), 7.311 (2.67), 7.322 (2.43), 7.382 (2.28), 7.392 (2.69), 7.403 (3.45), 7.413 (3.29), 7.436 (1.69), 7.471 (8.63), 7.493 (14.06), 7.551 (7.71), 7.556 (7.15), 7.573 (4.50), 7.579 (4.32), 8.756 (2.66), 8.770 (4.44).

Пример 155

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



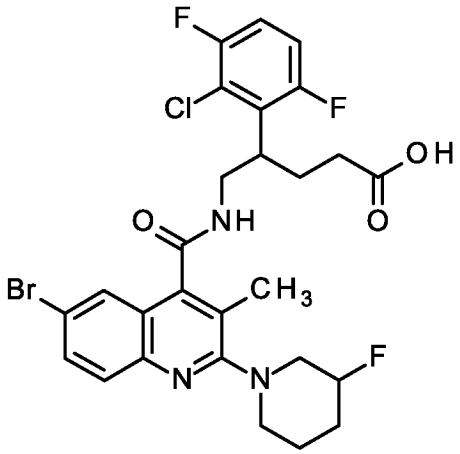
К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (68 мг, 83% чистоты, 82.2 мкмоль, рацемат, Пример 162A) в дихлорметане (690 мкл) добавили TFA (140 мкл, 1.8 ммоль), и смесь оставили на 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 35 мг (100% чистоты, 67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 630/632 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.30), 0.008 (1.39), 1.236 (0.67), 1.885 (2.91), 1.980 (0.64), 2.082 (2.77), 2.100 (3.27), 2.106 (3.21), 2.134 (4.76), 2.147 (4.55), 2.165 (16.00), 3.170 (3.69), 3.451 (2.24), 3.480 (4.31), 3.509 (2.17), 3.736 (1.60), 7.271 (0.76), 7.282 (0.86), 7.295 (1.56), 7.305 (1.62), 7.320 (1.22), 7.331 (1.11), 7.392 (0.94), 7.403 (1.13), 7.414 (1.56), 7.425 (1.52), 7.436 (0.92), 7.447 (0.78), 7.680 (1.80), 7.702 (8.65), 7.710 (5.87), 7.715 (5.09), 7.733 (1.08), 7.738 (1.16), 8.818 (1.29), 8.833 (2.32), 12.100 (1.60).

Пример 156

5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



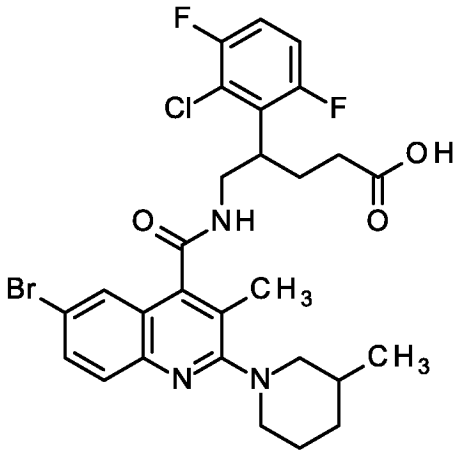
К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (85 мг, 127 мкмоль, *смесь диастереоизомеров*, Пример 163A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (220 мкл, 2.8 ммоль), и смесь оставили на 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 51 мг (100% чистоты, 65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 612/614 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.33), 1.235 (0.52), 1.647 (1.14), 1.808 (1.08), 1.901 (1.96), 1.921 (1.82), 1.953 (1.67), 1.984 (1.23), 2.099 (2.21), 2.127 (3.58), 2.139 (4.40), 2.157 (16.00), 2.198 (0.59), 3.100 (1.31), 3.166 (1.35), 3.174 (1.35), 3.381 (1.62), 3.413 (0.83), 3.438 (1.26), 3.467 (0.80), 3.728 (1.77), 4.820 (0.94), 4.938 (0.95), 7.268 (0.78), 7.279 (0.90), 7.292 (1.63), 7.303 (1.69), 7.318 (1.28), 7.329 (1.18), 7.390 (0.96), 7.411 (1.63), 7.422 (1.63), 7.445 (0.87), 7.653 (1.94), 7.676 (8.85), 7.684 (5.74), 7.689 (5.25), 7.706 (1.15), 7.711 (1.24), 8.814 (1.27), 8.828 (2.28).

Пример 157

5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



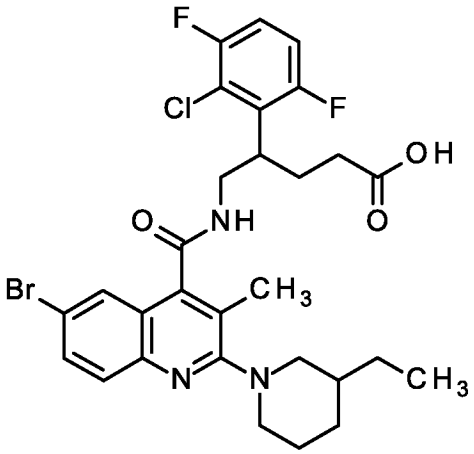
К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (85 мг, 128 мкмоль, *смесь диастереоизомеров*, Пример 164A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (220 мкл, 2.8 ммоль), и смесь оставили на 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 53 мг (100% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.33 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.922 (10.55), 0.938 (10.81), 1.051 (0.41), 1.080 (1.22), 1.108 (1.27), 1.131 (0.52), 1.235 (0.49), 1.630 (0.96), 1.657 (1.13), 1.732 (2.16), 1.765 (2.08), 1.793 (2.57), 1.824 (1.63), 1.983 (0.80), 2.104 (2.45), 2.145 (16.00), 2.161 (4.62), 2.179 (1.52), 2.203 (0.55), 2.461 (1.21), 2.679 (0.77), 2.711 (1.36), 2.741 (0.72), 3.436 (1.83), 3.464 (3.30), 3.493 (1.55), 3.725 (1.98), 7.268 (0.89), 7.279 (1.01), 7.292 (1.83), 7.303 (1.89), 7.317 (1.40), 7.329 (1.28), 7.390 (1.15), 7.401 (1.39), 7.412 (1.93), 7.423 (1.91), 7.433 (1.23), 7.445 (1.09), 7.632 (1.57), 7.654 (9.91), 7.658 (7.43), 7.663 (5.90), 7.681 (0.88), 7.685 (1.00), 8.796 (1.39), 8.811 (2.45), 12.100 (2.08).

Пример 158

5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



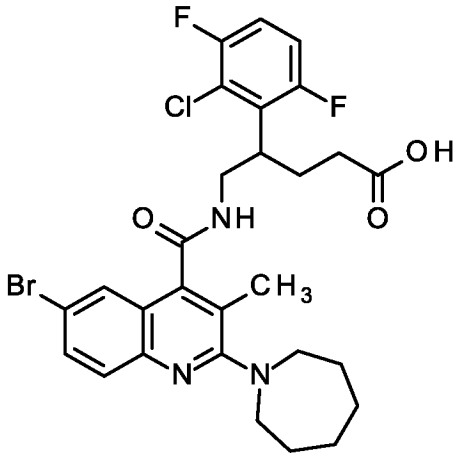
К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (85 мг, 125 мкмоль, *смесь диастереоизомеров*, Пример 165A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (210 мкл, 2.8 ммоль), и смесь оставили на 18 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 59 мг (100% чистоты, 76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.44 мин; MS (ESIpos): m/z = 622/624 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (2.12), 0.891 (5.97), 0.910 (13.55), 0.928 (7.25), 1.038 (0.57), 1.066 (1.50), 1.088 (1.54), 1.096 (1.54), 1.117 (0.72), 1.241 (1.46), 1.259 (3.18), 1.277 (4.17), 1.294 (2.81), 1.566 (1.70), 1.600 (1.55), 1.633 (1.32), 1.748 (2.11), 1.781 (1.43), 1.847 (1.75), 1.878 (1.71), 1.972 (0.97), 2.067 (1.41), 2.104 (3.81), 2.136 (16.00), 2.162 (4.53), 2.181 (1.63), 2.203 (0.64), 2.327 (0.43), 2.423 (1.35), 2.670 (0.43), 2.745 (1.52), 3.488 (3.26), 3.518 (3.03), 3.725 (2.52), 7.266 (1.04), 7.277 (1.19), 7.290 (2.16), 7.300 (2.21), 7.315 (1.62), 7.326 (1.46), 7.386 (1.42), 7.397 (1.68), 7.408 (2.33), 7.419 (2.32), 7.429 (1.44), 7.441 (1.30), 7.631 (1.77), 7.653 (11.15), 7.684 (1.03), 8.794 (1.74), 8.809 (3.01), 12.096 (8.21).

Пример 159

(+/-)-5-({[2-(Азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



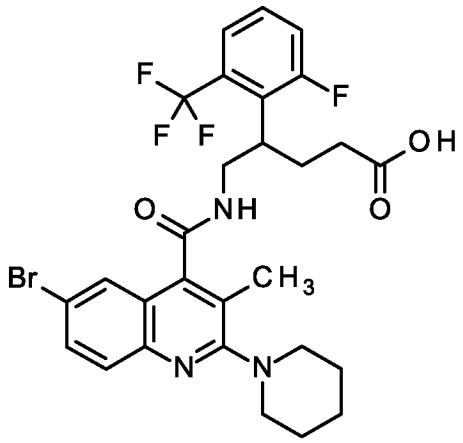
К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]-карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (85 мг, 128 мкмоль, рацемат, Пример 166A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (210 мкл, 2.8 ммоль), и смесь 3.5 ч при КТ stehen gelassen. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 54 мг (100% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.22 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.603 (11.39), 1.781 (7.18), 1.972 (0.89), 2.104 (2.93), 2.134 (16.00), 2.161 (4.26), 2.179 (1.62), 2.202 (0.64), 3.492 (8.81), 3.506 (13.30), 3.521 (8.69), 3.722 (2.42), 7.267 (1.00), 7.278 (1.15), 7.291 (2.00), 7.301 (2.10), 7.316 (1.57), 7.327 (1.47), 7.388 (1.42), 7.400 (1.68), 7.410 (2.19), 7.421 (2.12), 7.444 (1.08), 7.531 (4.68), 7.553 (8.36), 7.600 (4.67), 7.606 (4.40), 7.622 (2.52), 7.628 (2.47), 8.792 (2.66), 12.101 (1.23).

Пример 160

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (55 мг, 82.5 мкмоль, рацемат, Пример 167A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (610 мкл, 8.3 ммоль), и смесь 1.5 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток растворили в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 45 мг (100% чистоты, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.21 мин; MS (ESIpos): m/z = 610/612 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.21), -0.008 (15.78), 0.008 (11.37), 0.146 (1.24), 1.234 (1.30), 1.340 (0.44), 1.611 (5.24), 1.677 (10.32), 2.017 (1.79), 2.030 (3.50), 2.060 (4.14), 2.092 (2.65), 2.121 (5.79), 2.136 (5.10), 2.167 (15.23), 2.268 (0.63), 2.327 (1.41), 2.366 (0.44), 2.670 (1.41), 3.148 (13.24), 3.703 (1.54), 3.873 (1.46), 7.383 (0.58), 7.562 (5.88), 7.571 (5.05), 7.577 (4.94), 7.587 (4.08), 7.595 (8.17), 7.626 (5.79), 7.652 (16.00), 7.658 (11.67), 7.663 (9.57), 7.680 (1.57), 7.685 (1.77), 8.808 (2.37), 8.824 (4.50), 8.839 (2.21), 12.075 (1.49).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.08 (br. s, 1H), 8.82 (t, 1H), 7.74-7.51 (m, 5H), 7.38 (br. s, 1H), 3.87 (br. s, 1H), 3.70 (br. s, 1H), 3.33-3.27 (1H, скрытый, опытным путем), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.25-1.95 (m, 7H), 1.70-1.55 (m, 6H).

Пример 161

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (85 мг, 128 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 168A) в дихлорметане (1.7 мл) добавили TFA (950 мкл, 13 ммоль), и смесь 1 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток адсорбировали в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующие остатки лиофилизировали. Затем лиофилизат адсорбировали в метаноле, объединили, и смесь оставили сушиться в условиях окружающей среды. После последующей сушки остатка в вакууме получили 63 мг (98% чистоты, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -40.1°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.24 мин; MS (ESIpos): m/z = 610/612 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.84), 0.146 (0.81), 1.612 (5.48), 1.678 (10.55), 2.019 (1.74), 2.031 (3.64), 2.062 (4.46), 2.084 (2.72), 2.122 (6.02), 2.137 (5.09), 2.167 (16.00), 2.268 (0.57), 2.327 (1.29), 2.366 (0.72), 2.670 (1.38), 2.710 (0.81), 3.149 (13.62), 3.162 (14.23), 3.174 (7.58), 3.511 (0.50), 3.694 (1.67), 3.877 (1.54), 4.076 (1.83), 4.089 (1.77), 7.370 (0.63), 7.563 (5.36), 7.577 (5.14), 7.595 (7.85), 7.627 (5.54), 7.652 (14.78), 7.684 (1.70), 8.806 (2.22), 8.821 (4.53), 8.836 (2.38), 12.061 (1.47).

Пример 162

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]-карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (93 мг, 140 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 169A) в дихлорметане (1.9 мл) добавили TFA (1.0 мл, 14 ммоль), и смесь 1 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток адсорбировали в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующие остатки лиофилизировали. Затем лиофилизат адсорбировали в метаноле, объединили, и смесь

оставили сушиться в условиях окружающей среды. После последующей сушки остатка в вакууме получили 68 мг (98% чистоты, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

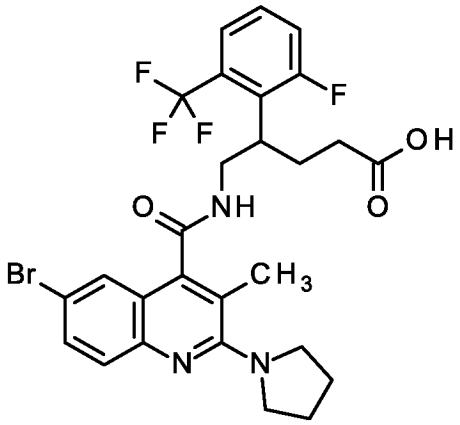
$[\alpha]_D^{20}$ = +45.9°, 589 нм, c = 0.45 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.21 мин; MS (ESIpos): m/z = 610/612 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.70), -0.008 (5.63), 0.008 (5.76), 0.146 (0.70), 1.613 (4.93), 1.679 (9.47), 2.019 (1.64), 2.032 (3.34), 2.062 (4.01), 2.093 (2.39), 2.122 (5.44), 2.137 (4.54), 2.167 (14.53), 2.268 (0.52), 2.327 (1.02), 2.366 (0.57), 2.670 (1.02), 2.710 (0.56), 3.149 (12.27), 3.162 (10.30), 3.174 (4.19), 3.707 (1.42), 3.876 (1.33), 4.075 (0.66), 4.089 (0.66), 7.370 (0.56), 7.563 (5.67), 7.572 (4.77), 7.578 (4.68), 7.587 (3.90), 7.596 (8.06), 7.626 (5.40), 7.653 (16.00), 7.658 (11.01), 7.663 (9.24), 7.681 (1.51), 7.685 (1.70), 8.807 (2.26), 8.822 (4.55), 8.837 (2.29), 12.062 (1.62).

Пример 163

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (55 мг, 84.3 мкмоль, рацемат, Пример 170A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (630 мкл, 8.4 ммоль), и смесь 1.5 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток растворили в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 41 мг (100% чистоты, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.51 мин; MS (ESIpos): m/z = 596/598 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.17), -0.008 (10.78), 0.008 (13.42), 0.146 (1.33), 1.879 (16.00), 2.012 (2.39), 2.026 (3.42), 2.056 (4.94), 2.085 (2.81), 2.118 (5.81), 2.125 (5.56), 2.154 (6.67), 2.171 (6.97), 2.328 (2.11), 2.366 (0.53), 2.669 (1.75), 3.581 (11.19), 3.895 (1.53), 7.474 (8.50), 7.496 (14.53), 7.549 (8.83), 7.555 (10.11), 7.571 (10.28), 7.577 (8.56), 7.592 (8.33), 7.617 (5.47), 7.629 (3.89), 7.640 (2.44), 8.139 (1.83), 8.748 (2.86), 8.763 (5.56), 8.778 (2.81), 12.088 (1.00).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.09 (br. s, 1H), 8.76 (t, 1H), 7.72-7.52 (m, 4H), 7.51-7.39 (m, 1H), 7.28 (br. s, 1H), 3.90 (br. s, 1H), 3.73-3.49 (m, 5H), 3.33-2.26 (1H, скрытый, опытным путем), 2.27-1.95 (m, 7H), 1.82-1.83 (m, 4H).

Пример 164

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (75 мг, 115 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 171A) в дихлорметане (1.5 мл) добавили TFA (850 мкл, 11 ммоль), и смесь 1 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток адсорбировали в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 22). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующие остатки лиофилизировали. Затем лиофилизат адсорбировали в метаноле, объединили, и смесь оставили сушиться в условиях окружающей среды. После последующей сушки остатка в вакууме получили 55 мг (99% чистоты, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +38.1°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.54 мин; MS (ESIpos): m/z = 596/598 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.69), -0.008 (13.12), 0.146 (1.65), 1.880 (16.00), 2.012 (2.46), 2.027 (3.61), 2.056 (5.18), 2.089 (2.95), 2.118 (5.99), 2.125 (5.83), 2.154 (6.79), 2.176 (6.98), 2.328 (2.53), 2.366 (1.42), 2.670 (2.30), 2.710 (1.50), 2.998 (0.42), 3.071 (2.07), 3.169 (2.76), 3.581 (11.20), 3.926 (2.19), 4.072 (0.42), 4.154 (3.65), 7.431 (0.58), 7.474 (7.60), 7.497 (13.47), 7.549 (8.02), 7.555 (9.63), 7.571 (10.24), 7.577

(8.75), 7.592 (8.71), 7.617 (5.83), 7.629 (4.34), 7.676 (1.96), 8.136 (1.23), 8.748 (2.95), 8.763 (5.76), 8.779 (2.88), 12.062 (1.73).

Пример 165

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (79 мг, 121 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 172A) в дихлорметане (1.6 мл) добавили TFA (900 мкл, 12 ммоль), и смесь 1 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток адсорбировали в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 21). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующие остатки лиофилизировали. Затем лиофилизат адсорбировали в метаноле, объединили, и смесь оставили сушиться в условиях окружающей среды. После последующей сушки остатка в вакууме получили 49 мг (97% чистоты, 66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

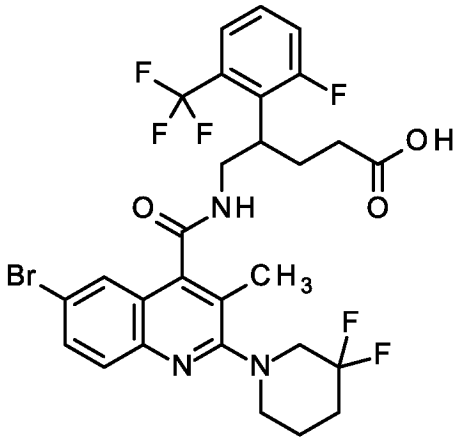
$[\alpha]_D^{20}$ = -41.4°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.53 мин; MS (ESIpos): m/z = 596/598 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (1.29), -0.008 (10.93), 0.008 (10.93), 0.146 (1.33), 1.879 (16.00), 2.012 (2.80), 2.026 (3.87), 2.056 (5.56), 2.092 (3.20), 2.118 (6.40), 2.124 (6.22), 2.153 (6.98), 2.171 (7.07), 2.293 (0.58), 2.327 (2.18), 2.366 (0.98), 2.669 (2.22), 2.709 (1.29), 3.162 (0.62), 3.174 (0.71), 3.210 (0.58), 3.472 (0.93), 3.580 (11.02), 3.897 (1.87), 7.393 (0.58), 7.409 (0.62), 7.432 (0.89), 7.474 (6.98), 7.496 (12.49), 7.549 (7.78), 7.555 (9.56), 7.571 (10.22), 7.592 (8.93), 7.617 (5.91), 7.628 (4.44), 7.640 (2.89), 8.748 (3.11), 8.763 (5.69), 8.778 (2.89), 9.693 (0.44), 12.054 (6.53).

Пример 166

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (55 мг, 78.3 мкмоль, рацемат, Пример 173A) в дихлорметане (1.0 мл) добавили TFA (580 мкл, 7.8 ммоль), и смесь 1.5 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток растворили в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 50 мг (100% чистоты, 99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 646/648 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.66), -0.008 (8.90), 0.008 (6.39), 0.146 (0.64), 1.890 (5.53), 2.037 (4.19), 2.067 (7.01), 2.087 (6.21), 2.099 (6.24), 2.122 (8.03), 2.137 (6.44), 2.155 (5.81), 2.188 (14.73), 2.293 (0.54), 2.327 (0.78), 2.670 (0.80), 3.175 (6.37), 3.186 (5.71), 3.462 (4.30), 3.491 (7.92), 3.520 (3.94), 3.699 (1.55), 3.891 (1.37), 7.420 (0.55), 7.566 (5.81), 7.575 (5.24), 7.581 (5.08), 7.591 (4.30), 7.599 (7.83), 7.628 (5.37), 7.638 (3.85), 7.652 (2.57), 7.681 (2.59), 7.704 (16.00), 7.707 (13.15), 7.712 (9.58), 7.730 (1.41), 7.734 (1.57), 8.820 (2.64), 8.835 (4.85), 8.850 (2.43), 12.072 (2.23).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12.07 (br. s, 1H), 8.84 (t, 1H), 7.77-7.52 (m, 5H), 7.52-7.17 (m, 1H), 4.01-3.81 (m, 1H), 3.81-3.61 (m, 1H), 3.49 (t, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.30-1.99 (m, 10H), 1.89 (br. s, 2H).

Пример 167

(-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из *трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (91 мг, 130 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 174A) в дихлорметане (1.7 мл) добавили TFA (960 мкл, 13 ммоль), и смесь 1 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток адсорбировали в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 19). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующие остатки лиофилизировали. Затем лиофилизат адсорбировали в метаноле, объединили, и смесь оставили сушиться в условиях окружающей среды. После последующей сушки остатка в вакууме получили 61 мг (97% чистоты, 71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -40.8°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 646/648 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.45), 0.146 (0.47), 1.891 (5.64), 2.038 (4.28), 2.068 (7.20), 2.088 (6.27), 2.099 (6.42), 2.123 (8.16), 2.137 (6.54), 2.155 (5.94), 2.189 (15.09), 2.293 (0.57), 2.328 (0.70), 2.366 (0.41), 2.670 (0.67), 2.710 (0.41), 3.163 (11.92), 3.175 (14.69), 3.462 (4.32), 3.491 (8.03), 3.520 (4.01), 3.703 (1.56), 3.895 (1.38), 4.063 (1.08), 4.076 (2.53), 4.089 (2.43), 4.102 (0.90), 7.422 (0.55), 7.566 (5.90), 7.575 (5.37), 7.581 (5.29), 7.591 (4.40), 7.599 (7.94), 7.628 (5.40), 7.638 (3.92), 7.651 (2.59), 7.681 (2.56), 7.703 (16.00), 7.712 (9.63), 7.730 (1.32), 7.734 (1.55), 8.819 (2.73), 8.834 (5.02), 8.849 (2.47), 12.066 (3.48).

Пример 168

(+)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из *трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (93 мг, 132 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 175A) в дихлорметане (1.8 мл) добавили TFA (980 мкл, 13 ммоль), и смесь 1 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток адсорбировали в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 19). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующие остатки лиофилизировали. Затем лиофилизат адсорбировали в метаноле, объединили, и смесь оставили сушиться в условиях

окружающей среды. После последующей сушки остатка в вакууме получили 61 мг (98% чистоты, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

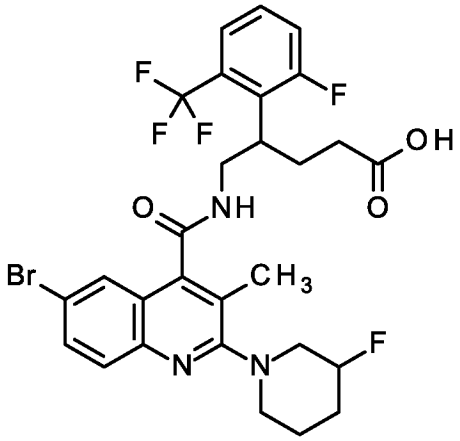
$[\alpha]_D^{20}$ = -40.8°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 646/648 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.31), 0.146 (1.38), 1.890 (5.50), 2.034 (3.86), 2.067 (6.68), 2.086 (6.14), 2.097 (5.80), 2.121 (8.32), 2.136 (6.41), 2.153 (5.43), 2.188 (15.23), 2.292 (0.50), 2.327 (1.78), 2.366 (1.11), 2.670 (2.05), 2.710 (1.21), 3.162 (12.11), 3.175 (15.19), 3.462 (4.33), 3.491 (8.18), 3.519 (4.13), 3.708 (1.54), 3.894 (1.44), 4.063 (0.97), 4.074 (2.62), 4.088 (2.65), 4.100 (1.01), 7.424 (0.57), 7.566 (5.47), 7.575 (5.03), 7.599 (8.02), 7.628 (5.27), 7.638 (3.89), 7.651 (2.58), 7.680 (2.11), 7.703 (16.00), 7.734 (1.61), 8.821 (2.28), 8.837 (4.46), 8.851 (2.38), 12.068 (1.31).

Пример 169

5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (55 мг, 80.3 мкмоль, с*месь диастереоизомеров*, Пример 176A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (600 мкл, 8.0 ммоль), и смесь 1.5 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток растворили в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 43 мг (100% чистоты, 85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

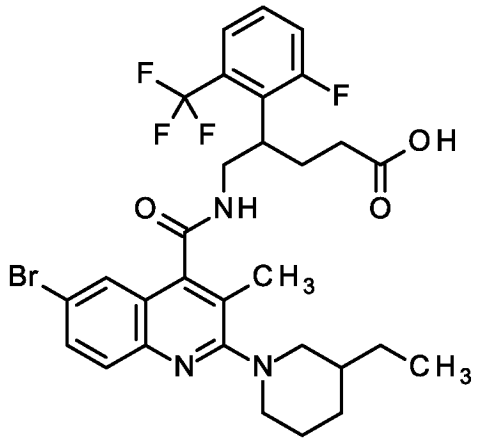
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 628/630 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.05), -0.008 (8.09), 0.008 (9.08), 0.146 (1.02), 1.654 (2.10), 1.811 (1.98), 1.907 (3.49), 1.927 (3.06), 1.957 (2.29), 2.002 (1.61), 2.021 (2.10), 2.035 (4.08), 2.065 (5.07), 2.087 (3.12), 2.123 (6.15), 2.137 (4.76), 2.156 (5.44), 2.181 (16.00), 2.286 (0.59), 2.328 (1.33), 2.670 (1.36), 3.118 (2.38), 3.178 (2.53), 3.356 (2.47), 3.392 (2.47), 3.424 (1.42), 3.449 (2.29), 3.482 (1.45), 3.705 (1.67), 3.888 (1.51), 4.827 (1.70), 4.939 (1.76), 7.417 (0.65), 7.565 (6.15), 7.573 (5.50), 7.589 (4.36), 7.597 (8.93), 7.627 (5.93), 7.636 (4.26), 7.652 (3.37), 7.677 (15.14), 7.708 (1.64), 8.815 (2.44), 8.829 (4.76), 8.844 (2.44), 12.073 (2.35).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12.07 (br. s, 1H), 8.83 (t, 1H), 7.73-7.54 (m, 5H), 7.52-7.26 (m, 1H), 4.88 (br. d, 1H), 4.00-3.80 (m, 1H), 3.77-3.60 (m, 1H), 3.52-3.33 (m, 3H, частично скрыт, tentativ), 3.25-3.03 (m, 2H), 2.26-1.72 (m, 10H), 1.70-1.57 (m, 1H).

Пример 170

5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]пентаноата (57 мг, 82 мкмоль, с*месь диастереоизомеров*, Пример 177A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (610 мкл, 8.2 ммоль), и смесь 1.5 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток растворили в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции

сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 51 мг (100% чистоты, 97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

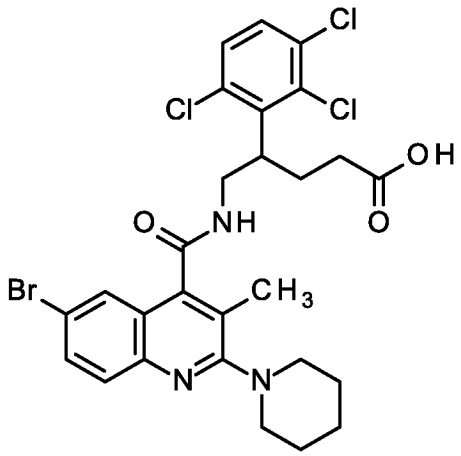
LC-MS (Метод 1): R_t = 2.46 мин; MS (ESIpos): m/z = 638 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.26), -0.008 (16.00), 0.008 (10.04), 0.146 (1.32), 0.896 (5.78), 0.914 (13.57), 0.933 (6.59), 1.071 (1.05), 1.092 (1.14), 1.263 (2.01), 1.280 (2.73), 1.290 (2.22), 1.308 (1.53), 1.574 (1.32), 1.640 (1.02), 1.753 (1.53), 1.853 (1.32), 1.882 (1.20), 2.031 (1.92), 2.062 (2.58), 2.086 (1.74), 2.122 (3.69), 2.137 (4.58), 2.162 (6.14), 2.327 (1.44), 2.669 (1.38), 2.710 (0.81), 2.739 (1.05), 3.512 (2.52), 3.688 (0.84), 3.900 (0.84), 7.563 (3.09), 7.573 (2.85), 7.595 (4.28), 7.626 (2.67), 7.654 (9.32), 7.657 (9.41), 7.680 (0.60), 8.813 (2.10), 12.069 (1.14).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12.07 (br. s, 1H), 8.81 (t, 1H), 7.70-7.52 (m, 5H), 7.51-7.19 (br. m, 1H), 3.99-3.82 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 2H), 2.84-2.69 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H, частично скрыт), 2.24-1.99 (m, 8H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.70-1.49 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 2H), 1.08 (br. q, 1H), 0.91 (t, 3H).

Пример 171

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (55 мг, 80.4 мкмоль, рацемат, Пример 178A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (600 мкл, 8.0 ммоль), и смесь 1.5 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и

остаток растворили в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 49 мг (100% чистоты, 97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.34 мин; MS (ESIpos): m/z = 626/628/630 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.91), -0.008 (16.00), 0.008 (14.22), 0.146 (1.95), 1.234 (0.51), 1.610 (3.52), 1.675 (6.66), 2.071 (1.40), 2.085 (1.95), 2.099 (2.63), 2.120 (3.18), 2.136 (7.09), 2.155 (3.52), 2.169 (14.39), 2.180 (3.35), 2.203 (1.49), 2.282 (1.40), 2.327 (2.55), 2.366 (0.42), 2.670 (2.04), 2.710 (0.55), 3.140 (8.79), 3.807 (1.23), 4.065 (1.99), 7.476 (2.50), 7.498 (3.56), 7.533 (3.18), 7.555 (5.43), 7.596 (3.78), 7.617 (2.59), 7.630 (1.74), 7.635 (1.61), 7.652 (6.24), 7.657 (5.90), 7.661 (4.63), 7.667 (5.94), 7.672 (3.01), 7.689 (1.57), 8.813 (2.25), 12.108 (1.10).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.10 (br. s, 1H), 8.92-8.69 (m, 1H), 7.77-7.39 (m, 5H), 4.20-3.92 (m, 2H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.14 (br. s, 4H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.21-2.01 (m, 6H), 1.67 (br. s, 4H), 1.65-1.55 (m, 2H).

Пример 172

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (92 мг, 95% чистоты, 128 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 179A) в дихлорметане (1.1 мл) в аргоне TFA (960 мкл, 13 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток растворили в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 68 мг (100% чистоты, 85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +31.4°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.36 мин; MS (ESIpos): m/z = 626/628/630 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.92), -0.008 (15.84), 0.146 (1.96), 1.609 (3.95), 1.676 (7.70), 2.075 (1.68), 2.101 (3.23), 2.122 (4.27), 2.136 (8.34), 2.169 (16.00), 2.183 (3.27), 2.206 (1.56), 2.230 (0.76), 2.282 (1.56), 2.327 (2.91), 2.366 (1.52),

2.669 (2.31), 2.710 (1.52), 3.143 (10.13), 3.808 (1.44), 4.057 (2.19), 7.477 (2.67), 7.498 (3.91), 7.533 (3.47), 7.555 (5.79), 7.597 (4.27), 7.618 (2.99), 7.631 (1.76), 7.654 (6.46), 7.658 (6.34), 7.668 (6.30), 7.691 (1.52), 8.808 (2.79), 12.101 (0.48).

Пример 173

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]-карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (96 мг, 95% чистоты, 133 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 180A) в дихлорметане (1.1 мл) в аргоне TFA (1.0 мл, 13 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток растворили в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 62 мг (100% чистоты, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

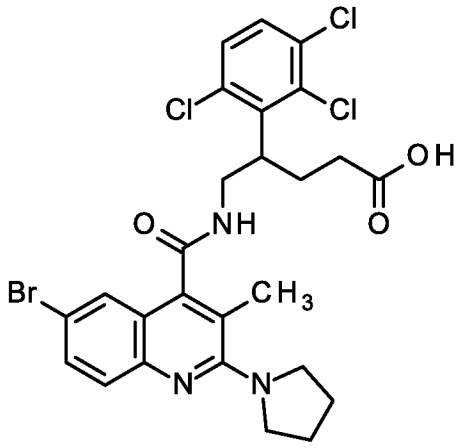
$[\alpha]_D^{20}$ = -28.8°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.36 мин; MS (ESIpos): m/z = 626/628/630 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.14), 0.147 (1.14), 1.607 (4.08), 1.675 (8.11), 2.072 (1.61), 2.086 (2.39), 2.099 (3.19), 2.120 (4.11), 2.136 (8.64), 2.156 (4.33), 2.169 (16.00), 2.181 (3.50), 2.203 (1.67), 2.282 (1.64), 2.327 (2.25), 2.367 (1.03), 2.669 (1.69), 2.710 (1.14), 3.141 (10.56), 3.807 (1.42), 4.054 (2.42), 7.476 (2.58), 7.497 (3.81), 7.533 (3.39), 7.555 (5.50), 7.598 (4.42), 7.618 (3.11), 7.629 (2.06), 7.651 (6.64), 7.656 (6.81), 7.666 (6.50), 7.688 (1.56), 8.810 (2.67), 12.111 (1.14).

Пример 174

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (55 мг, 82.1 мкмоль, рацемат, Пример 181A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (610 мкл, 8.2 ммоль), и смесь 1.5 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток растворили в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 41 мг (100% чистоты, 81% d.Th.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.66 мин; MS (ESIpos): m/z = 612/614/616 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (1.74), -0.008 (16.00), 0.146 (1.82), 1.875 (15.55), 2.070 (2.64), 2.097 (4.97), 2.118 (5.12), 2.158 (8.72), 2.194 (15.11), 2.277 (2.23), 2.327 (2.78), 2.669 (2.04), 3.573 (11.14), 3.784 (2.12), 4.068 (3.34), 7.472 (8.09), 7.494 (13.07), 7.499 (8.76), 7.522 (4.64), 7.544 (8.24), 7.552 (5.31), 7.558 (7.39), 7.580 (5.16), 7.590 (5.79), 7.611 (3.56), 8.146 (2.26), 8.757 (4.08).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 12.06 (br. s, 1H), 8.76 (br. s, 1H), 7.73-7.15 (m, 5H), 4.23-3.92 (m, 2H), 3.92-3.69 (m, 1H), 3.57 (br. s, 4H), 2.39-2.02 (m, 7H), 1.88 (br. s, 4H).

Пример 175

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (92 мг, 97% чистоты, 133 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 182A) в дихлорметане (1.1 мл) в аргоне TFA (990

мкл, 13 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток растворили в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 48 мг (100% чистоты, 59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

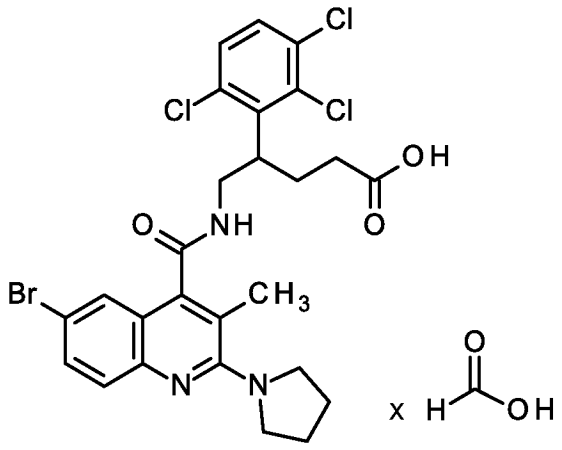
$[\alpha]_D^{20}$ = +31.4°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.63 мин; MS (ESIpos): m/z = 612/614/616 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.80), -0.008 (15.65), 0.008 (16.00), 0.147 (1.97), 1.875 (15.71), 2.067 (2.90), 2.096 (4.93), 2.108 (5.22), 2.157 (8.64), 2.194 (15.19), 2.276 (2.38), 2.327 (4.81), 2.366 (1.62), 2.669 (3.59), 2.710 (1.39), 3.576 (11.13), 3.785 (2.09), 4.057 (3.36), 7.472 (9.10), 7.494 (14.03), 7.500 (8.93), 7.523 (5.28), 7.544 (9.28), 7.552 (5.74), 7.558 (7.71), 7.580 (5.22), 7.590 (5.97), 7.611 (3.59), 8.206 (1.74), 8.759 (4.00), 12.141 (0.93).

Пример 176

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота-Formiat *(энантиомер 2)*



К раствору из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (98 мг, 94% чистоты, 138 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 183A) в дихлорметане (1.2 мл) в аргоне TFA (1.0 мл, 14 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток растворили в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток

высушили в вакууме. Получили 51 мг (100% чистоты, 56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

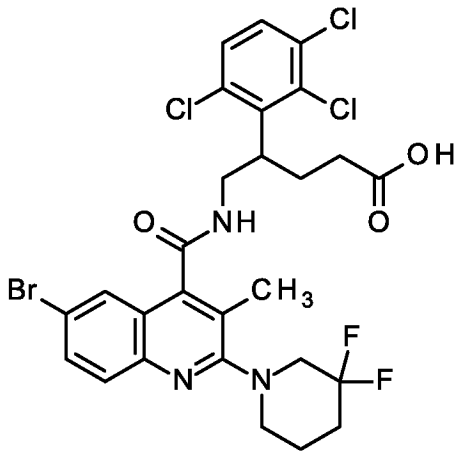
$[\alpha]_D^{20}$ = -29.4°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.65 мин; MS (ESIpos): m/z = 612/614/616 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.68), -0.008 (6.08), 0.008 (5.30), 0.146 (0.67), 1.876 (7.64), 2.070 (1.42), 2.085 (1.86), 2.097 (2.48), 2.110 (2.55), 2.118 (2.55), 2.131 (2.05), 2.159 (4.35), 2.194 (7.61), 2.231 (0.86), 2.281 (1.11), 2.305 (1.13), 2.327 (1.39), 2.366 (0.65), 2.670 (0.99), 2.674 (0.75), 2.710 (0.62), 3.143 (0.56), 3.574 (5.49), 3.769 (0.86), 3.785 (1.00), 3.800 (1.07), 4.034 (1.42), 4.069 (1.66), 4.085 (0.92), 4.102 (0.67), 7.472 (4.33), 7.477 (2.93), 7.495 (7.02), 7.500 (4.41), 7.523 (2.67), 7.544 (4.63), 7.552 (2.80), 7.558 (3.90), 7.564 (1.99), 7.574 (1.77), 7.580 (2.63), 7.590 (2.85), 7.612 (1.83), 8.145 (16.00), 8.757 (2.02).

Пример 177

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (56 мг, 77.8 мкмоль, рацемат, Пример 184A) в дихлорметане (1.0 мл) добавили TFA (580 мкл, 7.8 ммоль), и смесь 1.5 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток растворили в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции

сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 48 мг (100% чистоты, 93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.25 мин; MS (ESIpos): m/z = 662/664/666 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.885 (3.71), 2.103 (4.93), 2.116 (5.04), 2.135 (3.96), 2.159 (9.28), 2.188 (16.00), 2.307 (1.63), 2.328 (1.61), 2.670 (1.01), 3.174 (4.63), 3.453 (2.74), 3.483 (5.27), 3.511 (2.65), 3.819 (1.27), 4.071 (2.16), 7.479 (2.26), 7.501 (3.20), 7.535 (3.02), 7.556 (5.36), 7.599 (4.05), 7.620 (2.74), 7.681 (1.38), 7.703 (6.38), 7.709 (6.79), 7.716 (6.35), 7.739 (1.34), 8.822 (2.49), 12.109 (1.24).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12.10 (br. s, 1H), 8.95-8.67 (m, 1H), 7.78-7.66 (m, 2H), 7.65-7.47 (m, 3H), 4.17-3.96 (m, 2H), 3.92-3.76 (m, 1H), 3.48 (br. t, 2H), 3.17 (br. s, 2H), 2.19 (s, 9H), 1.94-1.82 (m, 2H).

Пример 178

(+)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из *трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (79 мг, 95% чистоты, 104 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 185A) в дихлорметане (890 мкл) добавили TFA (780 мкл, 10 ммоль), и смесь 1 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток адсорбировали в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 19). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующие остатки лиофилизировали. Затем лиофилизат адсорбировали в метаноле, объединили, и смесь оставили сушиться в условиях окружающей среды. После последующей сушки остатка в вакууме получили 49 мг (98% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +30.4°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 662/664/666 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.91), 0.146 (0.82), 1.886 (3.76), 2.102 (4.96), 2.117 (5.16), 2.136 (4.03), 2.158 (9.41), 2.188 (16.00), 2.229 (0.82), 2.307 (1.69), 2.328 (1.71), 2.366 (0.74), 2.669 (1.07), 2.710 (0.60), 3.162 (13.82), 3.175 (14.53), 3.453 (2.72), 3.483 (5.34), 3.512 (2.63), 3.819 (1.31), 3.833 (1.23), 4.062 (2.91), 4.076 (4.18), 4.088 (3.40), 7.479 (2.31), 7.500 (3.29), 7.534 (2.87), 7.556 (5.16), 7.598 (4.34), 7.620

(2.89), 7.685 (1.49), 7.703 (6.67), 7.709 (7.06), 7.716 (6.21), 7.738 (1.33), 8.822 (2.47), 12.100 (1.47).

Пример 179

(-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из *трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (100мг, 97% чистоты, 134 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 186A) в дихлорметане (1.2 мл) добавили TFA (1.0 мл, 13 ммоль), и смесь 1 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток адсорбировали в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 19). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и соответствующие остатки лиофилизировали. Затем лиофилизат адсорбировали в метаноле, объединили, и смесь оставили сушиться в условиях окружающей среды. После последующей сушки остатка в вакууме получили 49 мг (98% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

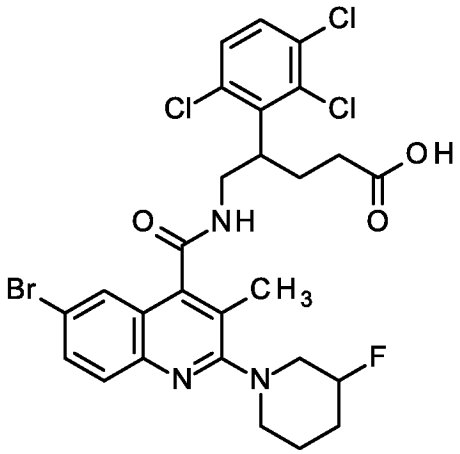
$[\alpha]_D^{20}$ = -26.7°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.25 мин; MS (ESIpos): m/z = 662/664/666 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.65), -0.008 (5.21), 0.008 (3.92), 0.146 (0.56), 1.884 (3.63), 2.065 (2.12), 2.078 (3.31), 2.103 (4.75), 2.117 (4.92), 2.136 (3.88), 2.158 (9.19), 2.188 (16.00), 2.206 (1.67), 2.229 (0.81), 2.279 (1.29), 2.307 (1.58), 2.327 (1.60), 2.366 (0.65), 2.670 (1.04), 2.710 (0.56), 3.162 (6.10), 3.175 (6.79), 3.453 (2.73), 3.482 (5.23), 3.511 (2.58), 3.802 (0.90), 3.817 (1.25), 3.833 (1.21), 4.048 (1.81), 4.074 (2.58), 4.106 (0.85), 7.479 (2.23), 7.500 (3.19), 7.535 (2.83), 7.556 (5.19), 7.598 (4.19), 7.620 (2.79), 7.680 (1.40), 7.685 (1.35), 7.703 (6.46), 7.709 (6.79), 7.716 (6.08), 7.738 (1.33), 8.821 (2.46), 12.100 (2.10).

Пример 180

5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(Diastereomengemisch)*



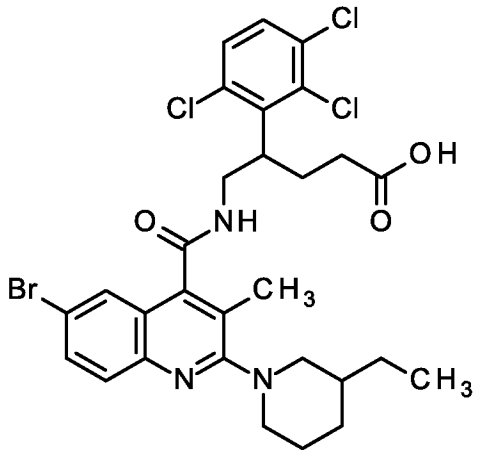
К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (55 мг, 78.4 мкмоль, смесь *диастереоизомеров*, Пример 187A) в дихлорметане (1.0 мл) добавили TFA (580 мкл, 7.8 ммоль), и смесь 1.5 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток растворили в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 46 мг (100% чистоты, 91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.22 мин; MS (ESIpos): m/z = 644/646/648 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.84), -0.008 (16.00), 0.008 (15.66), 0.146 (1.80), 1.234 (0.68), 1.641 (1.24), 1.811 (1.24), 1.903 (1.88), 2.072 (1.33), 2.100 (2.40), 2.112 (2.70), 2.153 (7.06), 2.182 (12.62), 2.306 (1.37), 2.327 (2.52), 2.366 (0.81), 2.669 (1.84), 2.709 (0.64), 3.105 (1.33), 3.171 (1.45), 3.385 (1.37), 3.441 (1.16), 3.472 (0.68), 3.832 (0.98), 4.060 (1.71), 4.819 (0.98), 4.940 (0.94), 7.477 (2.05), 7.499 (2.82), 7.533 (2.87), 7.555 (4.96), 7.597 (3.17), 7.617 (2.10), 7.654 (1.33), 7.676 (5.48), 7.680 (5.18), 7.690 (5.39), 7.712 (1.28), 8.819 (1.97), 12.102 (0.98).

Пример 181

5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



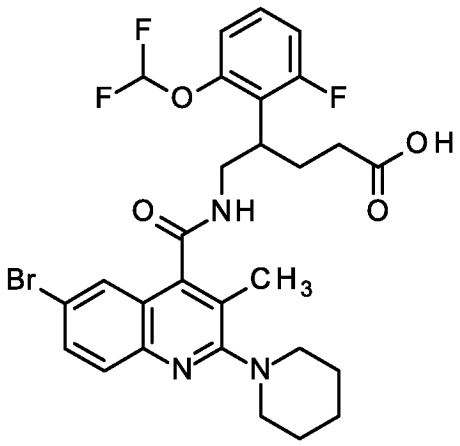
К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (55 мг, 77.3 мкмоль, смесь *диастереоизомеров*, Пример 188A) в дихлорметане (1.0 мл) добавили TFA (570 мкл, 7.7 ммоль), и смесь 1.5 ч перемешивали при КТ. Затем смесь сконцентрировали, и остаток растворили в DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 45 мг (100% чистоты, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.58 мин; MS (ESIpos): m/z = 654/656/658 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.89), -0.008 (16.00), 0.008 (15.48), 0.146 (1.85), 0.893 (5.12), 0.912 (12.22), 0.930 (6.41), 1.068 (1.29), 1.092 (1.25), 1.261 (2.41), 1.279 (3.14), 1.571 (1.42), 1.640 (1.20), 1.751 (1.76), 1.850 (1.42), 1.880 (1.46), 2.073 (1.46), 2.127 (5.85), 2.154 (11.44), 2.159 (9.81), 2.184 (2.37), 2.206 (1.29), 2.230 (0.82), 2.276 (1.38), 2.327 (2.37), 2.366 (0.77), 2.426 (1.25), 2.669 (2.11), 2.710 (1.12), 2.754 (1.16), 3.493 (2.80), 3.523 (2.62), 3.819 (1.08), 4.047 (1.76), 4.080 (1.76), 7.475 (2.58), 7.497 (3.74), 7.527 (3.35), 7.549 (5.59), 7.590 (3.44), 7.596 (3.61), 7.612 (2.37), 7.632 (1.25), 7.658 (8.82), 7.663 (6.24), 7.684 (1.03), 8.802 (2.06), 12.107 (1.38).

Пример 182

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]валериановая кислота *(рацемат)*



К раствору из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]пентаноата (85 мг, 128 мкмоль, рацемат, Пример 189A) в дихлорметане (1.1 мл) добавили TFA (220 мкл, 2.8 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 52 мг (100% чистоты, 67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.21), 1.608 (4.52), 1.673 (8.82), 1.908 (0.41), 1.924 (0.72), 1.941 (1.34), 1.963 (1.75), 1.986 (1.24), 2.004 (0.65), 2.036 (1.55), 2.055 (3.62), 2.093 (8.19), 2.134 (16.00), 3.139 (11.63), 3.534 (1.87), 3.665 (0.84), 3.680 (1.39), 3.697 (2.25), 3.713 (2.67), 3.728 (1.44), 3.745 (1.52), 3.762 (2.00), 3.781 (1.70), 3.794 (1.07), 3.815 (0.62), 7.020 (4.00), 7.041 (4.62), 7.050 (3.53), 7.091 (2.63), 7.114 (4.09), 7.138 (2.96), 7.234 (5.54), 7.359 (1.55), 7.380 (3.08), 7.397 (3.02), 7.418 (4.11), 7.478 (0.95), 7.628 (2.91), 7.650 (13.17), 7.659 (8.54), 7.664 (7.65), 7.681 (1.71), 7.686 (1.86), 8.775 (2.20), 8.790 (4.37), 8.805 (2.16), 12.045 (0.54).

Пример 183

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]пентаноат (180 мг, 271 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 190A) в дихлорметане (2.1 мл) добавили TFA (460

мкл, 6.0 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 121 мг (100% чистоты, 73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -30.4°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.15 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.66), 1.608 (4.73), 1.673 (9.37), 1.921 (0.69), 1.939 (1.41), 1.959 (1.86), 1.984 (1.30), 2.003 (0.64), 2.034 (1.58), 2.050 (3.83), 2.087 (8.86), 2.133 (16.00), 2.327 (0.43), 2.670 (0.46), 3.137 (12.32), 3.532 (1.88), 3.663 (0.85), 3.678 (1.42), 3.696 (2.33), 3.711 (2.76), 3.726 (1.49), 3.744 (1.58), 3.761 (2.09), 3.780 (1.82), 3.793 (1.14), 3.814 (0.67), 7.020 (4.17), 7.040 (4.81), 7.049 (3.58), 7.091 (2.74), 7.113 (4.27), 7.138 (3.06), 7.233 (5.70), 7.359 (1.62), 7.379 (3.26), 7.396 (3.13), 7.417 (4.27), 7.474 (1.00), 7.626 (3.16), 7.648 (13.68), 7.658 (8.84), 7.662 (8.24), 7.680 (1.79), 7.685 (2.02), 8.776 (2.26), 8.791 (4.44), 8.805 (2.18), 12.067 (0.62).

Пример 184

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-[2-(дифторметокси)-6-фторфенил]пентаноата (145 мг, 218 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 191A) в дихлорметане (1.7 мл) добавили TFA (370 мкл, 4.8 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 95 мг (100% чистоты, 72% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +29.9°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.15 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.070 (0.53), 1.608 (4.56), 1.673 (9.01), 1.921 (0.70), 1.939 (1.37), 1.959 (1.76), 1.984 (1.24), 2.000 (0.64), 2.034 (1.52), 2.052 (3.62), 2.090 (8.27), 2.133 (16.00), 2.669 (0.44), 3.137 (11.85), 3.532 (1.81), 3.664 (0.80), 3.678

(1.36), 3.696 (2.21), 3.712 (2.64), 3.727 (1.46), 3.744 (1.54), 3.763 (2.00), 3.781 (1.73), 3.815 (0.63), 7.020 (4.01), 7.041 (4.64), 7.049 (3.41), 7.091 (2.61), 7.114 (4.15), 7.138 (2.97), 7.234 (5.33), 7.359 (1.49), 7.380 (3.11), 7.397 (2.99), 7.417 (4.01), 7.474 (0.98), 7.626 (2.92), 7.648 (12.70), 7.658 (7.83), 7.662 (7.47), 7.680 (1.63), 7.684 (1.80), 8.775 (2.16), 8.789 (4.27), 8.804 (2.14), 12.053 (1.06).

Пример 185

(-)-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 78 (см*есь диастереоизомеров*)]

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (470 мг, 742 мкмоль, ди*астереоизомер 1*, Пример 192A) в дихлорметане (13 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 32). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 372 мг (100% чистоты, 68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -9.3°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.06 мин; MS (ESIpos): m/z = 576/578 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (1.49), 0.006 (1.24), 1.640 (2.13), 1.775 (0.87), 1.793 (2.38), 1.801 (2.71), 1.818 (3.92), 1.835 (3.85), 1.853 (2.01), 1.906 (3.85), 1.916 (2.80), 1.923 (3.08), 1.944 (1.86), 1.966 (1.19), 1.973 (1.24), 1.990 (0.72), 2.022 (0.95), 2.032 (1.71), 2.049 (6.03), 2.070 (5.11), 2.077 (5.53), 2.094 (4.64), 2.117 (3.43), 2.134 (7.30), 2.146 (15.75), 3.067 (1.67), 3.087 (2.43), 3.161 (2.60), 3.175 (2.56), 3.196 (1.61), 3.281 (1.64), 3.295 (2.57), 3.307 (3.21), 3.320 (3.36), 3.335 (2.14), 3.389 (2.50), 3.410 (1.66), 3.415 (1.66), 3.436 (2.25), 3.457 (1.57), 3.595 (2.39), 4.829 (1.80), 4.919 (1.56), 4.925 (1.81), 4.931 (1.50), 7.259 (2.37), 7.273 (4.84), 7.287 (3.20), 7.289 (3.16), 7.358 (3.08), 7.373 (5.30), 7.387 (2.77), 7.443 (8.03), 7.445 (8.07), 7.459 (6.96), 7.461 (6.79), 7.482 (6.24), 7.485 (6.43), 7.498 (5.40), 7.500 (5.27), 7.651 (4.10), 7.669 (16.00), 7.676 (11.40), 7.680 (9.95), 7.694 (2.38), 7.698 (2.47), 8.720 (3.02), 8.731 (5.62), 8.743 (2.74).

Пример 186

(-)-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (420 мг, 664 мкмоль, ди*астереоизомер 2*, Пример 193A) в дихлорметане (12 мл) добавили TFA (1.1 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 32). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 331 мг (100% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -16.5°, 589 нм, c = 0.43 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.06 мин; MS (ESIpos): m/z = 576/578 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (1.47), 0.007 (1.09), 1.644 (1.88), 1.650 (1.80), 1.772 (0.62), 1.791 (2.00), 1.799 (2.22), 1.815 (3.30), 1.833 (3.44), 1.851 (1.68), 1.905 (3.34), 1.922 (2.59), 1.943 (1.35), 1.949 (1.32), 1.967 (1.01), 1.975 (1.02), 1.983 (0.67), 1.991 (0.54), 2.019 (0.68), 2.029 (1.29), 2.038 (1.58), 2.046 (5.27), 2.066 (4.31), 2.073 (4.72), 2.090 (4.20), 2.113 (2.61), 2.130 (5.56), 2.144 (12.88), 2.518 (0.57), 2.522 (0.43), 3.073 (1.31), 3.094 (2.18), 3.108 (1.92), 3.150 (2.24), 3.163 (2.22), 3.185 (1.32), 3.282 (1.40), 3.297 (2.20), 3.309 (2.83), 3.322 (3.01), 3.337 (1.88), 3.385 (2.32), 3.406 (1.51), 3.411 (1.50), 3.427 (2.03), 3.432 (2.11), 3.453 (1.48), 3.592 (2.08), 3.651 (1.20), 3.665 (2.13), 3.676 (2.72), 3.686 (2.31), 4.820 (1.33), 4.826 (1.57), 4.915 (1.34), 4.921 (1.57), 4.927 (1.30), 7.257 (1.94), 7.260 (2.01), 7.273 (4.31), 7.288 (2.95), 7.290 (2.80), 7.359 (2.64), 7.374 (4.73), 7.388 (2.45), 7.442 (8.34), 7.445 (7.88), 7.458 (7.21), 7.461 (6.59), 7.482 (5.70), 7.484 (5.71), 7.497 (4.85), 7.651 (3.74), 7.668 (16.00), 7.675 (11.47), 7.679 (9.85), 7.693 (2.33), 7.697 (2.46), 8.720 (2.73), 8.732 (5.23), 8.743 (2.55).

Пример 187

(+)-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 3)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (580 мг, 916 мкмоль, ди*астереоизомер 3*, Пример 194A) в дихлорметане (8 мл) добавили TFA (1.4 мл, 18 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 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 470 мг (100% чистоты, ее-значение >99%, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +10.0°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 576/578 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.12), 0.008 (2.34), 1.641 (1.61), 1.793 (1.81), 1.811 (2.86), 1.835 (3.14), 1.858 (1.83), 1.898 (2.57), 1.917 (2.18), 1.948 (1.57), 1.982 (0.97), 2.012 (0.69), 2.045 (4.00), 2.079 (4.65), 2.088 (4.76), 2.143 (16.00), 2.327 (0.60), 2.366 (0.43), 2.670 (0.60), 3.060 (1.10), 3.093 (1.78), 3.158 (1.92), 3.175 (1.84), 3.202 (1.07), 3.380 (1.98), 3.406 (1.07), 3.438 (1.66), 3.464 (1.06), 3.594 (1.82), 3.680 (3.53), 4.817 (1.32), 4.937 (1.32), 7.256 (1.68), 7.274 (3.88), 7.291 (2.78), 7.356 (2.33), 7.374 (4.34), 7.392 (2.23), 7.441 (6.24), 7.444 (5.85), 7.461 (5.31), 7.464 (4.93), 7.484 (5.31), 7.500 (4.60), 7.647 (2.38), 7.668 (13.37), 7.675 (9.32), 7.680 (8.01), 7.698 (1.56), 7.702 (1.76), 8.716 (2.06), 8.730 (4.24), 8.745 (2.04), 12.062 (0.71).

Пример 188

(+)-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 4)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (609 мг, 962 мкмоль, ди*астереоизомер 4*, Пример 195A) в дихлорметане (8 мл) добавили TFA (1.5 мл, 19 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 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды.

Получили 485 мг (100% чистоты, ее-значение >95%, 87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 576/578 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.646 (1.83), 1.765 (0.56), 1.792 (1.99), 1.811 (3.13), 1.819 (2.79), 1.834 (3.36), 1.858 (2.09), 1.901 (2.96), 1.921 (2.38), 1.948 (1.57), 1.983 (1.04), 2.011 (0.79), 2.045 (4.41), 2.080 (5.20), 2.088 (5.48), 2.101 (2.64), 2.142 (16.00), 2.218 (0.42), 2.327 (0.45), 2.366 (0.42), 2.670 (0.47), 2.710 (0.44), 3.068 (1.11), 3.100 (2.08), 3.147 (2.16), 3.162 (2.10), 3.190 (1.11), 3.376 (2.35), 3.409 (1.20), 3.433 (1.91), 3.461 (1.20), 3.593 (2.05), 3.645 (1.01), 3.664 (2.25), 3.678 (3.47), 4.814 (1.44), 4.934 (1.43), 7.257 (1.79), 7.275 (4.15), 7.293 (2.91), 7.357 (2.52), 7.375 (4.58), 7.394 (2.42), 7.441 (6.19), 7.444 (6.08), 7.461 (5.32), 7.464 (5.20), 7.484 (5.92), 7.501 (4.82), 7.646 (2.35), 7.668 (13.36), 7.675 (9.12), 7.679 (7.80), 7.697 (1.46), 7.702 (1.63), 8.716 (2.26), 8.730 (4.52), 8.744 (2.19), 12.050 (0.58).

Пример 189

(+)-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 123 (с*месь диастереоизомеров*)]

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (60 мг, 90 мкмоль, ди*астереоизомер 1*, Пример 196A) в дихлорметане (690 мкл) добавили TFA (150 мкл, 2.0 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 43 мг (100% чистоты, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +15.8°, 589 нм, c = 0.29 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 610/612 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.36), 0.069 (0.58), 1.652 (1.85), 1.773 (0.52), 1.812 (1.73), 1.905 (4.46), 1.925 (4.44), 1.935 (3.90), 1.957 (3.44), 1.974 (3.09), 1.987 (2.33), 1.998 (3.21), 2.036 (1.48), 2.051 (2.71), 2.074 (2.78), 2.092 (1.69),

2.110 (2.91), 2.135 (2.12), 2.177 (14.09), 2.328 (0.51), 2.670 (0.49), 3.113 (2.20), 3.169 (2.39), 3.187 (2.31), 3.213 (1.42), 3.320 (11.51), 3.394 (2.51), 3.420 (1.33), 3.452 (2.05), 3.479 (1.32), 3.627 (1.84), 3.643 (2.09), 3.702 (2.12), 3.718 (1.77), 3.733 (1.19), 4.824 (1.57), 4.944 (1.56), 7.463 (2.86), 7.482 (4.75), 7.500 (2.94), 7.658 (1.91), 7.680 (16.00), 7.687 (11.53), 7.706 (5.71), 7.724 (10.67), 7.733 (7.57), 7.741 (6.70), 8.778 (2.25), 8.793 (4.51), 8.808 (2.24).

Пример 190

(+)-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (60 мг, 90 мкмоль, ди*астереоизомер 2*, Пример 197A) в дихлорметане (690 мкл) добавили TFA (150 мкл, 2.0 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 38 мг (100% чистоты, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +21.1°, 589 нм, c = 0.29 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 610/612 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.069 (0.92), 1.651 (1.87), 1.771 (0.52), 1.811 (1.72), 1.903 (4.20), 1.923 (4.35), 1.952 (3.26), 1.968 (3.32), 1.981 (2.34), 1.992 (3.53), 2.030 (1.48), 2.046 (2.71), 2.069 (2.78), 2.086 (1.60), 2.105 (2.86), 2.131 (2.09), 2.177 (13.12), 2.327 (0.52), 2.670 (0.49), 3.083 (1.26), 3.114 (2.23), 3.169 (2.41), 3.184 (2.37), 3.212 (1.51), 3.309 (7.64), 3.322 (8.73), 3.338 (7.32), 3.395 (2.74), 3.420 (1.48), 3.452 (2.14), 3.479 (1.38), 3.605 (1.26), 3.622 (1.90), 3.639 (2.06), 3.708 (2.01), 3.724 (1.76), 3.741 (1.22), 4.824 (1.52), 4.944 (1.52), 7.463 (2.71), 7.482 (4.63), 7.500 (2.86), 7.657 (1.95), 7.679 (16.00), 7.686 (11.33), 7.708 (5.90), 7.723 (10.09), 7.734 (7.42), 7.739 (7.24), 8.784 (2.18), 8.799 (4.37), 8.813 (2.19).

Пример 191

5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 3)*

Взаимодействие и разделение смешанных фракций из Примера 196A (пик 1):

Описанную в Примере 196A смешанную фракцию (пик 1) растворили в дихлорметане (1.5 мл), смешали с TFA (340 мкл, 4.4 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Содержащие продукт фракции собрали (при этом произошла потеря вещества), объединили, сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 45 мг (100% чистоты) 5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)-фенил]валериановой кислоты (смесь диастереоизомеров).

14 мг этой смеси диастереоизомеров растворили в смеси (8 мл) из ацетонитрила и метанола и очистили посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 191 и 192) [колонка: Daicel Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; ввод проб: 2.0 мл; температура 40 °C, УФ-детектирование 210 нм, элюент: 80% диоксида углерода / 20% этанола; продолжительность действия 6.5 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и остаток соответственно лиофилизировали.

(-)-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 3)*

При описанном разделении диастереоизомеров получили 3 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде в первую очередь элюируемого диастереоизомера.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 610/612 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.29), 0.006 (0.25), 0.069 (0.38), 0.843 (0.31), 1.033 (0.89), 1.045 (0.90), 1.236 (0.47), 1.296 (0.21), 1.483 (0.16), 1.498 (0.17), 1.652 (1.74), 1.813 (1.61), 1.829 (1.36), 1.907 (4.05), 1.914 (4.49), 1.924 (3.83), 1.947 (2.99), 1.965 (2.07), 1.979 (3.03), 1.989 (2.09), 1.998 (2.78), 2.007 (1.91), 2.045 (1.72), 2.057 (2.46), 2.076 (2.68), 2.090 (1.44), 2.107 (2.78), 2.118 (1.61), 2.133 (2.08),

2.177 (10.18), 2.215 (0.82), 2.359 (0.30), 2.363 (0.36), 2.432 (1.68), 2.637 (0.45), 2.640 (0.34), 3.087 (1.24), 3.106 (1.94), 3.173 (2.21), 3.188 (2.24), 3.208 (1.55), 3.229 (3.57), 3.396 (3.72), 3.422 (2.39), 3.448 (2.66), 3.469 (1.89), 3.604 (1.48), 3.614 (1.57), 3.629 (1.80), 3.642 (1.90), 3.705 (1.90), 3.717 (1.73), 3.922 (0.24), 3.933 (0.24), 3.962 (0.30), 3.985 (0.27), 4.836 (1.52), 4.923 (1.82), 4.931 (1.65), 4.938 (1.32), 7.467 (2.66), 7.483 (4.72), 7.497 (2.92), 7.662 (3.02), 7.679 (16.00), 7.685 (12.54), 7.689 (11.15), 7.703 (3.21), 7.707 (6.31), 7.724 (9.33), 7.735 (6.85), 7.740 (6.75), 7.749 (2.78), 7.826 (0.92), 8.777 (2.43), 8.789 (4.78), 8.801 (2.35).

Пример 192

5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 4)*

При описанном в Примере 191 разделении диастереоизомеров получили 3 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде во вторую очередь элюируемого диастереоизомера.

LC-MS Метод 1): R_t = 2.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 610/612 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.03), 0.145 (0.03), 1.199 (0.06), 1.313 (0.08), 1.324 (0.10), 1.359 (16.00), 1.515 (0.07), 1.606 (1.36), 1.786 (0.95), 1.829 (0.23), 1.856 (0.12), 2.014 (0.07), 2.033 (0.27), 2.044 (0.29), 2.065 (1.27), 2.089 (0.32), 2.096 (0.28), 2.128 (0.72), 2.327 (0.04), 2.669 (0.04), 3.369 (0.20), 3.386 (0.20), 3.496 (1.10), 3.511 (1.53), 3.525 (1.08), 3.602 (0.20), 3.618 (0.27), 3.630 (0.26), 3.645 (0.24), 3.663 (0.18), 7.358 (0.39), 7.384 (0.20), 7.397 (0.78), 7.408 (0.64), 7.414 (0.61), 7.420 (0.72), 7.432 (0.19), 7.534 (0.65), 7.546 (0.46), 7.556 (1.45), 7.569 (0.34), 7.600 (0.62), 7.606 (0.59), 7.623 (0.33), 7.628 (0.32), 8.703 (0.21), 8.718 (0.40), 8.732 (0.20).

Пример 193

(+)-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 124 (с*месь диастереоизомеров*)]

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (45 мг, 67 мкмоль, д*иастереоизомер 1*, Пример 198A) в дихлорметане (510 мкл) добавили

TFA (110 мкл, 1.5 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 33 мг (100% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +11.5°, 436 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 620/622 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.895 (1.56), 0.913 (3.64), 0.932 (1.85), 1.263 (0.63), 1.281 (0.82), 1.298 (0.59), 1.571 (0.42), 1.753 (0.48), 1.887 (0.65), 1.921 (0.41), 1.965 (0.46), 1.989 (0.49), 2.049 (0.52), 2.072 (0.57), 2.089 (0.48), 2.130 (1.77), 2.434 (0.42), 2.501 (16.00), 2.749 (0.48), 3.511 (0.75), 3.532 (0.62), 3.716 (0.46), 3.732 (0.40), 7.459 (0.53), 7.479 (0.88), 7.497 (0.53), 7.657 (3.86), 7.685 (0.50), 7.706 (0.96), 7.715 (1.30), 7.735 (2.15), 7.754 (0.48), 8.778 (0.74).

Пример 194

(-)-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (40 мг, 59 мкмоль, ди*астереоизомер 2*, Пример 199A) в дихлорметане (450 мкл) добавили TFA (100 мкл, 1.3 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 33 мг (100% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -42.9°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 620/622 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.146 (0.17), 0.896 (6.44), 0.915 (16.00), 0.934 (7.90), 1.060 (0.48), 1.087 (1.16), 1.113 (1.24), 1.139 (0.55), 1.234 (0.82), 1.247 (1.07), 1.264 (2.26), 1.281 (3.55), 1.299 (3.26), 1.315 (1.91), 1.333 (0.76), 1.578 (1.42),

1.618 (1.33), 1.651 (1.17), 1.763 (1.74), 1.797 (1.17), 1.858 (1.58), 1.895 (2.34), 1.927 (1.27), 1.945 (1.22), 1.967 (0.98), 1.985 (1.74), 1.997 (1.06), 2.008 (2.11), 2.025 (0.80), 2.041 (1.12), 2.057 (2.00), 2.080 (2.04), 2.097 (1.20), 2.110 (2.27), 2.165 (10.84), 2.328 (0.56), 2.367 (0.30), 2.671 (0.47), 2.711 (0.25), 2.779 (0.72), 2.809 (1.32), 3.326 (1.42), 3.546 (2.56), 3.577 (2.59), 3.618 (1.37), 3.634 (1.42), 3.724 (1.28), 4.333 (0.69), 7.415 (0.63), 7.465 (1.66), 7.484 (3.16), 7.502 (2.03), 7.706 (10.33), 7.724 (6.22), 7.741 (8.10), 7.758 (1.71), 8.778 (1.46), 8.792 (2.81), 8.807 (1.49).

Пример 195

5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 3)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (55 мг, 81 мкмоль, ди*астереоизомер 3*, Пример 200A) в дихлорметане (625 мкл) добавили TFA (138 мкл, 1.78 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 33 мг (100% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 620/622 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.896 (6.71), 0.915 (16.00), 0.933 (7.95), 1.060 (0.50), 1.089 (1.32), 1.118 (1.37), 1.140 (0.62), 1.233 (0.74), 1.248 (1.12), 1.265 (2.52), 1.275 (2.32), 1.283 (3.35), 1.292 (2.79), 1.301 (2.42), 1.310 (1.90), 1.344 (0.28), 1.580 (1.69), 1.606 (1.47), 1.616 (1.53), 1.648 (1.30), 1.678 (0.58), 1.763 (1.92), 1.796 (1.31), 1.856 (1.82), 1.895 (2.61), 1.920 (1.46), 1.927 (1.46), 1.943 (1.42), 1.965 (1.14), 1.982 (1.98), 1.995 (1.20), 2.006 (2.34), 2.023 (1.04), 2.044 (1.28), 2.059 (2.27), 2.082 (2.50), 2.137 (6.50), 2.328 (0.40), 2.367 (0.31), 2.671 (0.37), 2.711 (0.24), 2.784 (0.87), 2.812 (1.60), 2.840 (0.89), 3.324 (1.56), 3.545 (2.89), 3.576 (2.80), 3.609 (1.15), 3.626 (1.48), 3.643 (1.56), 3.708 (1.13), 3.725 (1.89), 3.742 (1.68), 3.759 (1.21), 3.775 (0.66), 4.374 (0.60), 7.465 (2.03), 7.483 (3.62), 7.502 (2.29), 7.690 (1.98), 7.710 (13.25), 7.728 (4.42), 7.739 (8.10), 7.761 (2.15), 8.780 (1.62), 8.795 (3.23), 8.809 (1.68).

Пример 196

(+)-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 4)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (45 мг, 67 мкмоль, ди*астереоизомер 4*, Пример 201A) в дихлорметане (512 мкл) добавили TFA (113 мкл, 1.46 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 22 мг (100% чистоты, 54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +36.5°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 620/622 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.895 (6.49), 0.914 (16.00), 0.933 (7.87), 1.045 (0.48), 1.074 (1.22), 1.097 (1.27), 1.126 (0.56), 1.245 (1.11), 1.262 (2.28), 1.279 (3.44), 1.296 (3.11), 1.312 (1.94), 1.330 (0.77), 1.572 (1.42), 1.615 (1.37), 1.644 (1.20), 1.755 (1.80), 1.788 (1.19), 1.853 (1.63), 1.894 (2.29), 1.926 (1.31), 1.942 (1.33), 1.965 (1.02), 1.982 (1.75), 1.994 (1.19), 2.006 (2.13), 2.024 (0.84), 2.041 (1.16), 2.056 (2.06), 2.079 (2.04), 2.097 (1.29), 2.110 (2.32), 2.159 (11.74), 2.328 (0.58), 2.367 (0.41), 2.429 (1.18), 2.458 (1.97), 2.670 (0.49), 2.710 (0.42), 2.733 (0.86), 2.759 (1.56), 2.790 (0.85), 3.325 (1.61), 3.522 (5.03), 3.543 (4.60), 3.595 (2.21), 3.614 (2.34), 3.631 (2.17), 3.716 (1.56), 7.414 (0.69), 7.464 (1.69), 7.483 (3.14), 7.501 (1.93), 7.643 (0.61), 7.665 (14.63), 7.690 (1.70), 7.709 (3.46), 7.723 (6.19), 7.740 (7.10), 7.756 (1.65), 8.756 (1.60), 8.770 (3.12), 8.785 (1.58).

Пример 197

(+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 125 (с*месь диастереоизомеров*)]

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (70 мг, 106 мкмоль, ди*астереоизомер 1*, Пример 202A) в дихлорметане (810 мкл) добавили TFA (180 мкл, 2.32 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 45 мг (100% чистоты, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +22.2°, 589 нм, c = 0.27 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.34 мин; MS (ESIpos): m/z = 606/608 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.18), -0.008 (1.58), 0.008 (1.81), 0.069 (0.44), 0.146 (0.19), 0.927 (10.77), 0.943 (10.98), 0.984 (0.16), 1.056 (0.36), 1.084 (1.12), 1.114 (1.17), 1.135 (0.48), 1.235 (0.33), 1.633 (0.97), 1.663 (1.14), 1.691 (0.56), 1.737 (2.00), 1.771 (1.99), 1.797 (2.53), 1.827 (1.55), 1.893 (1.08), 1.902 (1.01), 1.924 (1.40), 1.938 (1.28), 1.952 (1.21), 1.968 (1.64), 1.981 (0.97), 1.992 (1.83), 2.001 (1.10), 2.032 (0.90), 2.047 (1.77), 2.071 (1.84), 2.088 (1.01), 2.108 (1.88), 2.162 (8.48), 2.328 (0.30), 2.367 (0.19), 2.436 (1.04), 2.465 (1.69), 2.670 (0.37), 2.691 (0.96), 2.718 (1.71), 2.747 (0.94), 3.452 (1.85), 3.479 (3.26), 3.508 (1.63), 3.608 (0.78), 3.625 (1.19), 3.641 (1.32), 3.696 (1.34), 3.712 (1.15), 3.729 (0.76), 7.435 (0.73), 7.462 (1.67), 7.481 (2.99), 7.499 (1.81), 7.636 (0.90), 7.657 (16.00), 7.661 (8.05), 7.684 (1.57), 7.707 (3.18), 7.722 (6.86), 7.732 (4.91), 7.739 (4.39), 8.766 (1.46), 8.781 (2.92), 8.795 (1.44), 12.101 (0.17).

Пример 198

(+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота
(диастереоизомер 2)

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (70 мг, 106 мкмоль, ди*астереоизомер 2*, Пример 203A) в дихлорметане (810 мкл) добавили TFA (180 мкл, 2.3 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно

сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 47 мг (100% чистоты, 73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +11.7°, 589 нм, c = 0.29 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.34 мин; MS (ESIpos): m/z = 606/608 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.27), 0.008 (1.49), 0.069 (0.30), 0.146 (0.17), 0.928 (11.12), 0.944 (11.35), 1.059 (0.37), 1.085 (1.15), 1.115 (1.18), 1.136 (0.47), 1.235 (0.19), 1.635 (0.98), 1.665 (1.19), 1.695 (0.56), 1.737 (2.01), 1.771 (1.99), 1.797 (2.48), 1.828 (1.54), 1.897 (1.09), 1.907 (1.03), 1.927 (1.25), 1.942 (1.18), 1.961 (1.04), 1.978 (1.67), 1.990 (1.02), 2.002 (1.92), 2.011 (1.17), 2.039 (1.00), 2.053 (1.87), 2.076 (1.89), 2.094 (1.09), 2.113 (1.91), 2.168 (10.24), 2.328 (0.43), 2.366 (0.20), 2.438 (1.20), 2.468 (1.84), 2.670 (0.48), 2.689 (0.90), 2.718 (1.63), 2.746 (0.89), 3.452 (1.81), 3.480 (3.20), 3.508 (1.54), 3.612 (1.12), 3.629 (1.22), 3.707 (1.17), 3.723 (1.04), 7.424 (0.65), 7.465 (1.63), 7.483 (2.97), 7.501 (1.79), 7.636 (0.89), 7.658 (16.00), 7.662 (7.92), 7.685 (1.30), 7.709 (3.20), 7.724 (6.78), 7.735 (4.84), 7.741 (4.46), 8.760 (1.53), 8.775 (3.04), 8.789 (1.47), 12.012 (0.45).

Пример 199

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 3)*

Взаимодействие и разделение смешанных фракций из Примера 202A (пик 1):

Описанную в Примере 202A смешанную фракцию (пик 1) растворили в дихлорметане (1.8 мл), смешали с TFA (390 мкл, 5.05 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 106 мг (100% чистоты) 5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановой кислоты (смесь диастереоизомеров).

78 мг этой смеси диастереоизомеров растворили в смеси (8 мл) из ацетонитрила и метанола и очистили посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 199 и 200) [колонка: Daicel Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 80 мл/мин; ввод проб: 2.0 мл; температура 40 °C, УФ-детектирование 210 нм, элюент: 80% диоксида углерода / 20% этанола; продолжительность действия 6.5 мин, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и остаток соответственно лиофилизировали.

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 3)*

При описанном разделении диастереоизомеров получили 24 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде в первую очередь элюируемого диастереоизомера.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.22 мин; MS (ESIpos): m/z = 606/608 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.79), 0.008 (0.76), 0.069 (0.28), 0.927 (10.81), 0.943 (10.94), 1.056 (0.42), 1.084 (1.13), 1.108 (1.18), 1.136 (0.48), 1.237 (0.16), 1.633 (1.00), 1.663 (1.16), 1.737 (2.02), 1.744 (1.93), 1.772 (2.02), 1.797 (2.51), 1.828 (1.59), 1.898 (1.22), 1.909 (1.22), 1.929 (1.37), 1.942 (1.31), 1.963 (1.20), 1.979 (1.84), 1.992 (1.24), 2.004 (2.13), 2.012 (1.20), 2.040 (1.15), 2.055 (2.08), 2.079 (2.19), 2.096 (1.33), 2.114 (2.35), 2.162 (8.78), 2.328 (0.42), 2.366 (0.31), 2.436 (1.08), 2.466 (1.74), 2.670 (0.48), 2.691 (0.94), 2.718 (1.67), 2.747 (0.93), 3.452 (1.70), 3.479 (3.15), 3.509 (1.53), 3.628 (1.16), 3.644 (1.35), 3.697 (1.39), 3.713 (1.17), 7.432 (0.80), 7.464 (1.77), 7.483 (3.21), 7.502 (1.99), 7.636 (0.94), 7.658 (16.00), 7.662 (7.86), 7.685 (1.53), 7.709 (3.51), 7.724 (6.91), 7.740 (5.40), 7.754 (1.76), 8.756 (1.54), 8.770 (3.12), 8.785 (1.54), 12.030 (2.34).

Пример 200

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 4)*

При описанном в Примере 199 разделении диастереоизомеров получили 23 мг (100% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде во вторую очередь элюируемого диастереоизомера.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.22 мин; MS (ESIpos): m/z = 606/608 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.84), 0.069 (0.29), 0.928 (11.23), 0.944 (11.35), 1.085 (1.20), 1.115 (1.22), 1.136 (0.52), 1.634 (1.04), 1.665 (1.28), 1.692 (0.64), 1.737 (2.13), 1.771 (2.10), 1.797 (2.59), 1.828 (1.65), 1.897 (1.30), 1.909 (1.29), 1.929 (1.44), 1.943 (1.42), 1.963 (1.22), 1.980 (1.93), 1.993 (1.27), 2.004 (2.23), 2.014 (1.33), 2.040 (1.25), 2.055 (2.17), 2.078 (2.26), 2.096 (1.43), 2.114 (2.23), 2.168 (10.68), 2.255 (0.24), 2.328 (0.50), 2.367 (0.27), 2.438 (1.21), 2.469 (1.90), 2.670 (0.59), 2.690 (0.94), 2.718 (1.67), 2.746 (0.93), 3.453 (1.89), 3.480 (3.27), 3.509 (1.63), 3.613 (1.27), 3.630 (1.33), 3.708 (1.29), 3.724 (1.16), 7.425 (0.71), 7.465 (1.79), 7.484 (3.29), 7.502 (2.08), 7.636 (0.78), 7.658 (16.00), 7.662 (8.26), 7.690 (1.53), 7.709 (3.65), 7.725 (7.44), 7.735 (5.58), 7.742 (5.23), 8.758 (1.60), 8.773 (3.25), 8.788 (1.62), 12.029 (2.27).

Пример 201

(-)-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 138 (с*месь диастереоизомеров*)]

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (70 мг, 101 мкмоль, ди*астереоизомер 1*, Пример 204A) в дихлорметане (1.8 мл) добавили TFA (172 мкл, 2.23 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 40 мг (100% чистоты, 62% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -20.0°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.15 мин; MS (ESIpos): m/z = 626/628 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (1.74), 0.006 (1.29), 0.117 (0.17), 1.234 (0.48), 1.358 (0.18), 1.647 (2.01), 1.777 (0.83), 1.794 (1.85), 1.807 (3.28), 1.815 (3.49), 1.825 (3.10), 1.833 (3.74), 1.851 (2.21), 1.910 (3.53), 1.926 (2.82), 1.948 (1.55), 1.970 (1.09), 1.978 (1.12), 1.995 (0.62), 2.010 (0.51), 2.031 (1.08), 2.042 (2.73), 2.068 (9.82), 2.072 (8.73), 2.093 (2.44), 2.106 (1.59), 2.153 (8.47), 2.242 (0.33), 2.358 (0.31),

2.362 (0.41), 2.519 (0.94), 2.523 (0.70), 2.632 (0.31), 2.636 (0.41), 2.639 (0.31), 3.079 (1.46), 3.100 (2.29), 3.163 (2.39), 3.177 (2.41), 3.198 (1.53), 3.292 (1.73), 3.305 (2.59), 3.318 (3.24), 3.331 (3.42), 3.345 (2.27), 3.390 (4.35), 3.395 (4.39), 3.415 (2.52), 3.441 (2.30), 3.463 (1.61), 3.594 (1.07), 3.605 (1.65), 3.620 (2.70), 3.632 (3.18), 3.645 (1.99), 3.656 (1.71), 3.670 (2.44), 3.684 (2.05), 3.696 (1.26), 3.711 (0.70), 4.831 (1.64), 4.920 (1.40), 4.926 (1.64), 4.932 (1.37), 7.343 (2.70), 7.347 (2.74), 7.351 (2.93), 7.355 (3.78), 7.359 (4.72), 7.362 (3.77), 7.384 (1.38), 7.389 (2.08), 7.399 (6.05), 7.403 (8.73), 7.410 (7.42), 7.417 (7.35), 7.431 (1.78), 7.468 (0.96), 7.550 (4.55), 7.554 (3.30), 7.562 (3.39), 7.569 (3.42), 7.657 (3.58), 7.674 (16.00), 7.681 (10.84), 7.685 (9.37), 7.699 (2.17), 7.703 (2.30), 8.746 (2.70), 8.757 (4.94), 8.769 (2.51).

Пример 202

(-)-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (70 мг, 103 мкмоль, ди*астереоизомер 2*, Пример 205A) в дихлорметане (1.8 мл) добавили TFA (174 мкл, 2.26 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 37 мг (100% чистоты, 58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -14.2°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.15 мин; MS (ESIpos): m/z = 626/628 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.120 (0.23), -0.007 (2.56), 0.006 (1.91), 0.070 (0.24), 0.117 (0.21), 1.234 (0.27), 1.249 (0.18), 1.365 (0.16), 1.646 (1.97), 1.779 (0.86), 1.795 (1.89), 1.809 (3.39), 1.818 (3.31), 1.827 (3.12), 1.835 (3.65), 1.854 (2.25), 1.910 (3.52), 1.920 (2.49), 1.927 (2.86), 1.949 (1.66), 1.970 (1.11), 1.978 (1.13), 2.017 (0.45), 2.048 (2.62), 2.070 (10.21), 2.096 (2.46), 2.154 (9.21), 2.240 (0.34), 2.362 (0.39), 2.519 (0.85), 2.523 (0.58), 2.636 (0.37), 3.078 (1.46), 3.098 (2.24), 3.167 (2.44), 3.181 (2.44), 3.202 (1.56), 3.290 (1.92), 3.304 (2.85), 3.316 (3.52), 3.329 (3.62), 3.343 (2.38), 3.395 (4.37), 3.416 (2.57), 3.442 (2.19), 3.464 (1.51), 3.599 (0.89), 3.611 (1.41),

3.625 (2.70), 3.638 (3.40), 3.650 (3.29), 3.664 (2.72), 3.678 (2.12), 3.690 (1.14), 3.705 (0.62), 4.826 (1.45), 4.832 (1.71), 4.921 (1.45), 4.927 (1.72), 4.933 (1.42), 7.345 (2.69), 7.348 (2.70), 7.352 (2.89), 7.356 (3.79), 7.360 (4.70), 7.363 (3.78), 7.384 (1.46), 7.389 (2.13), 7.399 (6.05), 7.403 (8.97), 7.410 (7.38), 7.417 (7.59), 7.431 (1.73), 7.480 (0.99), 7.551 (4.79), 7.555 (3.42), 7.563 (3.46), 7.570 (3.57), 7.658 (3.77), 7.675 (16.00), 7.682 (10.74), 7.686 (9.28), 7.700 (2.17), 7.704 (2.26), 8.743 (2.56), 8.755 (4.81), 8.766 (2.44), 12.171 (0.19).

Пример 203

(+)-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 3)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (64 мг, 92 мкмоль, ди*астереоизомер 3*, Пример 206A) в дихлорметане (1.62 мл) добавили TFA (156 мкл, 2.02 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 38 мг (100% чистоты, 65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +14.9°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.15 мин; MS (ESIpos): m/z = 626/628 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (1.72), 0.006 (1.14), 0.070 (0.25), 1.233 (0.53), 1.333 (0.22), 1.353 (0.39), 1.371 (0.25), 1.646 (2.02), 1.779 (0.85), 1.795 (1.93), 1.809 (3.59), 1.819 (3.45), 1.827 (3.18), 1.835 (3.82), 1.854 (2.40), 1.911 (3.61), 1.920 (2.55), 1.927 (2.93), 1.949 (1.71), 1.971 (1.13), 1.978 (1.15), 2.015 (0.49), 2.036 (1.12), 2.047 (2.88), 2.069 (10.49), 2.096 (2.64), 2.111 (1.57), 2.154 (9.53), 2.241 (0.34), 2.362 (0.36), 2.519 (0.74), 2.522 (0.54), 2.636 (0.34), 3.078 (1.52), 3.099 (2.33), 3.167 (2.56), 3.181 (2.58), 3.202 (1.69), 3.289 (1.77), 3.303 (2.69), 3.316 (3.34), 3.329 (3.53), 3.343 (2.33), 3.395 (4.62), 3.416 (2.75), 3.442 (2.37), 3.464 (1.65), 3.599 (0.94), 3.611 (1.50), 3.625 (2.85), 3.638 (3.63), 3.650 (3.47), 3.664 (2.87), 3.678 (2.24), 3.690 (1.23), 3.705 (0.71), 4.832 (1.74), 4.921 (1.49), 4.927 (1.76), 4.933 (1.46), 7.345 (2.68), 7.348 (2.69), 7.352 (2.86), 7.357 (3.85), 7.360 (4.78), 7.384 (1.37), 7.389 (2.04), 7.399

(6.17), 7.403 (9.14), 7.410 (7.53), 7.417 (7.95), 7.431 (1.82), 7.481 (1.02), 7.551 (5.06), 7.555 (3.52), 7.563 (3.66), 7.570 (3.84), 7.658 (3.63), 7.675 (16.00), 7.683 (10.62), 7.686 (9.13), 7.700 (2.21), 7.704 (2.30), 8.744 (2.82), 8.756 (5.44), 8.767 (2.75).

Пример 204

(+)-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 4)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (64 мг, 94 мкмоль, *диастереоизомер 4*, Пример 207A) в дихлорметане (1.66 мл) добавили TFA (159 мкл, 2.06 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 31 мг (100% чистоты, 53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +20.0°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.15 мин; MS (ESIpos): m/z = 626/628 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.120 (0.20), -0.007 (2.68), 0.006 (1.93), 0.117 (0.20), 1.131 (3.23), 1.235 (0.50), 1.353 (0.28), 1.386 (0.19), 1.646 (2.21), 1.778 (0.95), 1.795 (2.07), 1.807 (3.59), 1.816 (3.73), 1.825 (3.47), 1.833 (4.07), 1.852 (2.39), 1.910 (3.89), 1.926 (3.11), 1.947 (1.73), 1.971 (1.24), 1.978 (1.26), 2.047 (2.74), 2.068 (11.03), 2.093 (2.58), 2.153 (9.32), 2.242 (0.35), 2.362 (0.50), 2.636 (0.46), 3.080 (1.61), 3.099 (2.52), 3.163 (2.63), 3.176 (2.67), 3.198 (1.69), 3.291 (2.30), 3.305 (3.33), 3.318 (4.05), 3.331 (4.17), 3.345 (2.80), 3.390 (4.88), 3.415 (2.76), 3.441 (2.48), 3.462 (1.70), 3.594 (1.14), 3.605 (1.76), 3.620 (2.90), 3.632 (3.47), 3.645 (2.18), 3.656 (1.95), 3.670 (2.71), 3.683 (2.24), 3.696 (1.38), 3.711 (0.77), 4.254 (0.23), 4.265 (0.19), 4.831 (1.80), 4.926 (1.80), 7.213 (0.24), 7.286 (0.23), 7.302 (0.26), 7.344 (2.98), 7.347 (3.03), 7.351 (3.22), 7.355 (4.05), 7.359 (4.92), 7.389 (2.26), 7.400 (6.52), 7.403 (9.12), 7.411 (7.68), 7.418 (7.84), 7.432 (1.90), 7.473 (1.07), 7.551 (4.79), 7.562 (3.74), 7.569 (3.59), 7.657 (3.65), 7.674 (16.00), 7.681 (10.76), 7.685 (9.35), 7.699 (2.19), 7.703 (2.29), 8.745 (2.59), 8.756 (4.66), 8.768 (2.45), 12.196 (0.18).

Пример 205

(+)-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 139 (с*месь диастереоизомеров*)]

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (45 мг, 65 мкмоль, ди*астереоизомер 1*, Пример 208A) в дихлорметане (0.5 мл) добавили TFA (110 мкл, 1.43 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 38 мг (100% чистоты, 92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +12.7°, 436 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.31 мин; MS (ESIpos): m/z = 636/638 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.893 (6.77), 0.911 (16.00), 0.930 (8.24), 1.045 (0.61), 1.067 (1.37), 1.102 (1.47), 1.140 (0.77), 1.242 (1.36), 1.260 (2.97), 1.278 (3.89), 1.296 (2.68), 1.567 (1.79), 1.603 (1.66), 1.636 (1.39), 1.753 (2.05), 1.785 (1.75), 1.812 (1.58), 1.836 (2.59), 1.857 (2.73), 1.882 (1.90), 1.909 (1.96), 2.051 (2.59), 2.077 (12.08), 2.111 (7.17), 2.229 (0.46), 2.246 (0.53), 2.327 (0.72), 2.675 (0.63), 2.739 (1.08), 2.769 (1.95), 2.799 (1.06), 3.390 (1.88), 3.510 (3.52), 3.540 (3.41), 3.567 (1.51), 3.584 (1.48), 3.599 (1.93), 3.617 (2.79), 3.633 (3.32), 3.648 (2.34), 3.661 (2.48), 3.678 (3.22), 3.696 (2.83), 3.711 (2.05), 3.731 (1.49), 7.355 (3.26), 7.385 (1.48), 7.397 (5.85), 7.409 (4.92), 7.420 (5.18), 7.476 (1.21), 7.555 (3.56), 7.567 (3.02), 7.578 (2.59), 7.674 (15.79), 8.734 (1.88), 8.749 (3.42), 8.763 (1.76).

Пример 206

5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (30 мг, 43 мкмоль, ди*астереоизомер 2*, Пример 209A) в дихлорметане (330 мкл)

добавили TFA (73 мкл, 950 мкмоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 14 мг (100% чистоты, 50% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.31 мин; MS (ESIpos): m/z = 636/638 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.069 (0.21), 0.894 (6.49), 0.913 (16.00), 0.931 (8.01), 1.086 (1.30), 1.114 (1.33), 1.138 (0.60), 1.245 (1.15), 1.262 (2.51), 1.280 (3.24), 1.291 (2.89), 1.298 (2.89), 1.309 (1.93), 1.574 (1.48), 1.614 (1.40), 1.645 (1.26), 1.760 (1.81), 1.792 (1.65), 1.815 (1.52), 1.838 (1.92), 1.858 (2.48), 1.885 (1.73), 1.909 (0.69), 2.054 (2.32), 2.079 (10.90), 2.141 (9.25), 2.328 (0.48), 2.367 (0.29), 2.671 (0.47), 2.710 (0.27), 2.803 (1.31), 3.406 (1.46), 3.536 (2.86), 3.566 (2.69), 3.603 (1.12), 3.621 (1.93), 3.637 (2.39), 3.653 (1.91), 3.675 (1.73), 3.691 (1.41), 4.286 (0.64), 7.358 (2.99), 7.387 (1.36), 7.401 (5.34), 7.412 (4.79), 7.419 (4.47), 7.424 (5.17), 7.437 (1.59), 7.554 (3.13), 7.566 (2.68), 7.577 (2.30), 7.702 (8.48), 8.747 (1.57), 8.762 (2.93).

Пример 207

(-)-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 3)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (45 мг, 65 мкмоль, *диастереоизомер 3*, Пример 210A) в дихлорметане (0.5 мл) добавили TFA (110 мкл, 1.43 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 22 мг (100% чистоты, 53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -10.6°, 436 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.31 мин; MS (ESIpos): m/z = 636/638 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.893 (6.49), 0.912 (16.00), 0.930 (7.83), 1.069 (1.16), 1.098 (1.20), 1.121 (0.54), 1.243 (1.11), 1.260 (2.52), 1.278 (3.35), 1.296 (2.24), 1.564 (1.46), 1.602 (1.36), 1.634 (1.14), 1.751 (1.72), 1.784 (1.42), 1.814 (1.24), 1.825 (1.32), 1.836 (2.15), 1.857 (2.26), 1.883 (1.55), 2.050 (2.20), 2.077 (10.21), 2.109 (5.78), 2.328 (0.41), 2.367 (0.34), 2.404 (0.80), 2.430 (1.31), 2.458 (0.96), 2.670 (0.35), 2.723 (0.91), 2.755 (1.66), 2.783 (0.94), 3.409 (2.32), 3.498 (3.72), 3.528 (3.05), 3.584 (0.97), 3.599 (1.25), 3.617 (1.88), 3.633 (2.25), 3.648 (1.36), 3.660 (1.49), 3.677 (1.98), 3.696 (1.66), 3.712 (0.97), 3.730 (0.63), 7.355 (2.78), 7.384 (1.19), 7.399 (4.88), 7.410 (4.38), 7.417 (3.92), 7.421 (4.57), 7.434 (1.17), 7.472 (0.98), 7.555 (3.27), 7.560 (2.08), 7.567 (2.60), 7.578 (2.44), 7.637 (1.08), 7.660 (13.23), 7.665 (7.07), 7.683 (0.77), 7.688 (0.90), 8.722 (1.55), 8.736 (2.95), 8.750 (1.56), 12.021 (0.18).

Пример 208

(+)-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 4)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (50 мг, 72 мкмоль, *диастереоизомер 4*, Пример 211A) в дихлорметане (550 мкл) добавили TFA (122 мкл, 1.60 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 29 мг (100% чистоты, 64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +33.2°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.31 мин; MS (ESIpos): m/z = 636/638 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.893 (2.80), 0.911 (6.69), 0.930 (3.44), 1.040 (0.22), 1.068 (0.60), 1.098 (0.62), 1.120 (0.28), 1.242 (0.50), 1.260 (1.07), 1.277 (1.46), 1.288 (1.30), 1.306 (0.89), 1.323 (0.36), 1.565 (0.68), 1.608 (0.66), 1.638 (0.61), 1.669 (0.27), 1.749 (0.86), 1.783 (0.69), 1.813 (0.64), 1.825 (0.64), 1.837 (1.03), 1.857 (1.17), 1.883 (0.79), 2.052 (0.97), 2.078 (4.80), 2.104 (0.89), 2.134 (4.71), 2.408 (0.49), 2.436 (0.80), 2.501 (16.00), 2.711 (0.49), 2.743 (0.82), 2.772 (0.45), 3.391 (0.71), 3.405 (0.71), 3.495 (1.33), 3.525 (1.23), 3.585 (0.29), 3.600 (0.45), 3.618 (0.88), 3.633 (1.10),

3.650 (1.01), 3.668 (0.85), 3.686 (0.68), 3.702 (0.37), 3.721 (0.20), 7.357 (1.35), 7.385 (0.60), 7.400 (2.46), 7.410 (2.05), 7.422 (2.29), 7.435 (0.73), 7.551 (1.40), 7.564 (1.20), 7.574 (1.03), 7.630 (0.49), 7.653 (5.71), 7.681 (0.35), 8.718 (0.80), 8.733 (1.55), 8.747 (0.78), 12.050 (0.93).

Пример 209

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 140 (с*месь диастереоизомеров*)]

К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (55 мг, 81 мкмоль, *диастереоизомер 1*, Пример 212A) в дихлорметане (620 мкл) добавили TFA (140 мкл, 1.78 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 31 мг (100% чистоты, 62% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -10.3°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.38 мин; MS (ESIpos): m/z = 622/624 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.926 (16.00), 0.936 (15.61), 1.064 (0.58), 1.078 (1.42), 1.084 (1.41), 1.097 (1.41), 1.102 (1.47), 1.117 (0.60), 1.123 (0.56), 1.231 (0.22), 1.613 (0.50), 1.634 (1.34), 1.654 (1.48), 1.675 (0.64), 1.735 (2.32), 1.740 (2.10), 1.757 (2.38), 1.782 (1.39), 1.798 (2.50), 1.805 (2.60), 1.814 (2.76), 1.821 (2.68), 1.828 (2.74), 1.844 (1.25), 1.863 (0.27), 2.010 (0.25), 2.020 (0.39), 2.037 (0.85), 2.046 (2.13), 2.064 (6.16), 2.069 (7.11), 2.090 (2.07), 2.101 (1.52), 2.140 (3.50), 2.223 (0.26), 2.388 (0.21), 2.438 (1.09), 2.457 (1.74), 2.476 (1.11), 2.616 (0.17), 2.685 (0.84), 2.703 (1.42), 2.722 (0.81), 3.446 (3.21), 3.470 (3.69), 3.495 (2.02), 3.599 (1.21), 3.611 (1.68), 3.621 (1.82), 3.671 (1.25), 7.349 (2.25), 7.362 (3.62), 7.394 (1.37), 7.407 (4.92), 7.413 (4.94), 7.419 (5.18), 7.432 (1.39), 7.556 (3.06), 7.567 (2.56), 7.572 (2.44), 7.641 (2.35), 7.655 (10.60), 7.661 (6.80), 7.665 (6.00), 7.676 (1.43), 7.679 (1.49), 8.756 (2.07), 8.765 (3.88), 8.775 (2.04).

Пример 210

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 2)*

К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (54 мг, 80 мкмоль, ди*астереоизомер 2*, Пример 213A) в дихлорметане (612 мкл) добавили TFA (135 мкл, 1.75 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 32 мг (100% чистоты, 65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -21.8°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.38 мин; MS (ESIpos): m/z = 622/624 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.924 (16.00), 0.935 (15.74), 1.056 (0.52), 1.063 (0.63), 1.076 (1.57), 1.082 (1.58), 1.096 (1.60), 1.100 (1.67), 1.115 (0.68), 1.121 (0.63), 1.231 (0.24), 1.630 (1.33), 1.650 (1.46), 1.736 (2.56), 1.741 (2.31), 1.758 (2.71), 1.777 (1.77), 1.783 (1.70), 1.803 (3.04), 1.812 (3.22), 1.820 (3.18), 1.827 (3.32), 1.843 (1.39), 1.861 (0.33), 1.912 (0.18), 2.015 (0.47), 2.033 (1.03), 2.042 (2.40), 2.060 (6.59), 2.068 (7.94), 2.088 (2.88), 2.098 (2.41), 2.128 (2.87), 2.183 (1.04), 2.203 (0.44), 2.388 (0.27), 2.448 (1.37), 2.616 (0.22), 2.689 (1.13), 2.707 (2.01), 2.727 (1.10), 3.444 (3.52), 3.470 (3.91), 3.494 (2.73), 3.596 (0.97), 3.606 (1.40), 3.617 (1.98), 3.627 (2.24), 3.637 (1.42), 3.668 (1.72), 3.679 (1.54), 7.349 (2.52), 7.361 (4.01), 7.393 (1.55), 7.406 (5.60), 7.412 (5.50), 7.418 (5.79), 7.431 (1.52), 7.482 (0.41), 7.539 (0.39), 7.557 (3.59), 7.568 (2.93), 7.572 (2.82), 7.640 (3.18), 7.655 (13.58), 7.661 (7.95), 7.665 (7.00), 7.676 (1.83), 7.679 (1.86), 7.691 (0.24), 7.694 (0.24), 8.756 (1.89), 8.765 (3.35), 8.774 (1.84).

Пример 211

(+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(диастереоизомер 3)*

К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (43 мг, 63 мкмоль,

ди*астереоизомер 3*, Пример 214A) в дихлорметане (490 мкл) добавили TFA (107 мкл, 1.39 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 32 мг (100% чистоты, 65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +28.2°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.38 мин; MS (ESIpos): m/z = 622/624 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.926 (16.00), 0.937 (15.62), 1.073 (0.62), 1.087 (1.54), 1.092 (1.54), 1.111 (1.60), 1.126 (0.64), 1.132 (0.60), 1.232 (0.37), 1.635 (1.27), 1.654 (1.37), 1.742 (2.59), 1.747 (2.38), 1.753 (1.94), 1.764 (2.85), 1.770 (2.57), 1.782 (1.70), 1.788 (1.71), 1.802 (2.90), 1.810 (2.73), 1.825 (3.13), 1.832 (3.13), 1.848 (1.67), 1.866 (0.40), 2.030 (0.47), 2.048 (1.13), 2.057 (2.98), 2.075 (10.52), 2.082 (8.56), 2.096 (3.00), 2.104 (2.18), 2.110 (2.35), 2.128 (2.72), 2.216 (0.36), 2.389 (0.23), 2.478 (1.40), 2.617 (0.18), 2.720 (1.08), 2.739 (1.95), 2.759 (1.06), 3.394 (1.70), 3.466 (1.91), 3.496 (2.75), 3.518 (2.09), 3.611 (1.33), 3.623 (1.95), 3.633 (2.23), 3.643 (1.46), 3.673 (1.78), 3.684 (1.62), 4.021 (3.98), 7.351 (2.40), 7.361 (3.19), 7.364 (4.04), 7.396 (1.42), 7.405 (3.71), 7.410 (5.53), 7.415 (5.55), 7.422 (5.89), 7.434 (1.58), 7.562 (3.71), 7.573 (3.06), 7.577 (3.13), 7.662 (2.25), 7.677 (12.80), 7.681 (8.38), 7.684 (7.38), 7.696 (1.44), 7.699 (1.60), 8.763 (1.83), 8.773 (3.46), 8.783 (1.97).

Пример 212

(+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота
(диастереоизомер 4)

К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[3-метилпиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (53 мг, 78 мкмоль, ди*астереоизомер 4*, Пример 215A) в дихлорметане (600 мкл) добавили TFA (132 мкл, 1.72 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 26 мг (100% чистоты, 53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +11.8°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.38 мин; MS (ESIpos): m/z = 622/624 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.925 (16.00), 0.936 (15.89), 1.064 (0.59), 1.078 (1.47), 1.083 (1.49), 1.097 (1.49), 1.102 (1.57), 1.116 (0.65), 1.123 (0.61), 1.230 (0.21), 1.613 (0.51), 1.634 (1.38), 1.655 (1.54), 1.675 (0.66), 1.735 (2.39), 1.740 (2.19), 1.757 (2.49), 1.781 (1.46), 1.798 (2.63), 1.804 (2.79), 1.813 (2.92), 1.821 (2.88), 1.828 (2.98), 1.843 (1.28), 1.862 (0.30), 2.018 (0.36), 2.035 (0.83), 2.044 (2.11), 2.063 (6.09), 2.068 (7.27), 2.086 (2.04), 2.089 (2.21), 2.099 (1.65), 2.140 (3.69), 2.222 (0.30), 2.388 (0.20), 2.438 (1.12), 2.457 (1.81), 2.476 (1.13), 2.616 (0.20), 2.684 (0.89), 2.704 (1.50), 2.722 (0.88), 3.447 (3.51), 3.470 (3.99), 3.495 (2.22), 3.599 (1.31), 3.610 (1.79), 3.620 (1.95), 3.670 (1.33), 7.349 (2.41), 7.361 (3.73), 7.393 (1.49), 7.407 (5.12), 7.412 (5.06), 7.419 (5.28), 7.431 (1.38), 7.556 (3.17), 7.567 (2.64), 7.571 (2.47), 7.640 (2.43), 7.655 (10.78), 7.661 (6.89), 7.664 (6.03), 7.676 (1.37), 7.679 (1.44), 8.756 (2.16), 8.766 (3.93), 8.776 (2.02).

Пример 213

(-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(5-фтор-2-метилфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 150 (рацемат)]

Разделение энантиомеров из Примера 150:

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(5-фтор-2-метилфенил)валериановая кислота (рацемат, 183 мг, 309 мкмоль, Пример 150) разделили на энантиомеры посредством препаративной СЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 213 и 214) [колонка: Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; поток: 60 мл/мин; УФ-детектирование: 230 нм, температура: 25 °C; элюент: 80% диоксида углерода / 20% этанола; изократический]. Объединенные целевые фракции сконцентрировали соответственно при 30 °C/30 мбар.

(-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(5-фтор-2-метилфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном разделении энантиомеров получили 90 мг (>99% чистоты, ее-значение >97%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -10.8°, 589 нм, c = 0.46 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 592/594 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.17), 0.069 (0.30), 0.146 (0.19), 1.235 (0.96), 1.745 (0.36), 1.763 (0.84), 1.779 (1.06), 1.797 (1.31), 1.819 (1.05), 1.835 (0.71), 1.880 (3.50), 1.976 (0.55), 1.997 (1.12), 2.009 (1.39), 2.028 (1.49), 2.046 (2.35), 2.072 (5.97), 2.088 (7.64), 2.117 (11.26), 2.293 (16.00), 2.366 (0.29), 2.670 (0.41), 2.710 (0.21), 3.165 (4.29), 3.450 (2.65), 3.479 (5.58), 3.506 (3.83), 3.533 (1.13), 3.665 (1.00), 3.683 (1.61), 3.702 (1.43), 3.717 (1.21), 3.736 (0.69), 6.930 (1.26), 6.945 (2.35), 6.951 (2.51), 6.966 (1.32), 6.972 (1.35), 7.141 (2.38), 7.147 (2.44), 7.168 (2.44), 7.174 (2.35), 7.200 (2.42), 7.216 (2.84), 7.237 (2.08), 7.479 (1.02), 7.677 (1.46), 7.699 (9.77), 7.708 (5.87), 7.731 (0.97), 8.722 (1.64), 8.736 (2.62), 8.749 (1.57), 12.074 (0.51).

Пример 214

(+)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(5-фтор-2-метилфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 213 разделении энантиомеров получили 91 мг (>99% чистоты, ее-значение >95%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +15.6°, 589 нм, c = 0.46 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 2): R_t = 1.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 592/594 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.22), 0.069 (0.40), 0.146 (0.25), 0.854 (0.28), 1.236 (1.91), 1.743 (0.33), 1.761 (0.79), 1.776 (1.03), 1.795 (1.26), 1.817 (1.00), 1.833 (0.64), 1.880 (3.52), 1.974 (0.55), 1.995 (1.09), 2.008 (1.35), 2.025 (1.40), 2.044 (2.36), 2.067 (5.71), 2.083 (7.36), 2.117 (11.16), 2.292 (16.00), 2.327 (0.76), 2.366 (0.39), 2.669 (0.53), 2.710 (0.36), 3.164 (4.38), 3.449 (2.80), 3.479 (5.80), 3.506 (3.89), 3.532 (1.17), 3.665 (1.03), 3.683 (1.64), 3.701 (1.45), 3.717 (1.24), 3.736 (0.71), 6.924 (1.15), 6.930 (1.27), 6.945 (2.41), 6.951 (2.58), 6.966 (1.37), 6.972 (1.37), 7.140 (2.43), 7.146 (2.46), 7.167 (2.48), 7.173 (2.37), 7.199 (2.53), 7.215 (2.93), 7.220 (2.73),

7.236 (2.18), 7.477 (1.00), 7.677 (1.54), 7.699 (10.24), 7.704 (7.44), 7.708 (5.90), 7.727 (0.92), 7.731 (1.00), 8.724 (1.65), 8.737 (2.63), 8.752 (1.58), 12.098 (0.31).

Пример 215

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 154 (рацемат)]

К смеси из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (301 мг, 500 мкмоль, Пример 48A) в NMP (2.0 мл) добавили пирролидин (125 мкл, 1.50 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь этилацетатом (100 мл) смешали и один раз водой (100 мл) промыли. Водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 33). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили непосредственно (без выделения трет-бутилового эфира и последующего этапа гидролиза) указанное в заголовке соединение, поскольку очевидно, что использованный эдукт был уже частично гидролизован. Получили 27 мг (100% чистоты, 9% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +25.1°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.45 мин; MS (ESIpos): m/z = 580/582 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.81), 1.020 (0.81), 1.029 (0.43), 1.036 (0.81), 1.245 (0.78), 1.261 (0.79), 1.277 (0.42), 1.402 (0.68), 1.838 (0.86), 1.898 (16.00), 1.938 (2.12), 2.066 (2.00), 2.077 (2.29), 2.102 (4.07), 2.129 (6.46), 2.142 (7.04), 2.159 (7.73), 2.178 (7.47), 2.196 (11.68), 2.328 (0.69), 2.367 (0.78), 2.667 (0.96), 2.686 (1.84), 2.695 (8.17), 2.710 (0.72), 3.285 (2.20), 3.303 (3.04), 3.321 (2.14), 3.718 (7.64), 3.816 (7.02), 7.266 (1.61), 7.277 (1.87), 7.290 (3.14), 7.301 (3.22), 7.315 (2.42), 7.326 (2.20), 7.386 (2.00), 7.407 (3.05), 7.418 (2.99), 7.566 (1.86), 7.588 (3.77), 7.615 (5.18), 7.635 (2.29), 8.817 (3.70).

Пример 216

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К смеси из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (301 мг, 500 мкмоль, Пример 49A) в NMP (2.0 мл) добавили пирролидин (125 мкл, 1.50 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь этилацетатом (100 мл) смешали и один раз водой (100 мл) промыли. Водную фазу экстрагировали один раз этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 33). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили непосредственно (без выделения трет-бутилового эфира и последующего этапа гидролиза) указанное в заголовке соединение, поскольку очевидно, что использованный эдукт был уже частично гидролизован. Получили 15 мг (100% чистоты, 5% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -26.9°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.45 мин; MS (ESIpos): m/z = 580/582 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.024 (3.21), 0.853 (0.68), 1.120 (0.42), 1.135 (0.88), 1.150 (0.46), 1.234 (8.39), 1.606 (0.89), 1.667 (1.32), 1.689 (2.77), 1.713 (2.12), 1.872 (16.00), 1.919 (2.19), 1.938 (1.34), 1.987 (2.25), 2.174 (10.50), 2.227 (1.01), 2.248 (0.88), 2.328 (0.52), 2.346 (0.56), 2.366 (0.42), 2.670 (0.49), 2.694 (6.62), 2.710 (0.54), 3.285 (4.71), 3.303 (8.01), 3.526 (6.69), 3.571 (9.55), 3.653 (3.61), 3.822 (1.24), 7.226 (1.39), 7.236 (1.65), 7.249 (2.96), 7.258 (3.79), 7.274 (2.59), 7.279 (2.66), 7.285 (2.57), 7.336 (2.05), 7.348 (2.38), 7.358 (3.09), 7.369 (2.96), 7.391 (1.71), 7.466 (7.59), 7.488 (12.49), 7.544 (6.80), 7.549 (6.31), 7.566 (3.94), 7.571 (3.80), 7.589 (0.63), 7.615 (0.53), 8.526 (0.60), 8.859 (0.49), 8.938 (3.00).

Пример 217

(+)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота
(энантиомер 1)

[структурную формулу смотрите в Примере 155 (рацемат)]

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (70 мг, 99 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 216A) в дихлорметане (1.8 мл) добавили TFA (169 мкл, 2.19 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 18 мг (100% чистоты, 28% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +33.1°, 589 нм, c = 0.31 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 630/632 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (1.41), 0.006 (1.38), 0.071 (0.81), 1.235 (0.63), 1.353 (0.24), 1.361 (0.68), 1.885 (4.28), 1.969 (0.95), 2.070 (2.84), 2.097 (5.30), 2.111 (4.98), 2.122 (5.25), 2.165 (16.00), 2.292 (0.18), 2.304 (0.18), 2.362 (0.41), 2.523 (0.97), 2.636 (0.39), 3.170 (5.56), 3.317 (1.07), 3.457 (3.41), 3.480 (6.14), 3.503 (3.20), 3.727 (2.01), 7.274 (1.01), 7.283 (1.19), 7.293 (2.09), 7.302 (2.18), 7.313 (1.54), 7.322 (1.36), 7.411 (2.06), 7.419 (2.03), 7.683 (3.35), 7.701 (12.28), 7.711 (8.00), 7.715 (7.27), 7.728 (2.00), 7.732 (2.13), 8.838 (2.94).

Пример 218

(-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота
(энантиомер 2)

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (70 мг, 102 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 217A) в дихлорметане (1.8 мл) добавили TFA (173 мкл, 2.24 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 7). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 27 мг (100% чистоты, 42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -33.8°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 630/632 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.120 (0.21), -0.007 (2.56), 0.006 (1.56), 0.069 (0.21), 0.117 (0.20), 1.234 (0.54), 1.353 (0.21), 1.361 (0.19), 1.370 (0.20), 1.885 (4.23), 1.967 (0.93), 2.069 (2.85), 2.084 (4.22), 2.094 (5.84), 2.114 (4.95), 2.127 (5.76), 2.164 (16.00), 2.304 (0.18), 2.358 (0.39), 2.362 (0.50), 2.519 (1.30), 2.522 (0.91), 2.635 (0.48), 3.169 (5.45), 3.314 (1.22), 3.457 (3.35), 3.480 (6.01), 3.503 (3.07), 3.730 (1.95), 7.274 (1.09), 7.283 (1.25), 7.293 (2.14), 7.302 (2.17), 7.313 (1.56), 7.322 (1.38), 7.411 (2.05), 7.419 (1.97), 7.683 (3.38), 7.701 (12.40), 7.710 (8.28), 7.715 (7.26), 7.728 (2.01), 7.732 (2.08), 8.826 (1.80), 8.837 (3.09).

Пример 219

(+)-5-({[2-(Азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 159 (рацемат)]

К раствору из *трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (35 мг, 49 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 218A) в дихлорметане (378 мкл) добавили TFA (83 мкл, 1.08 ммоль), и смесь vier Tage при КТ stehen gelassen. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 15 мг (100% чистоты, 51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +31.4°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.21 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.18), 1.234 (0.71), 1.259 (0.35), 1.298 (0.28), 1.360 (1.00), 1.602 (13.68), 1.781 (8.50), 1.891 (0.92), 1.965 (1.10), 2.071

(3.58), 2.107 (7.74), 2.133 (15.66), 2.272 (0.34), 2.327 (0.34), 2.366 (0.31), 2.669 (0.32), 2.710 (0.31), 3.318 (2.40), 3.491 (10.92), 3.505 (16.00), 3.520 (10.56), 3.711 (2.90), 7.262 (1.06), 7.273 (1.27), 7.285 (2.29), 7.296 (2.42), 7.311 (1.84), 7.322 (1.74), 7.384 (1.63), 7.395 (1.94), 7.405 (2.60), 7.416 (2.58), 7.438 (1.37), 7.529 (5.55), 7.551 (10.09), 7.599 (5.55), 7.604 (5.36), 7.621 (3.13), 7.626 (3.13), 8.804 (3.10).

Пример 220

5-({[2-(Азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из *трет*-бутил-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (28 мг, 39 мкмоль, э*нантиомер 2*, Пример 219A) в дихлорметане (300 мкл) добавили TFA (66 мкл, 858 мкмоль), и смесь 4 Tage при КТ stehen gelassen. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 6). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 9 мг (100% чистоты, 39% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.21 мин; MS (ESIpos): m/z = 608/610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.235 (0.90), 1.259 (0.51), 1.298 (0.35), 1.360 (0.94), 1.602 (13.49), 1.781 (8.38), 1.880 (2.79), 1.946 (1.09), 2.055 (3.52), 2.085 (6.46), 2.132 (15.36), 2.274 (0.37), 2.326 (0.42), 2.366 (0.38), 2.669 (0.41), 2.710 (0.34), 3.320 (1.46), 3.490 (10.99), 3.505 (16.00), 3.519 (10.58), 3.703 (2.91), 7.259 (1.22), 7.270 (1.40), 7.282 (2.43), 7.293 (2.56), 7.308 (1.90), 7.319 (1.76), 7.401 (2.69), 7.412 (2.69), 7.528 (6.05), 7.551 (10.65), 7.598 (5.94), 7.603 (5.52), 7.620 (3.18), 7.625 (3.14), 8.810 (3.11).

Пример 221

5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 1)*

[структурную формулу смотрите в Примере 180 (с*месь диастереоизомеров*)]

К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (14 мг, 20 мкмоль,

ди*астереоизомер 1*, Пример 220A) в дихлорметане (153 мкл) добавили TFA (34 мкл, 439 мкмоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 7 мг (100% чистоты, 51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.20 мин; MS (ESIpos): m/z = 644/646/648 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.024 (0.18), 0.852 (0.29), 0.923 (0.20), 1.232 (1.22), 1.369 (0.28), 1.648 (2.02), 1.723 (1.34), 1.809 (1.91), 1.910 (3.93), 1.924 (3.45), 2.040 (1.60), 2.154 (4.33), 2.183 (8.36), 2.299 (0.27), 2.388 (0.31), 2.618 (0.25), 2.695 (0.22), 3.097 (2.45), 3.164 (2.36), 3.330 (5.54), 3.413 (16.00), 3.765 (1.57), 4.002 (1.26), 4.100 (1.07), 4.839 (1.36), 4.919 (1.34), 7.459 (1.70), 7.473 (1.94), 7.519 (2.29), 7.533 (3.23), 7.573 (2.41), 7.658 (2.35), 7.673 (5.57), 7.689 (4.72), 7.704 (1.81), 8.972 (1.67).

Пример 222

5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 2)*

К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (17 мг, 24 мкмоль, ди*астереоизомер 2*, Пример 220A) в дихлорметане (186 мкл) добавили TFA (41 мкл, 533 мкмоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 7 мг (100% чистоты, 51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.20 мин; MS (ESIpos): m/z = 644/646/648 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.854 (0.19), 1.233 (0.77), 1.645 (1.59), 1.817 (1.51), 1.912 (2.83), 1.925 (2.37), 1.945 (1.40), 1.968 (0.93), 2.060 (0.51), 2.073 (1.19), 2.083 (1.71), 2.097 (3.37), 2.108 (3.12), 2.114 (3.29), 2.128 (2.50), 2.151 (3.80), 2.160 (4.09), 2.184 (16.00), 2.197 (2.28), 2.214 (0.72), 2.290 (1.68), 2.301 (1.57), 2.389 (0.24), 2.617 (0.24), 3.086 (1.75), 3.180 (1.65), 3.192 (1.74), 3.326 (1.77), 3.336 (1.90),

3.395 (1.70), 3.415 (1.17), 3.434 (1.69), 3.453 (1.22), 3.805 (3.40), 3.816 (3.99), 3.826 (4.27), 3.835 (4.43), 3.912 (6.65), 4.040 (3.28), 4.055 (3.16), 4.064 (3.35), 4.073 (3.57), 4.079 (3.71), 4.088 (2.70), 4.098 (2.22), 4.113 (1.56), 4.846 (1.43), 4.925 (1.41), 7.486 (1.89), 7.501 (2.34), 7.543 (2.74), 7.558 (4.14), 7.605 (2.65), 7.619 (2.28), 7.666 (2.31), 7.671 (2.15), 7.680 (6.02), 7.686 (5.41), 7.694 (3.96), 7.697 (4.31), 7.703 (3.05), 7.709 (1.79), 7.712 (1.82), 7.718 (1.29), 8.838 (2.29), 8.848 (2.59).

Пример 223

5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 3)*

К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (32 мг, 46 мкмоль, ди*астереоизомер 3*, Пример 220A) в дихлорметане (351 мкл) добавили TFA (77 мкл, 1.0 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 15 мг (100% чистоты, 52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.20 мин; MS (ESIpos): m/z = 644/646/648 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.232 (0.37), 1.244 (0.46), 1.255 (0.44), 1.259 (0.38), 1.270 (0.31), 1.646 (1.40), 1.817 (1.34), 1.912 (2.53), 1.926 (2.11), 1.944 (1.31), 1.968 (0.82), 2.009 (0.20), 2.060 (0.58), 2.074 (1.12), 2.083 (1.63), 2.097 (3.20), 2.109 (2.88), 2.114 (3.11), 2.129 (2.31), 2.151 (3.35), 2.160 (3.84), 2.184 (16.00), 2.197 (2.11), 2.214 (0.68), 2.289 (1.54), 2.301 (1.44), 2.306 (1.31), 2.389 (0.24), 2.617 (0.21), 3.074 (1.12), 3.089 (1.58), 3.185 (1.49), 3.197 (1.59), 3.214 (1.04), 3.320 (1.20), 3.330 (1.56), 3.340 (1.66), 3.351 (0.95), 3.398 (1.52), 3.420 (1.00), 3.437 (1.49), 3.456 (1.05), 3.806 (1.52), 3.817 (1.72), 3.827 (1.71), 3.834 (1.57), 4.040 (4.13), 4.049 (4.31), 4.056 (4.60), 4.064 (5.06), 4.071 (5.46), 4.079 (5.82), 4.088 (5.09), 4.099 (4.83), 4.113 (4.27), 4.847 (1.34), 4.926 (1.33), 7.028 (0.27), 7.113 (0.32), 7.198 (0.28), 7.486 (1.95), 7.501 (2.41), 7.543 (3.07), 7.558 (4.54), 7.605 (2.56), 7.619 (2.13), 7.668 (2.51), 7.674 (2.27), 7.683 (6.65), 7.689 (5.63), 7.696 (4.24), 7.700 (4.26), 7.702 (3.33), 7.706 (2.72), 7.711 (1.61), 7.715 (1.64), 7.717 (1.20), 7.721 (1.08), 8.835 (2.19), 8.846 (2.41), 9.683 (0.16).

Пример 224

5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 4)*

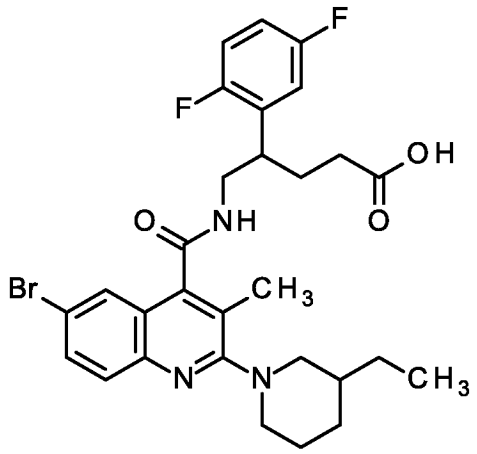
К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-фторпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,3,6-трихлорфенил)пентаноата (27 мг, 38 мкмоль, ди*астереоизомер 4*, Пример 220A) в дихлорметане (296 мкл) добавили TFA (65 мкл, 846 мкмоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 9 мг (100% чистоты, 36% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.20 мин; MS (ESIpos): m/z = 644/646/648 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.841 (0.19), 0.853 (0.24), 0.913 (0.21), 1.231 (0.86), 1.552 (0.61), 1.648 (2.28), 1.674 (0.65), 1.812 (2.09), 1.825 (1.79), 1.910 (4.02), 1.924 (2.87), 1.947 (1.51), 1.970 (1.30), 2.061 (1.95), 2.076 (2.56), 2.083 (3.02), 2.096 (3.15), 2.109 (2.63), 2.121 (2.60), 2.145 (5.67), 2.166 (4.32), 2.180 (16.00), 2.278 (1.99), 2.389 (0.46), 2.616 (0.26), 3.077 (1.94), 3.093 (2.84), 3.174 (2.89), 3.427 (5.68), 3.449 (3.64), 3.783 (0.87), 3.791 (1.60), 3.802 (1.66), 3.812 (1.93), 3.822 (1.47), 4.054 (1.96), 4.062 (1.76), 4.070 (1.68), 4.077 (1.98), 4.088 (1.51), 4.099 (1.29), 4.109 (1.07), 4.124 (0.59), 4.839 (1.68), 4.919 (1.66), 7.484 (2.30), 7.498 (2.76), 7.539 (4.21), 7.554 (6.01), 7.603 (3.12), 7.617 (2.69), 7.662 (3.82), 7.667 (2.96), 7.677 (9.70), 7.682 (7.07), 7.690 (6.12), 7.694 (6.22), 7.700 (3.79), 7.705 (2.38), 7.709 (2.46), 7.715 (1.52), 8.837 (2.65), 8.846 (3.25).

Пример 225

5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



трет-бутил-5-[({6-бром-2-(3-этилпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)пентаноат (смесь *диастереоизомеров*, 56 мг, 86.9 мкмоль, Пример 227A) растворили в дихлорметане (1.2 мл). При КТ добавили TFA (650 мкл, 8.7 ммоль), и реакционную смесь 90 мин перемешивали при КТ. Летучие компоненты удалили на ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 15). Целевые фракции вместе выпарили и остаток высушили в вакууме. Получили 48 мг (100% чистоты, 94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.37 мин; MS (ESIpos): m/z = 588/590 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.01), 0.890 (6.60), 0.908 (16.00), 0.927 (8.11), 1.035 (0.56), 1.064 (1.36), 1.093 (1.40), 1.116 (0.62), 1.238 (1.14), 1.256 (2.65), 1.275 (3.54), 1.292 (2.47), 1.560 (1.54), 1.602 (1.47), 1.632 (1.31), 1.747 (1.98), 1.786 (1.98), 1.809 (1.45), 1.842 (1.85), 1.877 (1.52), 2.002 (1.18), 2.015 (1.54), 2.034 (1.67), 2.054 (1.89), 2.063 (1.63), 2.108 (12.92), 2.119 (6.84), 2.139 (2.27), 2.160 (0.71), 2.327 (0.67), 2.422 (1.36), 2.670 (0.80), 2.709 (1.23), 2.737 (1.87), 2.766 (1.05), 3.481 (2.87), 3.513 (2.74), 3.616 (1.09), 3.634 (1.63), 3.649 (2.32), 3.662 (1.38), 3.677 (1.11), 3.696 (1.45), 7.122 (2.01), 7.143 (1.43), 7.198 (1.72), 7.209 (1.78), 7.221 (2.79), 7.232 (2.72), 7.244 (1.31), 7.256 (1.20), 7.291 (1.65), 7.300 (2.36), 7.315 (1.65), 7.426 (0.71), 7.624 (1.40), 7.647 (11.57), 7.654 (6.46), 7.677 (1.03), 8.729 (2.85), 12.061 (5.15).

Пример 226

(-)-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)валериановая кислота *(Смесь двух диастереоизомеров)*

К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)пентаноата (118 мг, 183 мкмоль, с*месь двух диастереоизомеров*, Пример 228A) в дихлорметане (1.4 мл) добавили TFA (310 мкл, 4.03 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 88 мг (100% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -32.2°, 589 нм, c = 0.46 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.35 мин; MS (ESIpos): m/z = 588/590 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.021 (1.21), 0.839 (0.16), 0.851 (0.32), 0.862 (0.18), 0.895 (7.27), 0.907 (16.00), 0.919 (8.17), 1.036 (0.49), 1.042 (0.58), 1.057 (1.40), 1.062 (1.43), 1.076 (1.48), 1.081 (1.49), 1.096 (0.64), 1.103 (0.57), 1.227 (2.36), 1.245 (1.25), 1.257 (2.57), 1.269 (3.67), 1.280 (3.10), 1.292 (1.60), 1.551 (1.33), 1.556 (1.48), 1.574 (0.99), 1.585 (0.77), 1.606 (1.26), 1.627 (1.34), 1.647 (0.55), 1.748 (2.00), 1.769 (1.82), 1.775 (1.61), 1.791 (1.33), 1.805 (1.44), 1.814 (1.08), 1.829 (0.61), 1.853 (1.68), 1.870 (1.64), 1.997 (0.58), 2.010 (1.28), 2.018 (1.73), 2.032 (1.83), 2.041 (1.27), 2.053 (1.10), 2.064 (1.27), 2.073 (1.48), 2.078 (1.64), 2.091 (4.12), 2.104 (7.92), 2.116 (7.21), 2.130 (3.21), 2.144 (1.34), 2.157 (0.68), 2.414 (0.84), 2.714 (0.86), 2.733 (1.45), 2.752 (0.82), 3.494 (3.60), 3.510 (2.68), 3.627 (1.33), 3.637 (1.69), 3.640 (1.59), 3.649 (2.00), 3.709 (1.15), 7.127 (1.84), 7.140 (1.20), 7.211 (1.72), 7.219 (1.85), 7.226 (2.96), 7.234 (2.92), 7.242 (1.44), 7.250 (1.30), 7.301 (1.79), 7.309 (2.30), 7.317 (1.78), 7.448 (0.24), 7.635 (2.37), 7.649 (9.88), 7.657 (5.87), 7.672 (1.32), 8.744 (1.47), 8.754 (2.67).

Пример 227

(+)-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)валериановая кислота *(диастереоизомер 1)*

К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)пентаноата (37 мг, 57 мкмоль, *диастереоизомер 1*, Пример 229A) в дихлорметане (442 мкл) добавили TFA (97 мкл, 1.26 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 20 мг (100% чистоты, 60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +17.1°, 589 нм, c = 0.31 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.38 мин; MS (ESIpos): m/z = 588/590 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.021 (1.57), 0.839 (0.20), 0.851 (0.40), 0.862 (0.20), 0.895 (6.95), 0.908 (16.00), 0.920 (7.91), 1.036 (0.39), 1.042 (0.45), 1.057 (1.08), 1.062 (1.11), 1.076 (1.14), 1.081 (1.15), 1.096 (0.50), 1.103 (0.45), 1.228 (3.22), 1.245 (1.13), 1.256 (2.13), 1.268 (3.04), 1.280 (2.59), 1.292 (1.39), 1.539 (0.79), 1.545 (0.94), 1.550 (1.07), 1.557 (1.21), 1.562 (1.04), 1.574 (0.82), 1.605 (0.92), 1.626 (0.99), 1.646 (0.43), 1.747 (1.60), 1.752 (1.34), 1.764 (1.31), 1.769 (1.42), 1.774 (1.36), 1.787 (1.08), 1.796 (1.06), 1.802 (1.15), 1.811 (0.88), 1.817 (0.65), 1.826 (0.52), 1.854 (1.30), 1.862 (0.90), 1.870 (1.27), 1.993 (0.47), 2.006 (1.01), 2.014 (1.35), 2.027 (1.49), 2.036 (0.99), 2.041 (1.03), 2.053 (1.23), 2.062 (1.16), 2.079 (2.91), 2.094 (4.55), 2.108 (4.56), 2.121 (2.74), 2.135 (1.28), 2.148 (0.71), 2.417 (0.69), 2.695 (0.28), 2.713 (0.72), 2.733 (1.24), 2.752 (0.70), 3.478 (2.03), 3.495 (3.09), 3.511 (2.04), 3.612 (0.89), 3.621 (1.38), 3.634 (1.50), 3.643 (1.98), 3.652 (1.12), 3.709 (1.00), 7.125 (1.33), 7.209 (1.28), 7.217 (1.39), 7.225 (2.20), 7.232 (2.18), 7.240 (1.10), 7.247 (0.98), 7.290 (1.07), 7.295 (1.34), 7.299 (1.42), 7.305 (1.91), 7.310 (1.40), 7.314 (1.34), 7.320 (1.05), 7.499 (0.20), 7.634 (2.33), 7.649 (9.46), 7.656 (5.17), 7.659 (4.64), 7.671 (1.16), 7.674 (1.22), 8.745 (1.67), 8.755 (2.75), 8.764 (1.62).

Пример 228

(+)-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)валериановая кислота
(диастереоизомер 2)

К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)пентаноата (43 мг, 67 мкмоль,

диастереоизомер 2, Пример 230A) в дихлорметане (513 мкл) добавили TFA (113 мкл, 1.47 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 25 мг (100% чистоты, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

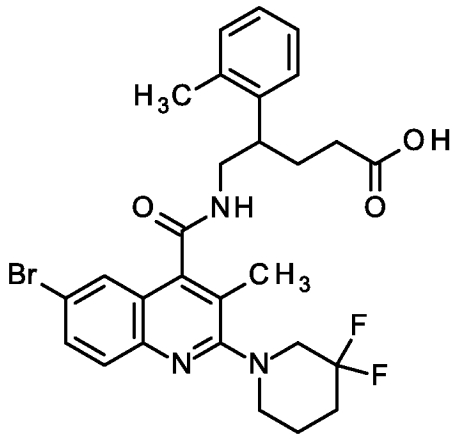
$[\alpha]_D^{20}$ = +47.3°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.38 мин; MS (ESIpos): m/z = 588/590 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.022 (1.15), 0.852 (0.27), 0.895 (6.90), 0.907 (16.00), 0.919 (7.82), 1.037 (0.38), 1.043 (0.44), 1.058 (1.06), 1.063 (1.08), 1.077 (1.11), 1.083 (1.12), 1.097 (0.50), 1.104 (0.44), 1.230 (2.23), 1.247 (0.91), 1.258 (1.89), 1.270 (2.65), 1.281 (2.16), 1.290 (1.20), 1.557 (1.06), 1.586 (0.60), 1.606 (1.01), 1.628 (1.08), 1.648 (0.45), 1.750 (1.53), 1.755 (1.31), 1.760 (1.16), 1.771 (1.65), 1.783 (1.27), 1.791 (1.07), 1.799 (1.12), 1.807 (0.84), 1.813 (0.64), 1.822 (0.50), 1.855 (1.27), 1.871 (1.24), 1.990 (0.41), 2.003 (0.94), 2.012 (1.23), 2.025 (1.35), 2.034 (0.86), 2.038 (0.86), 2.046 (0.75), 2.055 (0.78), 2.064 (0.82), 2.082 (2.33), 2.095 (4.70), 2.108 (7.35), 2.121 (2.98), 2.135 (1.06), 2.148 (0.51), 2.412 (0.62), 2.730 (0.98), 3.491 (2.76), 3.509 (2.34), 3.614 (0.80), 3.623 (1.33), 3.636 (1.50), 3.645 (2.05), 3.654 (1.10), 3.701 (0.84), 7.126 (1.43), 7.140 (0.93), 7.210 (1.32), 7.217 (1.42), 7.225 (2.26), 7.233 (2.23), 7.240 (1.11), 7.248 (1.00), 7.292 (1.09), 7.297 (1.34), 7.301 (1.40), 7.307 (1.90), 7.313 (1.37), 7.317 (1.32), 7.322 (1.04), 7.632 (1.89), 7.647 (7.35), 7.654 (4.76), 7.658 (4.23), 7.669 (1.08), 7.672 (1.12), 8.748 (1.37), 8.757 (2.29), 8.767 (1.29).

Пример 229

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-метилфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



К (+/-)-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метилфенил)валериановой кислоте (рацемат, 500 мг, 86% чистоты, 0.88 ммоль, Пример 234A) и 3,3-дифторпиперидин-гидрохлориду (804 мг, 5.10 ммоль) в NMP (2.6 мл) добавили DIPEA (2.1 мл, 12 ммоль), и смесь перемешивали 4 дня при 120 °C. Затем охладили до КТ, и реакционную смесь добавили к 1 M соляной кислоты. Смесь экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Остаток предварительно очистили с помощью колоночной хроматографии (Isolera, KP-Sil, растворитель: дихлорметан/метанол, градиент: 0-40% метанол) и затем дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 27). Получили 212 мг (99% чистоты, 42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 26): R_t = 0.80 мин; MS (ESIpos): m/z = 574/576 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 1.262 (1.33), 1.935 (1.64), 1.950 (1.86), 1.957 (1.72), 1.967 (1.54), 1.974 (1.08), 1.985 (0.60), 1.991 (0.70), 2.009 (0.48), 2.022 (0.57), 2.039 (0.67), 2.055 (1.10), 2.071 (1.05), 2.087 (0.88), 2.106 (0.65), 2.121 (0.52), 2.142 (0.63), 2.155 (0.73), 2.173 (0.67), 2.190 (0.41), 2.208 (0.49), 2.212 (0.57), 2.244 (16.00), 2.277 (2.20), 2.295 (3.73), 2.315 (1.53), 2.366 (15.79), 2.389 (2.69), 2.628 (2.33), 3.127 (1.35), 3.138 (1.70), 3.389 (0.46), 3.396 (0.53), 3.402 (0.53), 3.410 (0.81), 3.433 (1.79), 3.447 (0.50), 3.461 (2.58), 3.489 (1.35), 3.677 (0.49), 3.690 (0.54), 3.699 (0.48), 3.711 (1.03), 3.725 (0.66), 3.732 (0.61), 3.746 (0.54), 3.933 (0.69), 3.949 (1.16), 3.965 (0.97), 3.982 (0.92), 3.998 (0.46), 5.949 (0.59), 5.963 (1.00), 5.977 (0.56), 7.114 (0.46), 7.122 (0.56), 7.127 (0.44), 7.133 (1.21), 7.142 (1.42), 7.154 (1.65), 7.167 (2.44), 7.185 (0.96), 7.193 (0.71), 7.199 (0.74), 7.204 (0.97), 7.208 (0.67), 7.219 (2.04), 7.223

(3.71), 7.231 (3.85), 7.234 (3.60), 7.602 (1.21), 7.607 (1.30), 7.624 (2.59), 7.629 (2.96), 7.659 (4.47), 7.682 (2.17), 7.692 (3.39), 7.697 (2.97).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (197 мг) растворили в дихлорметане/метаноле (1:1, 3.3 мл) и посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе разделили на энатиомеры (смотрите Примеры 230 и 231) [колонка: Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 50 мл/мин; детектирование: UV 254 нм; ввод проб: 0.3 мл; элюент: гексан + 0.1 об.% TFA (80%) / изопропанол (20%), изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 230

(-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-метилфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 229 разделении энантиомеров получили 71 мг (98% чистоты, ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -5.0°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

Пример 231

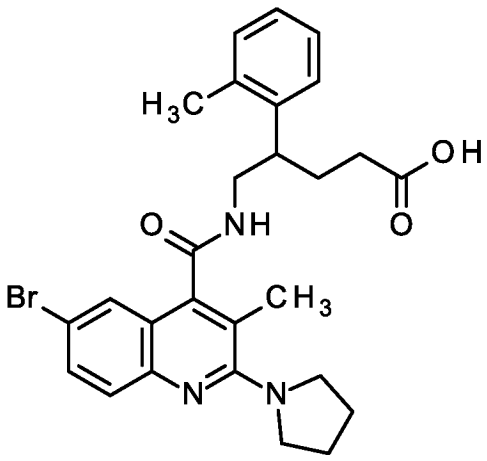
(+)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-метилфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 229 разделении энантиомеров получили 85 мг (88% чистоты, ее-значение 87%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +7.8°, 589 нм, c = 0.28 г/100 мл, метанол

Пример 232

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-метилфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



(+/-)-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метилфенил)валериановую кислоту (рацемат, 500 мг, 86% чистоты, 0.88 ммоль, Пример 234A) перемешивали в пирролидине (3.0 мл, 2.2 ммоль) 2 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ реакционную смесь добавили к 1 М соляной кислоты, и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Остаток предварительно очистили с помощью колоночной хроматографии (Isolera, KP-Sil, Laufmittel дихлорметан/метанол, градиент: 0-40% метанол) и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 27). Получили 375 мг (99% чистоты, 80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 26): R_t = 0.77 мин; MS (ESIpos): m/z = 524/526 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 0.084 (0.46), 0.087 (0.42), 0.838 (0.57), 0.850 (0.55), 0.871 (0.52), 0.888 (0.83), 1.184 (0.44), 1.217 (0.82), 1.262 (7.00), 1.391 (0.53), 1.918 (2.72), 1.927 (3.16), 1.935 (8.00), 1.942 (3.26), 1.951 (3.35), 1.968 (1.08), 1.977 (0.98), 1.987 (0.95), 1.993 (0.93), 2.012 (0.96), 2.028 (0.87), 2.037 (0.70), 2.049 (0.87), 2.054 (0.66), 2.063 (0.63), 2.075 (0.71), 2.090 (0.74), 2.102 (0.46), 2.108 (0.41), 2.118 (0.55), 2.123 (0.58), 2.147 (0.43), 2.166 (0.78), 2.179 (0.93), 2.186 (0.64), 2.199 (0.90), 2.224 (15.03), 2.282 (0.60), 2.301 (2.74), 2.320 (3.62), 2.339 (1.34), 2.368 (16.00), 2.385 (1.42), 2.392 (11.83), 2.518 (0.66), 2.535 (0.58), 2.545 (0.67), 2.560 (1.05), 2.567 (0.84), 2.574 (0.82), 2.582 (0.76), 2.629 (3.84), 3.246 (0.40), 3.258 (0.54), 3.266 (0.45), 3.273 (0.42), 3.284 (0.50), 3.292 (0.49), 3.297 (0.85), 3.325 (1.15), 3.352 (0.62), 3.401 (0.45), 3.410 (0.84), 3.421 (1.22), 3.431 (0.88), 3.436 (0.94), 3.448 (0.68), 3.459 (0.48), 3.586 (2.41), 3.602 (6.38), 3.618 (2.37), 3.671 (0.54), 3.684 (0.58), 3.693 (0.54), 3.705 (0.95), 3.718 (0.69), 3.727 (0.59), 3.741 (0.56), 3.933 (0.55), 3.949 (0.98),

3.966 (0.89), 3.983 (0.81), 3.999 (0.42), 5.785 (0.65), 7.006 (0.54), 7.114 (0.46), 7.121 (0.50), 7.128 (0.52), 7.133 (1.29), 7.141 (1.26), 7.146 (1.19), 7.154 (1.89), 7.166 (2.94), 7.181 (1.44), 7.193 (2.67), 7.198 (2.32), 7.207 (4.20), 7.221 (2.42), 7.229 (3.00), 7.235 (4.04), 7.238 (3.76), 7.249 (0.51), 7.507 (5.43), 7.528 (0.70), 7.576 (2.43), 7.579 (3.98).

Разделение энантиомеров:

Указанное в заголовке целевое соединение (360 мг) растворили в DMSO/дихлорметане/метаноле (1:1:1, 6 мл) и разделили на энантиомеры посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе (смотрите Примеры 233 и 234) [колонка: Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 100 мл/мин; детектирование: MWD 220 нм; ввод проб: 1.0 мл; элюент: 28% метанола / 72% диоксида углерода, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Пример 233

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-метилфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

При описанном в Примере 232 разделении энантиомеров получили 190 мг (98% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = +12.7°, 589 нм, c = 0.27 г/100 мл, метанол

Пример 234

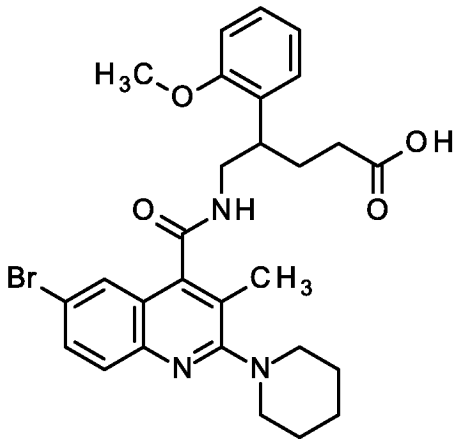
(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-метилфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 232 разделении энантиомеров получили 135 мг (96% чистоты, ее-значение 96%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -4.43°, 589 нм, c = 0.35 г/100 мл, метанол

Пример 235

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-метоксифенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*



Смесь из 5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)валериановой кислоты (энантиомер *1*, 200 мг, 85% чистоты, 336 мкмоль, Пример 241A) и пиперидина (5.0 мл) перемешивали 2 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ реакционную смесь добавили к 1 М соляной кислоты и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Получили 160 мг (99% чистоты, 85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +4.73°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 25): R_t = 1.29 мин; MS (ESIpos): m/z = 554/556 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 1.643 (1.02), 1.653 (1.13), 1.711 (2.01), 1.721 (2.28), 2.018 (0.40), 2.031 (0.46), 2.039 (0.46), 2.054 (0.43), 2.131 (0.52), 2.144 (0.65), 2.151 (0.45), 2.165 (0.67), 2.189 (8.51), 2.279 (0.84), 2.293 (1.56), 2.299 (0.99), 2.313 (1.58), 2.323 (0.57), 2.334 (0.69), 3.173 (2.55), 3.447 (0.48), 3.460 (0.61), 3.472 (0.51), 3.551 (0.42), 3.709 (0.51), 3.740 (16.00), 3.815 (0.58), 3.828 (0.51), 3.838 (0.46), 3.852 (0.42), 3.931 (0.47), 3.946 (0.87), 3.960 (0.54), 3.979 (0.58), 5.824 (0.55), 6.845 (1.50), 6.865 (1.54), 6.958 (0.68), 6.960 (0.70), 6.979 (1.59), 6.995 (0.95), 6.998 (0.90), 7.210 (1.95), 7.212 (1.90), 7.230 (2.18), 7.251 (0.81), 7.255 (0.63), 7.561 (0.88), 7.566 (1.02), 7.583 (1.45), 7.589 (1.81), 7.630 (2.05), 7.635 (1.95), 7.664 (0.46).

Пример 236

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-метоксифенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

Смесь из 5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)валериановой кислоты (энантиомер *2*, 200 мг, 87% чистоты, 344 мкмоль, Пример 242A) и пиперидина (5.0 мл) перемешивали 1.5 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ реакционную смесь добавили к 1 М соляной кислоты и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Получили 166 мг (99% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

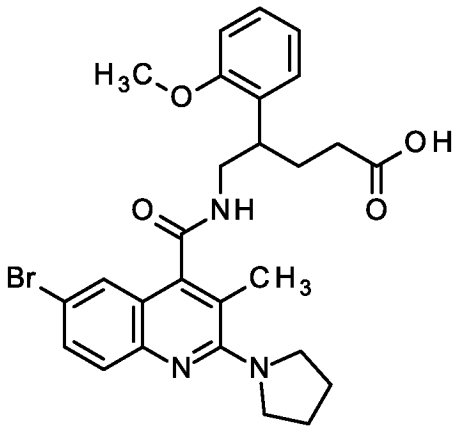
$[\alpha]_D^{20}$ = -2.58°, 589 нм, c = 0.8 г/100 мл, хлороформ.

LC-MS (Метод 25): R_t = 1.35 мин; MS (ESIpos): m/z = 554/556 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 1.036 (0.66), 1.194 (0.73), 1.261 (0.62), 1.276 (16.00), 1.282 (1.00), 1.295 (0.60), 1.610 (0.44), 1.623 (0.62), 1.638 (0.83), 1.650 (0.82), 1.707 (1.46), 1.717 (1.68), 1.745 (0.88), 1.760 (0.72), 2.179 (6.04), 2.225 (0.48), 2.238 (0.80), 2.258 (0.82), 2.299 (0.42), 2.995 (0.57), 3.009 (0.76), 3.023 (0.54), 3.148 (1.64), 3.162 (2.07), 3.173 (1.50), 3.439 (0.43), 3.729 (11.07), 3.791 (0.41), 3.924 (0.61), 3.957 (0.41), 5.978 (0.72), 6.832 (0.97), 6.853 (1.08), 6.942 (0.51), 6.945 (0.50), 6.962 (1.06), 6.963 (1.09), 6.980 (0.68), 6.982 (0.65), 7.199 (2.09), 7.218 (2.39), 7.235 (0.57), 7.552 (0.71), 7.557 (0.73), 7.574 (1.23), 7.579 (1.51), 7.625 (2.89), 7.628 (1.65), 7.634 (1.32), 7.646 (1.30).

Пример 237

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-метоксифенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*



Смесь из 5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)валериановой кислоты (энантиомер *1*, 200 мг, 85% чистоты, 336 мкмоль, Пример 241A) и пирролидина (1.5 мл) перемешивали 2 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ реакционную смесь добавили к 1 М соляной кислоты и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Получили 65 мг (99% чистоты, 35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +5.19°, 589 нм, c = 0.24 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 25): R_t = 0.85 мин; MS (ESIpos): m/z = 540/542 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 1.914 (1.96), 1.923 (2.41), 1.930 (5.41), 1.937 (2.38), 1.946 (2.04), 1.962 (0.41), 1.973 (0.52), 1.993 (0.40), 2.007 (0.47), 2.015 (0.41), 2.019 (0.50), 2.028 (0.51), 2.032 (0.50), 2.043 (0.45), 2.126 (0.75), 2.150 (4.86), 2.172 (0.56), 2.179 (0.40), 2.239 (0.55), 2.272 (0.92), 2.285 (1.36), 2.292 (1.07), 2.304 (1.54), 2.324 (0.67), 2.374 (0.50), 2.635 (2.71), 3.462 (0.51), 3.475 (0.63), 3.487 (0.53), 3.566 (1.94), 3.577 (2.68), 3.583 (4.90), 3.599 (1.79), 3.717 (0.65), 3.741 (16.00), 3.753 (0.68), 3.828 (0.47), 3.841 (0.44), 3.896 (0.41), 3.911 (0.69), 3.926 (0.48), 6.082 (0.69), 6.847 (1.55), 6.867 (1.61), 6.954 (0.76), 6.956 (0.75), 6.974 (1.66), 6.991 (1.01), 6.993 (0.94), 7.211 (3.38), 7.230 (3.74), 7.249 (0.85), 7.253 (0.61), 7.408 (0.72), 7.430 (1.91), 7.450 (1.96), 7.456 (2.06), 7.473 (0.66), 7.478 (0.82), 7.528 (1.65).

Пример 238

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-метоксифенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

Смесь из 5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)валериановой кислоты (энантиомер *2*, 127 мг, 87% чистоты, 218 мкмоль, Пример 242A) и пирролидина (1.0 мл) перемешивали 1.5 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ реакционную смесь добавили к 1 М соляной кислоты и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Получили 24 мг (99% чистоты, 20% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

Для определения значения удельного вращения образец указанного в заголовке соединения растворили в дихлорметане и промыли водой. Органическую фазу сконцентрировали, и остаток высушили и для измерения величины удельного вращения растворили в хлороформе.

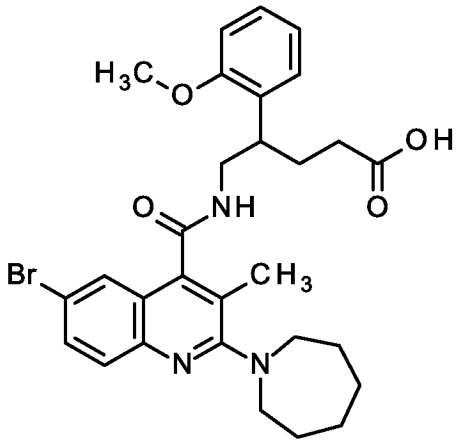
$[\alpha]_D^{20}$ = -2.0°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 25): R_t = 0.85 мин; MS (ESIpos): m/z = 540/542 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 1.260 (1.06), 1.649 (2.69), 1.790 (1.96), 1.911 (2.71), 1.928 (7.02), 1.944 (3.21), 1.978 (0.87), 1.998 (0.87), 2.016 (0.86), 2.035 (0.46), 2.085 (0.76), 2.099 (0.91), 2.118 (0.91), 2.139 (0.64), 2.171 (6.76), 2.220 (1.98), 2.238 (1.97), 2.257 (0.91), 3.028 (2.58), 3.042 (3.03), 3.056 (2.57), 3.423 (0.94), 3.435 (1.21), 3.448 (1.02), 3.568 (3.20), 3.584 (7.25), 3.665 (0.70), 3.727 (16.00), 3.767 (0.91), 3.786 (1.16), 3.799 (1.04), 3.822 (0.82), 3.884 (0.81), 3.899 (1.23), 3.913 (0.97), 3.931 (0.85), 6.149 (1.09), 6.827 (1.86), 6.848 (2.18), 6.935 (1.01), 6.953 (2.11), 6.971 (1.26), 7.192 (1.35), 7.206 (3.26), 7.225 (2.36), 7.452 (0.52), 7.476 (4.64), 7.504 (0.56), 7.551 (2.52).

Пример 239

(+)-5-({[2-(Азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-метоксифенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*



Смесь из 5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)валериановой кислоты (энантиомер *1*, 200 мг, 85% чистоты, 336 мкмоль, Пример 241A) и азепана (1.5 мл) перемешивали 2 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ реакционную смесь добавили к 1 М соляной кислоты и

экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Получили 65 мг (99% чистоты, 34% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

Для определения значения удельного вращения образец указанного в заголовке соединения растворили в дихлорметане и промыли водой. Органическую фазу сконцентрировали, и остаток высушили и для определения значения удельного вращения растворили в метаноле.

$[\alpha]_D^{20}$ = +11.0°, 589 нм, c = 0.47 г/100 мл, метанол.

LC-MS (Метод 25): R_t = 1.26 мин; MS (ESIpos): m/z = 568/570 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 1.261 (0.55), 1.654 (1.36), 1.660 (2.71), 1.669 (3.59), 1.677 (3.06), 1.684 (2.08), 1.815 (2.31), 2.019 (0.45), 2.032 (0.49), 2.041 (0.52), 2.055 (0.47), 2.066 (0.43), 2.130 (0.58), 2.144 (0.76), 2.151 (0.58), 2.171 (7.20), 2.278 (0.94), 2.292 (1.65), 2.299 (1.06), 2.313 (1.86), 2.332 (0.76), 2.632 (0.59), 3.446 (0.53), 3.459 (0.68), 3.471 (0.60), 3.495 (2.65), 3.509 (3.27), 3.524 (2.42), 3.563 (0.58), 3.715 (0.51), 3.739 (16.00), 3.808 (0.60), 3.821 (0.53), 3.831 (0.48), 3.845 (0.45), 3.922 (0.49), 3.936 (0.88), 3.951 (0.55), 3.969 (0.59), 5.825 (0.48), 6.843 (1.57), 6.863 (1.56), 6.956 (0.77), 6.958 (0.74), 6.977 (1.60), 6.993 (1.04), 7.210 (2.73), 7.229 (3.12), 7.249 (0.85), 7.253 (0.63), 7.523 (0.48), 7.528 (0.63), 7.545 (1.76), 7.549 (1.96), 7.561 (0.89), 7.590 (1.96).

Пример 240

(-)-5-({[2-(Азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-метоксифенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

Смесь из 5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)валериановой кислоты (энантиомер *2*, 70 мг, 87% чистоты, 120 мкмоль, Пример 242A) и азепана (0.5 мл) перемешивали 1.5 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ реакционную смесь добавили к 1 М соляной кислоты и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 28). Получили 58 мг (99% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

Для определения значения удельного вращения образец указанного в заголовке соединения растворили в дихлорметане и промыли водой. Органическую фазу сконцентрировали, и остаток высушили и для определения значения удельного вращения растворили в метаноле.

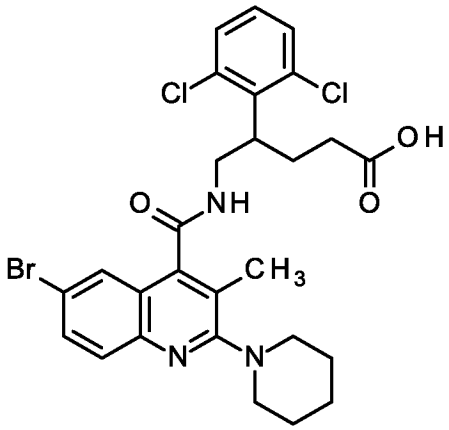
$[\alpha]_D^{20}$ = -8.8°, 589 нм, c = 0.40 г/100 мл, метанол.

LC-MS (Метод 25): R_t = 1.38 мин; MS (ESIpos): m/z = 568/570 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 1.287 (0.66), 1.430 (0.60), 1.435 (0.60), 1.440 (0.59), 1.447 (0.68), 1.451 (0.68), 1.459 (0.66), 1.464 (0.82), 1.475 (0.64), 1.480 (0.66), 1.487 (0.79), 1.589 (0.72), 1.620 (0.90), 1.671 (2.26), 1.676 (2.27), 1.681 (2.15), 1.688 (2.69), 1.692 (2.40), 1.700 (2.08), 1.706 (2.52), 1.710 (2.46), 1.715 (1.42), 1.722 (1.23), 1.728 (1.45), 1.739 (0.58), 1.746 (0.66), 2.074 (9.60), 2.080 (9.89), 2.088 (10.03), 2.225 (8.25), 2.392 (1.01), 2.413 (1.28), 2.427 (1.51), 2.449 (1.17), 2.463 (0.78), 2.508 (1.34), 2.523 (1.47), 2.542 (1.59), 2.562 (3.91), 2.583 (5.23), 2.597 (6.79), 2.607 (4.51), 2.618 (6.43), 2.636 (2.19), 2.653 (2.10), 2.673 (1.04), 3.403 (1.36), 3.408 (1.53), 3.413 (1.92), 3.427 (2.90), 3.432 (3.63), 3.437 (4.40), 3.442 (4.50), 3.448 (3.86), 3.453 (4.66), 3.460 (4.20), 3.467 (3.15), 3.476 (2.60), 3.481 (1.25), 3.488 (1.49), 3.852 (1.68), 3.879 (2.23), 3.885 (2.31), 3.915 (6.23), 3.930 (6.53), 3.944 (4.69), 3.966 (2.11), 4.116 (4.77), 4.120 (4.83), 4.126 (4.65), 4.133 (5.54), 4.136 (5.90), 4.139 (5.58), 4.144 (5.35), 4.150 (8.43), 4.154 (7.75), 4.160 (4.77), 4.166 (5.01), 4.173 (7.65), 4.188 (0.85), 4.202 (1.00), 4.223 (0.87), 4.324 (0.95), 4.338 (1.27), 4.358 (1.14), 4.372 (0.79), 6.547 (1.48), 7.235 (1.36), 7.251 (1.79), 7.292 (1.11), 7.347 (1.00), 7.364 (1.59), 7.382 (2.13), 7.400 (1.78), 7.420 (0.70), 7.580 (0.44), 7.585 (0.42), 7.599 (1.69), 7.604 (1.77), 7.609 (1.76), 7.620 (2.87), 7.628 (2.62), 7.635 (3.96), 7.660 (12.32), 7.664 (11.67), 7.670 (10.66), 7.677 (12.09), 7.680 (12.39), 7.683 (11.15), 7.688 (11.09), 7.694 (15.57), 7.699 (14.56), 7.702 (2.63), 7.704 (10.36), 7.710 (10.63), 7.715 (12.08), 7.717 (16.00), 7.931 (0.88), 7.936 (1.58), 7.942 (1.97), 7.948 (2.49), 7.954 (2.68), 7.960 (2.75), 7.965 (3.65), 7.970 (3.52), 7.981 (3.59), 7.988 (3.08), 7.995 (3.43), 8.001 (3.64), 8.015 (1.81), 8.031 (2.10), 8.049 (1.69).

Пример 241

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дихлорфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



Метод A:

(+/-)-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дихлорфенил)валериановая кислота *(рацемат*, 45.0 мг, 72% чистоты, 59.5 мкмоль, Пример 246A) и пиперидин (1.0 мл, 180 мкмоль) перемешивали 1.5 ч при 100 °C.

Метод B:

(+/-)-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дихлорфенил)валериановую кислоту *(рацемат*, 123 мг, 72 % чистоты, 163 мкмоль, Пример 246A) и пиперидин (50 мкл, 500 мкмоль) перемешивали в 1-бутаноле (6 мл) 8 ч при 100 °C.

Объедининные реакционные смеси из метода A и метода B добавили к 1 M соляной кислоты и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали на ротационном выпарном аппарате. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм, элюент A: вода + 0.1% муравьиной кислоты, элюент B: ацетонитрил; градиент: 50-95% B). Получили 69 мг (97% чистоты, 50% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

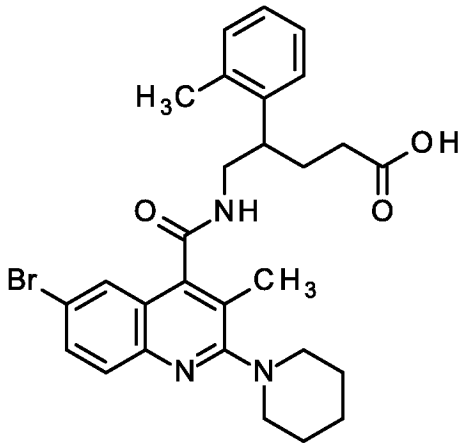
LC-MS (Метод 25): R_t = 1.39 мин; MS (ESIpos): m/z = 592/594/596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 0.959 (0.56), 1.185 (1.50), 1.200 (2.54), 1.205 (0.61), 1.219 (0.63), 1.370 (12.44), 1.561 (0.53), 1.604 (1.80), 1.614 (1.57), 1.650 (3.36), 1.659 (3.52), 2.069 (0.76), 2.079 (0.72), 2.085 (0.73), 2.088 (0.75), 2.102 (1.06), 2.113 (0.71), 2.121 (0.58), 2.133 (1.46), 2.158 (16.00), 2.172 (1.46), 2.187 (1.38), 2.205 (1.47), 2.223 (1.78), 2.242 (1.01), 2.264 (0.61), 2.283 (0.41), 2.287 (0.43), 2.307 (0.42), 2.313 (0.79), 2.317 (0.72), 2.336 (0.48), 2.353 (0.58), 2.366 (0.61), 2.378 (0.60), 2.390

(0.61), 2.534 (1.04), 2.931 (0.65), 3.214 (4.22), 3.783 (3.91), 3.991 (0.77), 4.006 (0.82), 4.019 (1.17), 4.033 (1.38), 4.045 (0.93), 4.059 (0.85), 4.072 (0.85), 4.083 (0.65), 4.090 (0.95), 4.107 (0.60), 4.118 (0.79), 4.133 (0.70), 6.816 (0.42), 6.836 (0.47), 7.049 (1.92), 7.070 (4.35), 7.089 (2.79), 7.219 (2.59), 7.222 (3.11), 7.239 (2.35), 7.242 (2.40), 7.261 (0.43), 7.273 (2.98), 7.277 (2.73), 7.294 (2.59), 7.297 (2.53), 7.317 (0.41), 7.527 (1.62), 7.532 (1.85), 7.549 (2.11), 7.554 (2.61), 7.587 (2.49), 7.636 (3.49), 7.658 (2.29).

Пример 242

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-метилфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



(+/-)-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метилфенил)валериановая кислота (рацемат, 500 мг, чистота 86%, 0.88 ммоль, Пример 234A) и пиперидин (3.0 мл, 2.2 ммоль) перемешивали 2 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ реакционную смесь добавили к 1 М соляной кислоты и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали. Исходный продукт предварительно очистили с помощью колоночной хроматографии (Isolera, KP-Sil, растворитель: дихлорметан/метанол, градиент: 0-40% метанол) и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 27). Получили 330 мг (99% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

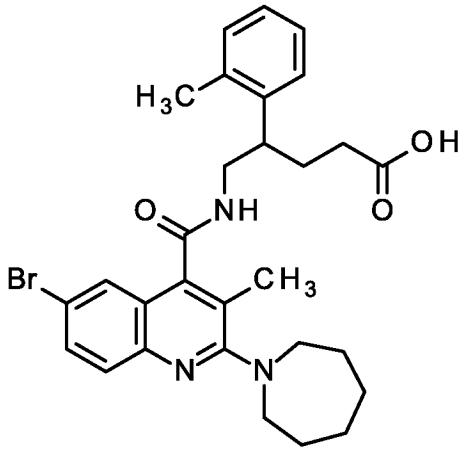
LC-MS (Метод 26): R_t = 0.82 мин; MS (ESIpos): m/z = 538/540 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 1.565 (0.89), 1.577 (0.89), 1.660 (2.48), 1.672 (2.38), 1.689 (2.28), 1.704 (2.76), 1.716 (2.87), 1.885 (0.46), 1.907 (0.57), 1.913 (0.68), 1.920 (0.65), 1.942 (0.49), 2.079 (0.56), 2.092 (0.70), 2.111 (0.70), 2.130 (0.42),

2.180 (2.18), 2.198 (3.83), 2.207 (16.00), 2.218 (1.80), 2.262 (0.53), 2.356 (14.53), 2.391 (4.38), 2.874 (2.02), 2.888 (2.61), 2.902 (1.88), 3.145 (2.77), 3.159 (3.54), 3.169 (2.59), 3.316 (0.45), 3.343 (0.53), 3.352 (0.51), 3.369 (0.68), 3.382 (0.54), 3.652 (0.46), 3.665 (0.52), 3.673 (0.45), 3.685 (1.01), 3.698 (0.61), 3.706 (0.58), 3.720 (0.52), 3.913 (0.55), 3.929 (1.06), 3.945 (0.91), 3.962 (0.86), 3.979 (0.43), 6.165 (0.58), 6.179 (1.00), 6.193 (0.56), 7.087 (0.47), 7.091 (0.49), 7.107 (1.30), 7.111 (1.31), 7.122 (1.34), 7.126 (1.68), 7.141 (2.27), 7.155 (0.79), 7.178 (0.74), 7.183 (0.61), 7.190 (1.05), 7.197 (1.99), 7.202 (1.60), 7.205 (1.91), 7.217 (3.58), 7.221 (2.59), 7.237 (0.66), 7.554 (1.42), 7.559 (1.49), 7.577 (2.49), 7.582 (2.70), 7.628 (4.42), 7.650 (2.37), 7.664 (3.39), 7.669 (3.15).

Пример 243

(+/-)-5-({[2-(азепан-1-ил)-6-бром-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-метилфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



(+/-)-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метилфенил)валериановая кислота (рацемат, 500 мг, 86% чистоты, 0.88 ммоль, Пример 234A) и азепан (3.0 мл, 2.2 ммоль) перемешивали 2 ч при 100 °C. После охлаждения до КТ реакционную смесь добавили к 1 M соляной кислоты и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 27). Получили 315 мг (99% чистоты, 64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

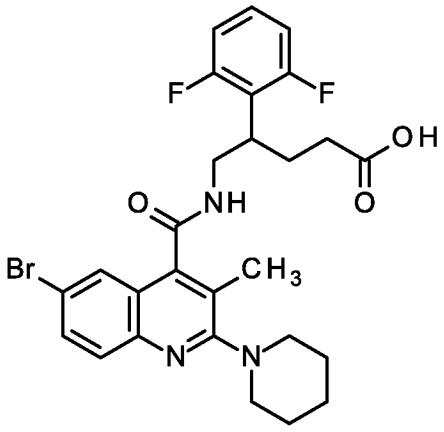
LC-MS (Метод 26): R_t = 0.87 мин; MS (ESIpos): m/z = 552/554 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 1.262 (0.44), 1.622 (0.65), 1.629 (1.23), 1.637 (1.69), 1.652 (2.55), 1.657 (3.68), 1.665 (4.74), 1.674 (4.04), 1.680 (2.70), 1.812

(3.00), 1.898 (0.58), 1.908 (0.52), 1.924 (0.51), 1.931 (0.58), 1.942 (0.65), 1.965 (0.57), 2.111 (0.66), 2.125 (0.74), 2.144 (0.71), 2.160 (0.48), 2.177 (0.48), 2.194 (16.00), 2.207 (0.84), 2.230 (2.25), 2.248 (3.63), 2.266 (1.71), 2.357 (15.85), 2.390 (2.68), 2.626 (1.58), 3.005 (1.99), 3.020 (1.81), 3.034 (1.87), 3.369 (0.52), 3.385 (0.72), 3.398 (0.58), 3.406 (0.49), 3.486 (4.69), 3.501 (5.26), 3.515 (4.60), 3.551 (0.41), 3.648 (0.50), 3.661 (0.57), 3.670 (0.49), 3.682 (1.07), 3.696 (0.67), 3.704 (0.61), 3.717 (0.56), 3.907 (0.61), 3.923 (1.16), 3.940 (1.00), 3.957 (0.93), 3.973 (0.47), 5.949 (0.63), 5.963 (1.10), 5.977 (0.62), 7.096 (0.45), 7.102 (0.49), 7.116 (1.30), 7.122 (1.17), 7.129 (1.28), 7.136 (1.72), 7.148 (2.58), 7.165 (0.88), 7.185 (0.51), 7.192 (0.68), 7.197 (0.67), 7.205 (2.43), 7.208 (2.22), 7.215 (2.91), 7.219 (3.74), 7.222 (3.61), 7.234 (0.49), 7.519 (0.65), 7.523 (0.61), 7.541 (3.29), 7.546 (3.86), 7.553 (5.15), 7.574 (0.96), 7.608 (0.42), 7.616 (3.08), 7.620 (2.89).

Пример 244

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



Исходя из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (рацемат, 55 мг, 89.2 мкмоль, Пример 250A) осуществляли взаимодействие с TFA и очистку продукта, как описано для 5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 225). Получили 44 мг (100% чистоты, 88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 560/562 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.65), -0.008 (5.92), 0.008 (5.82), 0.146 (0.65), 1.607 (3.47), 1.671 (6.81), 1.873 (0.73), 1.888 (0.94), 1.905 (1.25), 2.051 (1.10), 2.065 (1.33), 2.082 (1.41), 2.101 (1.80), 2.116 (7.07), 2.135 (16.00), 2.327 (0.73), 2.669 (0.89), 3.133 (9.00), 3.489 (1.25), 3.677 (0.84), 3.695 (1.88), 3.710 (3.03), 3.724 (2.17), 7.057 (3.63), 7.079 (6.66), 7.102 (4.28), 7.322 (0.57), 7.340 (1.41), 7.359 (2.04), 7.378 (1.31), 7.396 (0.55), 7.468 (0.63), 7.623 (2.35), 7.645 (9.74), 7.656 (6.19), 7.661 (5.74), 7.678 (1.46), 7.683 (1.59), 8.798 (1.62), 8.813 (3.26), 8.827 (1.67), 12.078 (4.36).

Пример 245

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

трет-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноат (энантиомер *1,* 85 мг, 138 мкмоль, Пример 251A) растворили в дихлорметане (1.8 мл). При КТ добавили TFA (1.0 мл, 14 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 1 ч при КТ. Летучие компоненты удалили на ротационном выпарном аппарате. Остаток растворили в небольшом количестве DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 31). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Получили 64 мг (99% чистоты, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +40.8°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 560/562 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.63), 0.008 (3.76), 0.146 (0.46), 0.839 (0.69), 1.234 (0.67), 1.607 (3.61), 1.671 (6.99), 1.903 (1.28), 2.051 (1.15), 2.064 (1.45), 2.081 (1.45), 2.116 (7.35), 2.135 (16.00), 2.327 (1.49), 2.366 (0.97), 2.670 (1.49), 2.710 (0.92), 3.133 (9.28), 3.162 (1.97), 3.175 (1.74), 3.496 (1.22), 3.677 (0.82), 3.695 (1.89), 3.710 (3.13), 3.725 (2.14), 7.057 (3.84), 7.079 (7.06), 7.102 (4.58), 7.341 (1.47), 7.359 (2.10), 7.378 (1.36), 7.477 (0.67), 7.623 (2.54), 7.645 (10.62), 7.656 (6.64), 7.661 (6.07), 7.678 (1.72), 7.683 (1.72), 8.798 (1.66), 8.813 (3.38), 8.827 (1.76), 12.080 (2.94).

Пример 246

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

Исходя из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноата (энантиомер *2*, 63 мг, 102 мкмоль, Пример 252A) осуществляли взаимодейсткие и обработку продукта, как описано для *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноата (энантиомер *1*, Пример 245). Получили 48 мг (100% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

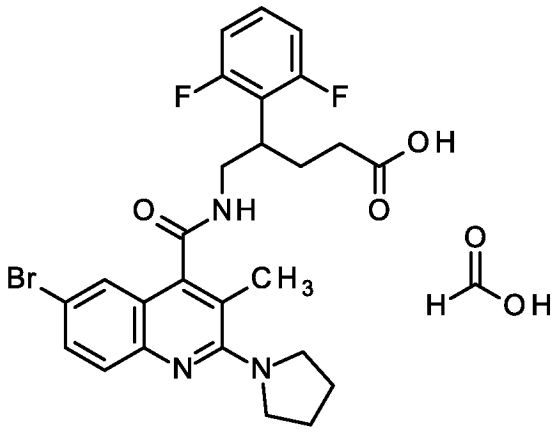
$[\alpha]_D^{20}$ = -46.7°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 560/562 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.52), -0.008 (3.81), 0.008 (3.85), 0.146 (0.46), 1.606 (3.56), 1.671 (7.01), 1.902 (1.29), 2.050 (1.14), 2.063 (1.35), 2.081 (1.41), 2.115 (7.45), 2.135 (16.00), 2.327 (1.39), 2.366 (0.73), 2.669 (1.60), 2.710 (0.92), 3.133 (9.32), 3.493 (1.29), 3.676 (0.87), 3.694 (1.89), 3.710 (3.14), 3.724 (2.23), 7.057 (3.85), 7.079 (7.03), 7.101 (4.51), 7.340 (1.48), 7.359 (2.10), 7.379 (1.37), 7.396 (0.60), 7.470 (0.67), 7.623 (2.50), 7.645 (10.42), 7.656 (6.45), 7.661 (6.01), 7.678 (1.50), 7.683 (1.64), 8.798 (1.69), 8.813 (3.39), 8.828 (1.75), 12.083 (2.29).

Пример 247

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановая кислота-гидроформиат *(рацемат)*



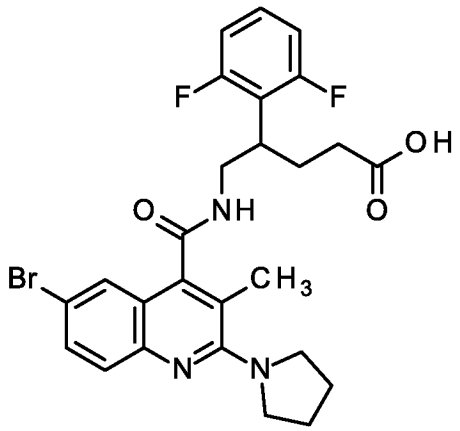
Исходя из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноата (рацемат, 56 мг, 92.9 мкмоль, Пример 253A) осуществляли взаимодейсткие и обработку продукта, как описано для 5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 225). Получили 20 мг (100% чистоты, 36% теор. вых.) указанного в заголовке соединения (содержащуюся муравьиную кислоту получили из метода ВЭЖХ).

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.39 мин; MS (ESIpos): m/z = 546/548 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.79), 0.008 (16.00), 0.146 (1.79), 1.872 (13.83), 2.061 (1.98), 2.079 (2.02), 2.114 (8.78), 2.129 (7.73), 2.163 (9.28), 2.328 (2.17), 2.670 (2.10), 3.566 (8.93), 3.680 (2.52), 3.695 (3.53), 3.709 (2.80), 7.050 (5.01), 7.072 (9.09), 7.095 (5.79), 7.354 (2.87), 7.372 (2.14), 7.466 (7.03), 7.488 (11.61), 7.547 (6.21), 7.553 (5.86), 7.570 (3.77), 7.575 (3.61), 8.137 (14.49), 8.750 (2.29), 8.765 (4.50), 8.779 (2.29), 12.103 (0.50).

Пример 248

5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*



Исходя из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноата (энантиомер *1*, 54 мг, 89.6 мкмоль, Пример 254A) осуществляли взаимодейсткие и обработку продукта, как описано для (+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 245). Получили 20 мг (96% чистоты, 39% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.39 мин; MS (ESIpos): m/z = 546/548 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.41), 0.146 (1.22), 1.141 (5.31), 1.235 (3.97), 1.356 (1.09), 1.872 (13.06), 2.086 (16.00), 2.115 (9.79), 2.130 (8.19), 2.165 (8.58), 2.328 (3.90), 2.366 (2.69), 2.669 (4.54), 2.710 (3.14), 3.564 (8.13), 3.694 (3.65), 4.538 (0.83), 7.051 (4.99), 7.073 (8.96), 7.095 (5.44), 7.354 (3.14), 7.466 (6.53), 7.489 (10.50), 7.548 (5.63), 7.553 (5.31), 7.570 (3.39), 7.575 (3.14), 7.838 (0.96), 8.133 (5.63), 8.750 (2.43), 8.765 (4.10), 12.071 (1.73).

Пример 249

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

Исходя из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноата (энантиомер *2*, 47 мг, 78.0 мкмоль, Пример 255A) осуществляли взаимодейсткие и обработку продукта, как описано для (+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 245). Получили 33 мг (96% чистоты, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

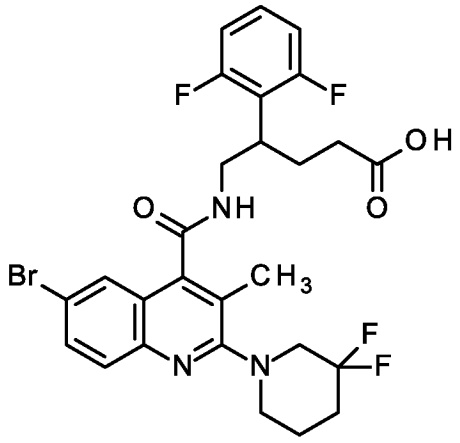
$[\alpha]_D^{20}$ = -41.1°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.39 мин; MS (ESIpos): m/z = 546/548 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.73), 0.146 (1.64), 1.147 (0.95), 1.872 (16.00), 2.114 (10.29), 2.129 (9.25), 2.162 (10.64), 2.327 (5.88), 2.366 (2.34), 2.669 (5.71), 2.710 (2.51), 3.565 (9.95), 3.693 (3.98), 7.050 (5.79), 7.072 (10.81), 7.095 (6.40), 7.351 (3.11), 7.466 (8.13), 7.488 (13.15), 7.547 (6.83), 7.553 (6.66), 7.575 (4.15), 8.134 (10.90), 8.763 (4.84), 12.069 (1.38).

Пример 250

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



Исходя из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноата (рацемат, 55 мг, 84.3 мкмоль, Пример 256A) осуществляли взаимодейсткие и обработку продукта, как описано для 5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 255). Получили 48 мг (100% чистоты, 95% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 596/598 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.57), -0.008 (4.89), 0.146 (0.61), 1.234 (0.46), 1.890 (4.70), 2.064 (2.82), 2.082 (3.71), 2.101 (3.95), 2.118 (8.92), 2.134 (9.20), 2.155 (16.00), 2.327 (0.69), 2.670 (0.74), 3.165 (5.06), 3.448 (3.31), 3.477 (6.93), 3.505 (4.20), 3.686 (0.95), 3.704 (2.05), 3.719 (3.23), 3.733 (2.39), 7.059 (4.20), 7.081 (7.65), 7.104 (4.95), 7.324 (0.61), 7.343 (1.58), 7.361 (2.22), 7.379 (1.43), 7.398 (0.58), 7.511 (0.64), 7.674 (2.48), 7.696 (11.37), 7.705 (7.37), 7.710 (6.84), 7.728 (1.50), 7.732 (1.69), 8.814 (1.90), 8.828 (3.82), 8.842 (1.95), 12.091 (1.33).

Пример 251

(+)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

Исходя из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноата (энантиомер *1*, 82 мг, 126 мкмоль, Пример 257A) осуществляли взаимодейсткие с TFA, как описано для (+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 245). Очистку продукта осуществляли

посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 19). Получили 48 мг (98% чистоты, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +44.1°, 589 нм, c = 0.48 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 596/598 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.59), 0.146 (0.64), 1.889 (4.78), 2.081 (3.71), 2.100 (3.95), 2.118 (8.73), 2.133 (9.08), 2.154 (16.00), 2.365 (0.46), 2.709 (0.55), 3.162 (10.75), 3.174 (9.58), 3.446 (3.22), 3.476 (6.83), 3.504 (4.20), 3.703 (2.08), 3.719 (3.25), 4.063 (0.59), 4.075 (1.40), 4.087 (1.37), 7.058 (3.98), 7.080 (7.57), 7.103 (4.68), 7.342 (1.63), 7.360 (2.24), 7.377 (1.44), 7.501 (0.70), 7.673 (2.24), 7.695 (10.13), 7.705 (6.46), 7.731 (1.48), 8.812 (1.86), 8.827 (3.59), 8.841 (1.87), 12.083 (1.83).

Пример 252

(-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

Исходя из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)пентаноата (энантиомер *2*, 73 мг, 112 мкмоль, Пример 258A) осуществляли взаимодейсткие с TFA, как описано для (+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 245). Очистку продукта осуществляли посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 19). Получили 40 мг (98% чистоты, 59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

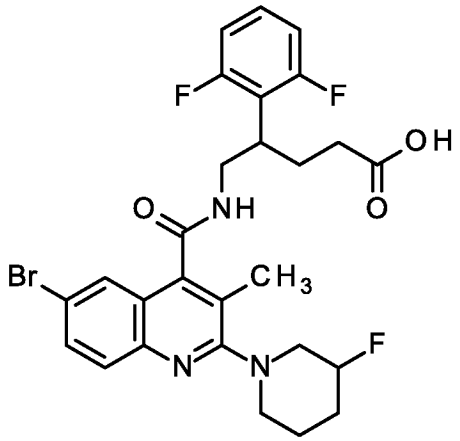
$[\alpha]_D^{20}$ = -38.2°, 589 нм, c = 0.37 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.06 мин; MS (ESIpos): m/z = 596/598 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.890 (4.67), 2.065 (2.78), 2.082 (3.62), 2.101 (3.76), 2.119 (8.55), 2.135 (9.19), 2.155 (16.00), 2.327 (0.66), 2.670 (0.70), 2.710 (0.43), 3.162 (9.09), 3.175 (8.05), 3.447 (3.23), 3.476 (6.83), 3.504 (4.13), 3.687 (0.97), 3.703 (2.09), 3.719 (3.30), 3.734 (2.38), 4.062 (0.43), 4.075 (1.22), 4.088 (1.19), 4.102 (0.40), 7.059 (4.21), 7.081 (7.74), 7.104 (4.91), 7.323 (0.64), 7.342 (1.64), 7.361 (2.27), 7.378 (1.46), 7.398 (0.56), 7.511 (0.67), 7.674 (2.44), 7.696 (11.21), 7.705 (6.99), 7.710 (6.16), 7.728 (1.40), 7.732 (1.46), 8.812 (1.93), 8.827 (3.80), 8.841 (1.89), 12.081 (4.01).

Пример 253

5-[({6-бром-2-(3-фторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,6-дифторфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



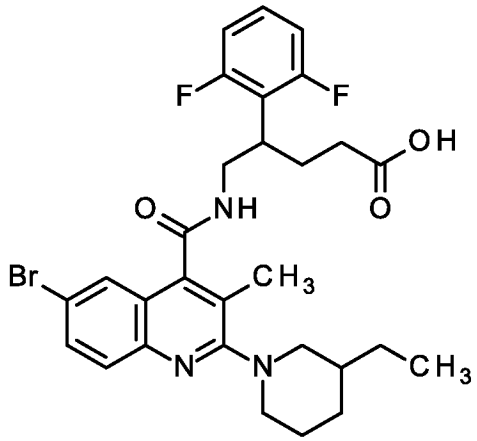
Исходя из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-(3-фторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,6-дифторфенил)пентаноата (56 мг, 88 мкмоль, Пример 259A) осуществляли взаимодейсткие и обработку продукта, как описано для 5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 255). Получили 44 мг (100% чистоты, 88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 578/580 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.03), -0.008 (8.38), 0.008 (8.14), 0.146 (0.93), 1.644 (1.51), 1.806 (1.39), 1.902 (3.86), 2.051 (1.37), 2.064 (1.63), 2.082 (1.68), 2.116 (7.76), 2.132 (8.29), 2.150 (16.00), 2.328 (1.27), 2.670 (1.27), 3.094 (1.82), 3.169 (1.75), 3.379 (1.96), 3.405 (1.08), 3.437 (1.77), 3.470 (1.84), 3.714 (2.97), 4.817 (1.29), 4.937 (1.20), 7.057 (4.38), 7.080 (7.98), 7.102 (5.17), 7.341 (1.68), 7.359 (2.32), 7.377 (1.49), 7.491 (0.77), 7.648 (2.80), 7.670 (11.98), 7.680 (7.57), 7.684 (7.16), 7.702 (1.77), 7.707 (1.80), 8.807 (1.82), 8.822 (3.74), 8.836 (1.96), 12.087 (1.51).

Пример 254

5-[({6-бром-2-(3-этилпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,6-дифторфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



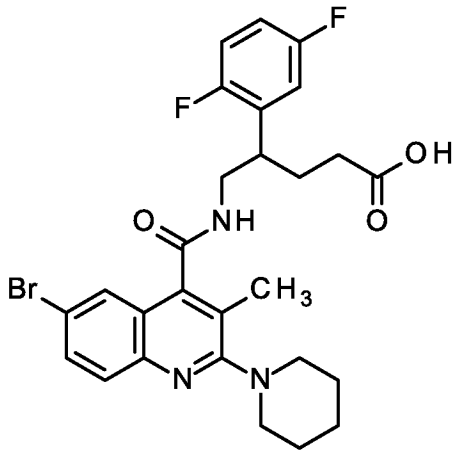
Исходя из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-(3-этилпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,6-дифторфенил)пентаноата (смесь *диастереоизомеров*, 55 мг, 85.3 мкмоль, Пример 260A) осуществляли взаимодействие и обработку продукта, как описано для 5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 255). Получили 48 мг (100% чистоты, 96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.37 мин; MS (ESIpos): m/z = 588/590 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.62), -0.008 (5.31), 0.008 (4.88), 0.146 (0.62), 0.892 (5.28), 0.909 (12.18), 0.911 (12.13), 0.928 (6.42), 1.035 (0.46), 1.065 (1.21), 1.086 (1.24), 1.116 (0.56), 1.240 (1.12), 1.257 (2.48), 1.275 (3.28), 1.293 (2.31), 1.398 (0.50), 1.563 (1.35), 1.603 (1.26), 1.632 (1.09), 1.747 (1.69), 1.780 (1.17), 1.854 (1.61), 1.887 (2.01), 2.030 (0.44), 2.049 (1.06), 2.063 (1.30), 2.081 (1.38), 2.100 (1.76), 2.118 (8.16), 2.132 (16.00), 2.150 (2.62), 2.327 (0.62), 2.396 (0.74), 2.423 (1.15), 2.451 (0.74), 2.670 (0.71), 2.710 (0.96), 2.738 (1.43), 2.768 (0.80), 3.493 (3.67), 3.515 (2.99), 3.679 (0.74), 3.696 (1.61), 3.712 (2.60), 3.726 (1.88), 7.053 (3.55), 7.075 (6.48), 7.097 (4.26), 7.319 (0.53), 7.338 (1.33), 7.357 (1.92), 7.376 (1.26), 7.394 (0.56), 7.473 (0.53), 7.625 (1.61), 7.647 (9.98), 7.654 (6.34), 7.658 (5.28), 7.676 (0.99), 7.680 (1.02), 8.790 (1.48), 8.805 (2.94), 8.819 (1.52), 12.082 (1.72).

Пример 255

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



Исходя из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноата (рацемат, 56 мг, 90.8 мкмоль, Пример 261A) осуществляли взаимодейсткие с TFA (время реакции 45 мин) и очистку продукта, как описано для 5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 255). Получили 49 мг (100% чистоты, 96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 560/562 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.88), 0.146 (0.88), 1.371 (0.59), 1.605 (4.49), 1.670 (8.78), 1.805 (1.66), 2.003 (1.56), 2.015 (2.05), 2.035 (1.95), 2.054 (2.24), 2.090 (5.07), 2.117 (16.00), 2.327 (1.76), 2.366 (0.54), 2.669 (1.95), 3.132 (11.56), 3.612 (1.46), 3.631 (2.10), 3.645 (3.02), 3.695 (1.76), 7.127 (2.54), 7.204 (2.05), 7.215 (2.24), 7.227 (3.32), 7.239 (3.32), 7.250 (1.61), 7.262 (1.46), 7.300 (3.12), 7.436 (1.02), 7.622 (2.54), 7.644 (12.63), 7.653 (8.44), 7.658 (7.66), 7.680 (1.76), 8.723 (2.15), 8.738 (3.90), 8.752 (2.10), 12.064 (1.46).

Пример 256

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

Исходя из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноата (энантиомер *1*, 81 мг, 131 мкмоль, Пример 262A) осуществляли взаимодейсткие с TFA, как описано для (+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 245). Очистку продукта осуществляли посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Получили 40 мг (98% чистоты, 59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -28.8°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 560/562 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.04), 0.146 (0.87), 1.606 (4.57), 1.670 (8.65), 1.807 (1.78), 2.003 (1.72), 2.016 (2.23), 2.035 (2.23), 2.055 (2.53), 2.063 (2.20), 2.090 (5.31), 2.117 (16.00), 2.137 (3.69), 2.327 (1.78), 2.366 (1.04), 2.669 (1.65), 2.710 (0.81), 3.132 (11.40), 3.162 (5.70), 3.175 (5.54), 3.612 (1.49), 3.631 (2.07), 3.646 (2.98), 3.659 (1.68), 3.694 (1.65), 4.062 (0.52), 4.075 (1.49), 4.088 (1.43), 4.100 (0.49), 7.127 (2.49), 7.147 (1.68), 7.204 (2.23), 7.216 (2.36), 7.227 (3.47), 7.239 (3.43), 7.250 (1.65), 7.262 (1.59), 7.278 (1.78), 7.287 (2.11), 7.293 (2.17), 7.301 (3.01), 7.316 (2.11), 7.324 (1.68), 7.422 (0.94), 7.622 (2.66), 7.644 (12.70), 7.653 (7.90), 7.658 (7.13), 7.675 (1.46), 7.680 (1.68), 8.724 (2.17), 8.739 (3.92), 8.753 (2.14), 12.061 (2.36).

Пример 257

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

Исходя из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноата (энантиомер *2*, 90 мг, 146 мкмоль, Пример 263A) осуществляли взаимодейсткие с TFA, как описано для (+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 245). Очистку продукта осуществляли посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Получили 69 мг (97% чистоты, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

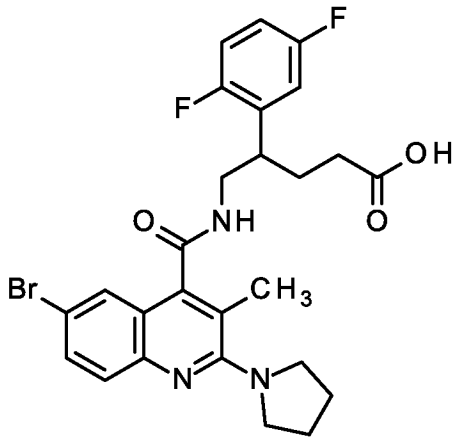
$[\alpha]_D^{20}$ = +34.2°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 560/562 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.51), -0.008 (4.19), 0.008 (4.29), 0.146 (0.51), 1.605 (4.49), 1.670 (8.69), 1.750 (0.60), 1.773 (1.12), 1.785 (1.50), 1.808 (1.80), 1.984 (0.65), 2.003 (1.58), 2.016 (2.12), 2.035 (2.10), 2.055 (2.37), 2.063 (2.03), 2.091 (5.24), 2.117 (16.00), 2.137 (3.73), 2.157 (1.03), 2.327 (0.70), 2.366 (0.41), 2.670 (0.81), 2.710 (0.49), 3.132 (11.49), 3.162 (9.35), 3.175 (9.18), 3.195 (0.52), 3.599 (0.84), 3.612 (1.50), 3.632 (2.10), 3.645 (3.04), 3.659 (1.77), 3.675 (1.35), 3.694 (1.74), 3.712 (1.47), 4.062 (0.93), 4.075 (2.52), 4.088 (2.42), 4.101 (0.85), 7.105 (1.19), 7.127 (2.47), 7.136 (2.01), 7.147 (1.69), 7.204 (2.06), 7.215 (2.25), 7.227 (3.34), 7.239 (3.26), 7.250 (1.60), 7.262 (1.46), 7.278 (1.77), 7.286 (2.06), 7.292 (2.15), 7.301 (3.04), 7.310 (2.10), 7.316 (2.07), 7.324 (1.68), 7.422 (0.90), 7.622 (2.45), 7.644 (12.19), 7.653 (7.77), 7.657 (6.84), 7.675 (1.47), 7.680 (1.60), 8.724 (2.17), 8.739 (3.97), 8.753 (2.14), 12.060 (2.50).

Пример 258

(+/-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



Исходя из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноата (рацемат, 55 мг, 91.3 мкмоль, Пример 264A) осуществляли взаимодейсткие и обработку продукта, как описано для 5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 255). Получили 29 мг (100% чистоты, 58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.41 мин; MS (ESIpos): m/z = 546/548 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.78), -0.008 (5.94), 0.008 (6.57), 0.146 (0.78), 1.235 (0.57), 1.750 (0.63), 1.773 (1.30), 1.786 (1.77), 1.806 (2.19), 1.830 (1.93), 1.871 (16.00), 1.981 (0.83), 2.001 (1.98), 2.013 (2.61), 2.033 (2.81), 2.052 (3.07), 2.060 (2.66), 2.088 (5.37), 2.102 (7.09), 2.118 (8.44), 2.138 (9.07), 2.323 (0.99), 2.327 (1.25), 2.332 (0.94), 2.665 (0.99), 2.670 (1.30), 2.674 (1.04), 2.710 (0.42), 3.566 (11.15), 3.597 (3.80), 3.617 (3.28), 3.631 (4.12), 3.644 (2.35), 3.688 (2.08), 7.099 (1.41), 7.120 (2.87), 7.140 (2.03), 7.196 (2.92), 7.208 (3.07), 7.219 (4.53), 7.231 (4.59), 7.242 (2.40), 7.254 (2.24), 7.271 (2.55), 7.279 (2.92), 7.285 (3.13), 7.294 (4.22), 7.303 (3.02), 7.309 (3.02), 7.317 (2.61), 7.465 (8.55), 7.488 (14.59), 7.544 (7.35), 7.549 (6.98), 7.566 (4.33), 7.571 (4.27), 8.133 (1.98), 8.678 (2.76), 8.693 (4.95), 8.707 (2.76), 12.057 (2.24).

Пример 259

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

Исходя из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноата (энантиомер *1*, 80 мг, 133 мкмоль, Пример 265A) осуществляли взаимодейсткие и обработку продукта, как описано для (+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 245). Получили 59 мг (100% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +30.2°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.42 мин; MS (ESIpos): m/z = 546/548 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.42), -0.008 (10.42), 0.008 (9.95), 0.146 (1.26), 1.148 (0.74), 1.806 (2.42), 1.871 (16.00), 2.001 (2.11), 2.013 (2.68), 2.033 (2.95), 2.052 (3.21), 2.060 (2.74), 2.088 (5.53), 2.101 (7.47), 2.118 (8.79), 2.137 (9.00), 2.327 (3.63), 2.332 (2.74), 2.366 (1.95), 2.669 (4.11), 2.710 (2.11), 3.169 (0.74), 3.566 (10.89), 3.617 (3.47), 3.631 (4.32), 3.645 (2.58), 3.685 (2.26), 7.119 (2.95), 7.196 (2.95), 7.207 (3.16), 7.219 (4.68), 7.231 (4.74), 7.242 (2.58), 7.254 (2.37), 7.271 (2.63), 7.285 (3.16), 7.294 (4.32), 7.303 (3.21), 7.317 (2.74), 7.466 (5.63), 7.488 (9.68), 7.544 (5.95), 7.550 (5.58), 7.567 (3.53), 7.572 (3.58), 7.834 (0.42), 8.133 (2.00), 8.679 (2.74), 8.693 (4.84), 8.707 (2.74), 12.057 (2.84), 12.732 (0.58).

Пример 260

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

Исходя из *трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноата (энантиомер *2,* 83 мг, 138 мкмоль, Пример 266A) осуществляли взаимодейсткие и обработку продукта, как описано для (+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 245). Получили 56 мг (100% чистоты, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

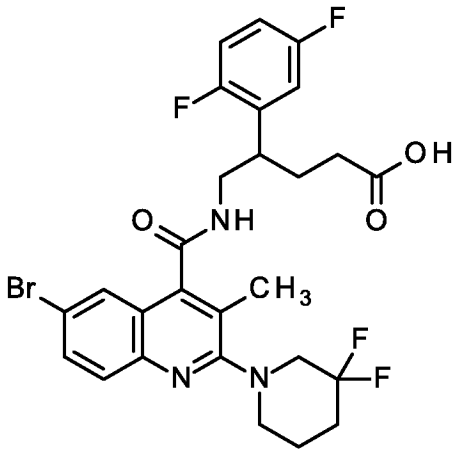
$[\alpha]_D^{20}$ = -28.6°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.42 мин; MS (ESIpos): m/z = 546/548 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.11), -0.008 (8.91), 0.008 (10.55), 0.146 (1.15), 1.147 (0.53), 1.806 (2.44), 1.871 (16.00), 2.001 (1.99), 2.013 (2.61), 2.033 (2.75), 2.052 (3.10), 2.088 (5.50), 2.102 (7.31), 2.118 (8.60), 2.138 (9.00), 2.327 (2.75), 2.366 (1.60), 2.669 (3.01), 2.710 (1.68), 3.207 (0.58), 3.565 (11.21), 3.617 (3.28), 3.631 (4.08), 3.644 (2.30), 3.686 (2.13), 7.120 (3.01), 7.196 (2.75), 7.208 (3.06), 7.219 (4.43), 7.231 (4.43), 7.242 (2.26), 7.254 (2.26), 7.271 (2.57), 7.285 (3.19), 7.294 (4.21), 7.303 (3.06), 7.317 (2.48), 7.465 (7.40), 7.487 (12.59), 7.544 (6.47), 7.549 (6.12), 7.566 (3.81), 7.571 (3.77), 8.132 (0.49), 8.678 (2.84), 8.693 (4.92), 8.707 (2.57), 12.055 (6.43).

Пример 261

(+/-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)валериановая кислота *(рацемат)*



Исходя из (+/-)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноата (рацемат, 55 мг, 84.3 мкмоль, Пример 267A) осуществляли взаимодейсткие с TFA (время реакции 40 мин) и очистку продукта, как описано для 5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 255). Получили 47 мг (100% чистоты, 93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 596/598 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.53), -0.008 (4.53), 0.008 (4.37), 0.146 (0.53), 1.372 (1.58), 1.788 (1.68), 1.811 (1.95), 1.881 (5.11), 2.004 (1.84), 2.017 (2.37), 2.037 (2.95), 2.056 (4.21), 2.063 (3.89), 2.092 (8.63), 2.106 (8.47), 2.119 (10.53), 2.136 (15.47), 2.327 (1.53), 2.366 (0.42), 2.670 (1.63), 2.710 (0.53), 3.163 (6.42), 3.446 (4.05), 3.475 (7.63), 3.504 (3.84), 3.622 (1.68), 3.641 (2.42), 3.655 (3.42), 3.670 (2.00), 3.701 (1.79), 7.107 (1.21), 7.128 (2.79), 7.138 (2.26), 7.149 (1.95), 7.206 (2.53), 7.217 (2.74), 7.229 (4.11), 7.241 (4.16), 7.252 (2.00), 7.264 (1.84), 7.285 (2.05), 7.292 (2.42), 7.298 (2.58), 7.307 (3.58), 7.316 (2.42), 7.322 (2.47), 7.330 (2.16), 7.469 (0.89), 7.673 (2.89), 7.695 (16.00), 7.702 (10.95), 7.707 (9.63), 7.724 (1.95), 7.729 (2.11), 8.739 (2.53), 8.754 (4.79), 8.768 (2.58), 12.069 (1.58).

Пример 262

(-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*

Исходя из *трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноата (энантиомер *1*, 55 мг, 84.3 мкмоль, Пример 268A) осуществляли взаимодейсткие с TFA, как описано для (+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 245). Очистку продукта осуществляли посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Получили 23 мг (98% чистоты, 35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -30,7°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 596/598 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.99), -0.008 (12.44), 0.146 (0.96), 1.812 (2.13), 1.882 (5.42), 2.005 (2.03), 2.017 (2.55), 2.037 (3.26), 2.057 (4.72), 2.093 (9.47), 2.109 (9.62), 2.119 (11.50), 2.136 (16.00), 2.327 (1.24), 2.366 (0.72), 2.669 (1.46), 2.710 (0.82), 3.162 (13.03), 3.175 (11.43), 3.446 (4.30), 3.475 (7.79), 3.504 (3.88), 3.540 (0.67), 3.622 (1.83), 3.641 (2.65), 3.656 (3.59), 3.669 (2.28), 3.702 (2.08), 4.075 (1.63), 4.088 (1.58), 7.128 (2.97), 7.149 (2.05), 7.206 (2.52), 7.217 (2.72), 7.229 (4.06), 7.241 (4.03), 7.252 (2.05), 7.264 (1.85), 7.285 (2.23), 7.298 (2.74), 7.307 (3.66), 7.316 (2.60), 7.322 (2.57), 7.330 (2.08), 7.474 (1.04), 7.673 (2.99), 7.695 (15.06), 7.702 (10.51), 7.707 (9.15), 7.725 (1.76), 7.729 (1.98), 8.739 (2.72), 8.753 (4.77), 8.768 (2.62), 12.065 (1.78).

Пример 263

(+)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

Исходя из *трет*-бутил-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,5-дифторфенил)пентаноата (энантиомер *2*, 71 мг, 95% чистоты, 103 мкмоль, Пример 269A) осуществляли взаимодейсткие с TFA, как описано для (+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 245).

Очистку продукта осуществляли посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 20). Получили 28 мг (99% чистоты, 45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

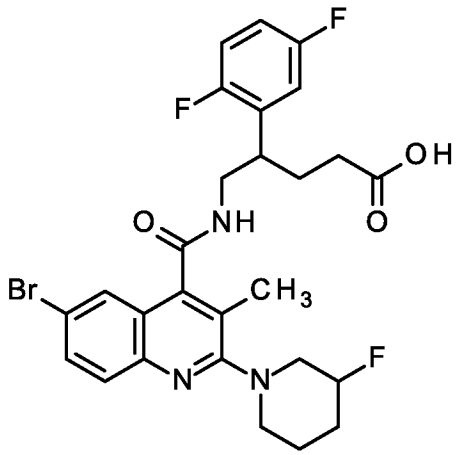
$[\alpha]_D^{20}$ = +34,0°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.06 мин; MS (ESIpos): m/z = 596/598 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.62), 0.146 (0.69), 1.371 (0.58), 1.754 (0.65), 1.790 (1.79), 1.810 (2.06), 1.881 (5.45), 2.004 (1.92), 2.017 (2.47), 2.038 (3.17), 2.056 (4.63), 2.092 (9.35), 2.108 (9.58), 2.119 (11.35), 2.136 (16.00), 2.327 (0.91), 2.366 (0.44), 2.669 (1.00), 2.709 (0.49), 3.163 (7.70), 3.447 (4.16), 3.475 (7.62), 3.504 (3.78), 3.622 (1.83), 3.642 (2.58), 3.655 (3.47), 3.669 (2.14), 3.703 (1.99), 7.128 (2.87), 7.148 (1.86), 7.206 (2.42), 7.217 (2.60), 7.229 (3.79), 7.240 (3.68), 7.252 (1.83), 7.263 (1.66), 7.285 (2.14), 7.298 (2.63), 7.307 (3.52), 7.316 (2.47), 7.329 (1.86), 7.467 (0.96), 7.673 (2.87), 7.695 (14.19), 7.702 (9.23), 7.706 (8.04), 7.729 (1.64), 8.739 (2.76), 8.753 (4.69), 8.767 (2.46), 12.063 (1.15).

Пример 264

5-[({6-бром-2-(3-фторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)валериановая кислота *(смесь диастереоизомеров)*



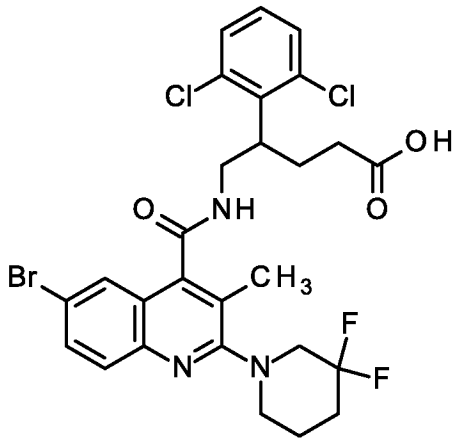
Исходя из *трет*-бутил-5-[({6-бром-2-(3-фторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)пентаноата (смесь *диастереоизомеров*, 55 мг, 86.7 мкмоль, Пример 270A) осуществляли взаимодейсткие и обработку продукта, как описано для 5-[({6-бром-2-[3-этилпиперидин-1-ил]-3-метилхинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2,5-дифторфенил)валериановой кислоты (Пример 255). Получили 43 мг (100% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 578/580 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.90), -0.008 (10.95), 0.008 (6.96), 0.017 (0.58), 0.146 (0.90), 1.643 (2.02), 1.806 (3.83), 1.899 (3.35), 1.948 (2.02), 1.983 (1.70), 2.003 (2.29), 2.016 (2.55), 2.035 (2.60), 2.055 (2.82), 2.063 (2.39), 2.091 (6.01), 2.105 (7.44), 2.128 (14.41), 2.327 (1.54), 2.523 (3.88), 2.665 (1.38), 2.670 (1.70), 2.711 (0.43), 3.094 (2.29), 3.153 (2.39), 3.170 (2.34), 3.369 (3.99), 3.401 (1.75), 3.434 (2.29), 3.460 (1.54), 3.540 (0.64), 3.618 (1.59), 3.636 (2.34), 3.650 (3.08), 3.700 (1.97), 4.817 (1.70), 4.935 (1.70), 7.127 (2.92), 7.147 (1.97), 7.204 (2.76), 7.216 (2.92), 7.227 (4.36), 7.239 (4.25), 7.251 (2.07), 7.262 (1.91), 7.281 (2.23), 7.289 (2.60), 7.295 (2.71), 7.304 (3.72), 7.313 (2.66), 7.319 (2.50), 7.327 (2.13), 7.450 (1.06), 7.647 (3.40), 7.669 (16.00), 7.676 (10.95), 7.681 (9.51), 7.699 (1.97), 7.704 (2.13), 8.732 (2.71), 8.747 (4.73), 8.761 (2.50), 12.068 (2.29).

Пример 265

(-)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дихлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*



Смесь из (+/-)-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2,6-дихлорфенил)валериановой кислоты (рацемат, 401 мг, 72% чистоты, 5 мкмоль, Пример 246A), 3,3-дифторпиперидин-гидрохлорида (580 мг, 3.68 ммоль), и DIPEA (1.5 мл, 8.8 ммоль) в NMP (1.9 мл) перемешивали четыре дня при 120 °C. После охлаждения до КТ реакционную смесь добавили к 1 М соляной кислоты и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали. Исходный продукт очистили с помощью колоночной хроматографии (Isolera, LiChroprep RP-18, растворитель: вода/ацетонитрил, градиент:

20-100% ацетонитрила). Фракцию продукта (238 мг) растворили в дихлорметане/метаноле (1:1, 5 мл) и посредством препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе разделили на энатиомеры [колонка: Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; поток: 50 мл/мин; детектирование: UV 254 нм; ввод проб: 1.0 мл; элюент: 70% гексана + 0.1 об.% трифторуксусной кислоты / 30% изопропанола, изократический]. Объединенные целевые фракции соответственно сконцентрировали, и соответствующий остаток лиофилизировали.

Получили указанное в заголовке целевое соединение (52 мг, 98% чистоты, ее-значение >99 %) в виде ранее элюируемого энантиомера.

$[\alpha]_D^{20}$ = -10.2°, 589 нм, c = 0.50 г/100 мл, хлороформ

LC-MS (Метод 25): R_t = 1.37 мин; MS (ESIpos): m/z = 628/630/632 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 0.888 (0.45), 0.894 (0.47), 1.215 (0.47), 1.226 (1.52), 1.241 (1.34), 1.263 (2.42), 1.286 (1.77), 1.304 (0.89), 1.379 (4.12), 1.395 (4.07), 1.999 (2.53), 2.115 (1.08), 2.152 (2.73), 2.163 (3.07), 2.180 (2.45), 2.244 (0.69), 2.310 (16.00), 2.331 (2.78), 2.436 (0.45), 2.451 (0.79), 2.476 (0.98), 2.485 (0.84), 2.493 (0.84), 2.503 (1.20), 3.048 (0.51), 3.538 (2.47), 3.709 (1.54), 3.737 (2.47), 3.761 (1.32), 3.848 (0.43), 4.055 (0.46), 4.071 (0.96), 4.086 (1.16), 4.101 (1.99), 4.112 (1.96), 4.231 (0.65), 4.247 (0.86), 4.260 (1.13), 4.273 (0.87), 6.758 (1.37), 7.152 (2.35), 7.172 (5.73), 7.192 (3.52), 7.225 (0.51), 7.242 (0.74), 7.302 (0.56), 7.321 (3.36), 7.324 (3.85), 7.341 (3.30), 7.344 (3.50), 7.352 (0.95), 7.364 (4.49), 7.367 (3.81), 7.385 (3.43), 7.388 (2.99), 7.761 (2.77), 7.768 (3.04), 7.790 (2.66), 7.859 (2.44), 7.881 (1.58), 8.350 (0.78).

Пример 266

(+)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2,6-дихлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

При описанном в Примере 265 разделении энантиомеров получили 50 мг (95% чистоты, ее-значение 98%) указанного в заголовке соединения в виде позже элюируемого энантиомера.

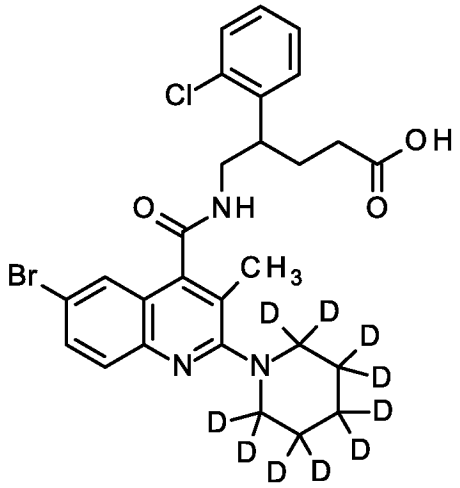
$[\alpha]_D^{20}$ = +14.8°, 589 нм, c = 0.50 г/100 мл, хлороформ.

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 0.861 (0.55), 0.876 (0.59), 0.888 (0.89), 0.894 (0.86), 0.901 (0.64), 0.913 (0.48), 1.199 (0.55), 1.215 (0.70), 1.227 (1.84), 1.242 (1.70), 1.263 (4.61), 1.379 (3.69), 1.395 (3.79), 2.005 (2.59), 2.164 (2.71), 2.179 (2.35),

2.315 (16.00), 2.342 (2.09), 2.478 (1.02), 2.507 (1.24), 3.540 (2.34), 3.736 (2.05), 4.079 (1.03), 4.115 (2.36), 4.228 (0.74), 4.242 (0.88), 4.256 (1.23), 4.268 (0.91), 6.702 (1.37), 7.154 (2.59), 7.174 (6.12), 7.194 (3.69), 7.322 (3.68), 7.326 (4.24), 7.343 (3.18), 7.345 (3.19), 7.367 (4.49), 7.370 (3.96), 7.386 (3.70), 7.390 (3.25), 7.529 (0.51), 7.767 (3.80), 7.791 (3.05), 7.863 (2.27), 7.884 (1.87), 7.947 (0.79).

Пример 267

(+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*



К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (262 мг, 419 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 278A) в дихлорметане (3.2 мл) добавили TFA (711 мкл, 9.23 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 187 мг (100% чистоты, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +13.3°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.15 мин; MS (ESIpos): m/z = 568/570 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.021 (0.35), 1.232 (0.75), 1.540 (0.53), 1.613 (0.41), 1.792 (0.63), 1.800 (0.99), 1.818 (2.03), 1.835 (2.41), 1.853 (1.25), 1.873 (0.28), 2.024 (0.57), 2.036 (1.20), 2.041 (1.40), 2.052 (5.86), 2.074 (4.33), 2.081 (4.40), 2.097 (4.07), 2.127 (15.83), 2.154 (2.03), 2.196 (0.35), 2.363 (0.20), 2.636 (0.22), 3.078

(0.18), 3.086 (0.20), 3.593 (2.03), 3.674 (3.19), 7.258 (1.99), 7.261 (2.01), 7.274 (4.38), 7.288 (3.00), 7.291 (2.84), 7.359 (2.69), 7.374 (4.82), 7.388 (2.54), 7.443 (8.16), 7.446 (7.64), 7.459 (7.24), 7.462 (6.59), 7.480 (6.24), 7.482 (6.15), 7.496 (4.97), 7.623 (4.16), 7.640 (16.00), 7.650 (10.72), 7.654 (9.32), 7.667 (2.58), 7.671 (2.69), 8.710 (2.72), 8.721 (5.30), 8.733 (2.56), 12.042 (0.39).

Пример 268

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (244 мг, 391 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 279A) в дихлорметане (3.0 мл) добавили TFA (662 мкл, 8.59 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 180 мг (100% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

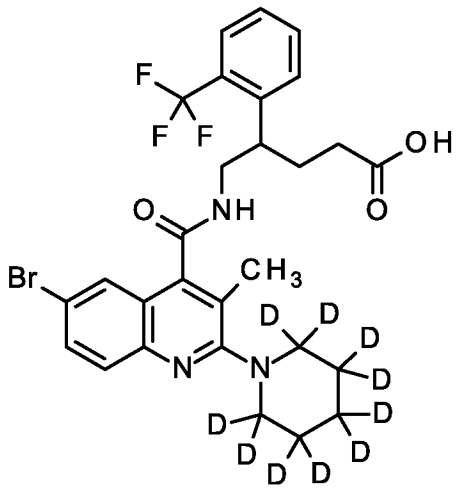
$[\alpha]_D^{20}$ = -11.1°, 589 нм, c = 0.40 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.17 мин; MS (ESIpos): m/z = 568/570 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.538 (0.58), 1.611 (0.46), 1.799 (1.21), 1.814 (2.79), 1.828 (3.08), 1.843 (1.64), 2.028 (0.83), 2.043 (1.96), 2.053 (7.45), 2.071 (6.42), 2.076 (5.14), 2.087 (2.91), 2.092 (2.98), 2.099 (3.62), 2.125 (13.11), 2.131 (11.82), 2.148 (3.42), 2.195 (0.42), 2.386 (0.17), 2.613 (0.16), 3.074 (0.19), 3.081 (0.19), 3.592 (2.59), 3.673 (3.20), 7.263 (2.39), 7.276 (5.09), 7.288 (3.29), 7.363 (3.08), 7.376 (5.48), 7.388 (2.98), 7.448 (9.82), 7.461 (8.60), 7.488 (6.94), 7.500 (5.71), 7.626 (5.57), 7.641 (16.00), 7.654 (9.27), 7.656 (8.85), 7.668 (3.13), 7.671 (3.26), 8.734 (3.59), 8.744 (7.01), 8.753 (3.50), 12.078 (1.77).

Пример 269

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*



К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (231 мг, 352 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 280A) в дихлорметане (2.7 мл) добавили TFA (596 мкл, 7.74 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 166 мг (100% чистоты, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -19.1°, 589 нм, c = 0.31 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.18 мин; MS (ESIpos): m/z = 602/604 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.005 (0.22), 1.229 (0.23), 1.546 (0.54), 1.620 (0.59), 1.876 (0.59), 1.885 (0.81), 1.892 (1.34), 1.900 (1.97), 1.907 (1.66), 1.915 (1.99), 1.923 (1.82), 1.939 (1.08), 1.953 (1.49), 1.962 (1.01), 1.969 (1.61), 1.980 (2.72), 1.989 (1.82), 1.996 (2.72), 2.005 (2.10), 2.047 (2.24), 2.058 (3.02), 2.063 (2.06), 2.074 (3.61), 2.078 (1.32), 2.085 (1.93), 2.101 (1.97), 2.116 (1.74), 2.125 (2.27), 2.139 (3.57), 2.162 (6.96), 2.191 (1.27), 2.388 (0.17), 2.616 (0.17), 3.096 (0.32), 3.633 (1.56), 3.707 (1.54), 7.471 (2.48), 7.484 (4.85), 7.497 (2.90), 7.639 (4.67), 7.654 (16.00), 7.662 (9.66), 7.666 (8.77), 7.677 (2.62), 7.680 (2.72), 7.698 (2.13), 7.711 (5.07), 7.724 (4.34), 7.729 (7.06), 7.741 (10.81), 7.753 (3.07), 8.793 (3.05), 8.803 (6.14), 8.813 (3.01), 12.085 (0.33).

Пример 270

(+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (204 мг, 310 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 281A) в дихлорметане (2.4 мл) добавили TFA (525 мкл, 6.82 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 157 мг (100% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

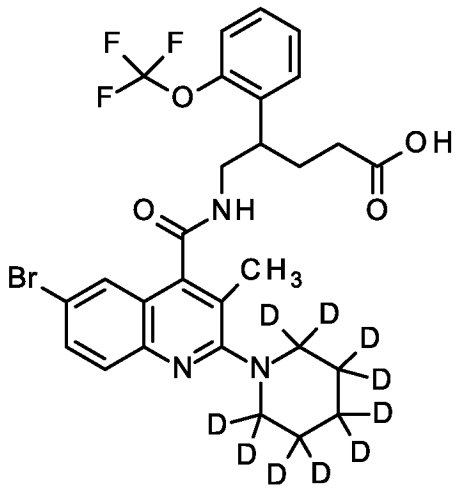
$[\alpha]_D^{20}$ = +19.1°, 589 нм, c = 0.45 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.23 мин; MS (ESIpos): m/z = 602/604 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.546 (0.56), 1.620 (0.64), 1.877 (0.74), 1.892 (1.70), 1.900 (2.53), 1.907 (2.16), 1.915 (2.60), 1.923 (2.32), 1.939 (1.35), 1.954 (1.73), 1.963 (1.23), 1.970 (1.91), 1.981 (3.42), 1.990 (2.23), 1.997 (3.23), 2.006 (2.55), 2.048 (2.67), 2.059 (3.62), 2.074 (4.25), 2.086 (2.28), 2.101 (2.44), 2.117 (2.22), 2.126 (3.06), 2.162 (9.18), 2.387 (0.23), 2.614 (0.20), 3.096 (0.31), 3.632 (2.08), 3.705 (2.06), 7.472 (3.23), 7.484 (6.23), 7.497 (3.72), 7.638 (4.69), 7.653 (16.00), 7.663 (10.11), 7.679 (2.87), 7.698 (2.74), 7.711 (6.46), 7.729 (8.95), 7.742 (13.87), 7.753 (3.91), 8.792 (3.69), 8.802 (7.25), 8.812 (3.62), 12.063 (7.55).

Пример 271

(+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*



К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (181 мг, 268 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 282A) в дихлорметане (2.1 мл) добавили TFA (460 мкл, 5.90 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 140 мг (100% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +19.7°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 618/620 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.231 (0.17), 1.543 (0.59), 1.615 (0.66), 1.788 (0.36), 1.799 (0.68), 1.812 (2.24), 1.819 (2.71), 1.826 (2.26), 1.834 (3.75), 1.849 (2.42), 1.867 (0.57), 2.031 (0.65), 2.048 (1.50), 2.057 (4.09), 2.077 (16.00), 2.098 (4.42), 2.105 (3.31), 2.111 (3.54), 2.135 (6.56), 2.219 (0.49), 2.388 (0.21), 2.616 (0.21), 3.089 (0.29), 3.393 (2.89), 3.403 (2.82), 3.599 (1.13), 3.609 (1.93), 3.620 (3.25), 3.631 (3.89), 3.641 (2.48), 3.664 (2.81), 3.674 (2.40), 7.282 (0.18), 7.352 (4.12), 7.364 (6.45), 7.394 (2.55), 7.408 (8.73), 7.414 (8.57), 7.421 (8.95), 7.433 (2.43), 7.559 (5.83), 7.569 (4.84), 7.573 (4.73), 7.634 (5.43), 7.649 (15.94), 7.661 (9.19), 7.664 (9.30), 7.679 (3.24), 8.756 (3.78), 8.765 (7.15), 8.775 (3.68), 12.083 (13.49).

Пример 272

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (215 мг, 320 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 283A) в дихлорметане (2.5 мл) добавили TFA (540 мкл, 7.03 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 166 мг (100% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

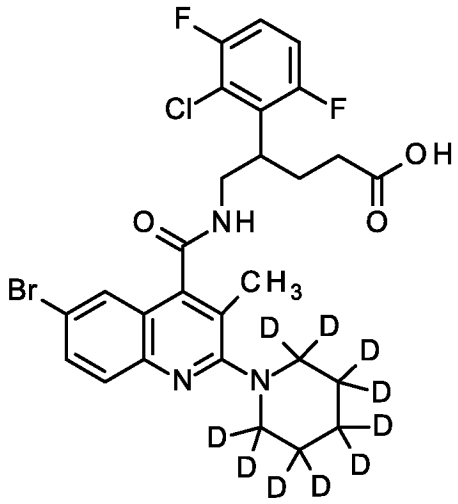
$[\alpha]_D^{20}$ = -17.5°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.23 мин; MS (ESIpos): m/z = 618/620 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.005 (0.31), 1.230 (0.24), 1.543 (0.56), 1.615 (0.58), 1.786 (0.29), 1.799 (0.52), 1.811 (1.78), 1.819 (2.11), 1.826 (1.75), 1.833 (2.88), 1.849 (2.02), 1.866 (0.46), 2.030 (0.51), 2.035 (0.44), 2.047 (1.22), 2.056 (3.38), 2.075 (11.92), 2.078 (11.58), 2.082 (10.29), 2.097 (3.39), 2.105 (2.47), 2.110 (2.68), 2.135 (4.84), 2.219 (0.43), 2.387 (0.17), 2.615 (0.17), 3.089 (0.30), 3.392 (2.55), 3.402 (2.34), 3.598 (0.88), 3.608 (1.48), 3.620 (2.50), 3.630 (2.95), 3.641 (1.87), 3.652 (1.45), 3.663 (2.07), 3.674 (1.76), 7.351 (3.20), 7.361 (4.27), 7.364 (5.30), 7.394 (2.04), 7.403 (5.07), 7.408 (6.93), 7.414 (7.35), 7.420 (7.47), 7.423 (5.23), 7.433 (1.99), 7.558 (4.77), 7.569 (3.85), 7.573 (3.74), 7.634 (5.48), 7.649 (16.00), 7.661 (8.72), 7.664 (8.01), 7.676 (2.81), 7.679 (2.85), 8.756 (3.09), 8.765 (5.88), 8.775 (3.00), 12.090 (0.88).

Пример 273

(+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*



К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (241 мг, 400 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 48A) в NMP (1.6 мл) добавили пиперидин-*D*11 (120 мкл, 1.20 ммоль), и смесь перемешивали 20 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (100 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 80 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 32). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили непосредственно (без выделения соответствующего трет-бутилового эфира) указанное в заголовке соединение. Получили 32 мг (100% чистоты, 13% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +37.3°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 604/606 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.022 (0.32), 0.070 (0.18), 1.095 (0.19), 1.106 (0.18), 1.228 (1.01), 1.312 (0.88), 1.343 (0.85), 1.353 (0.90), 1.377 (0.85), 1.402 (0.51), 1.539 (0.67), 1.612 (0.55), 1.950 (1.96), 2.069 (4.94), 2.084 (5.40), 2.135 (16.00), 2.388 (0.38), 2.616 (0.42), 2.694 (0.48), 3.084 (0.84), 3.394 (4.23), 3.714 (4.00), 7.293 (3.51), 7.299 (3.54), 7.309 (2.55), 7.413 (3.39), 7.632 (6.05), 7.646 (14.75), 7.661 (9.57), 7.665 (8.43), 7.676 (3.85), 7.679 (3.58), 8.842 (4.13).

Пример 274

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_{10}$)пиперидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (241 мг, 400 мкмоль, энантиомер *2*, Пример 49A) в NMP (1.6 мл) добавили пиперидин-*D*11 (120 мкл, 1.20 ммоль), и смесь перемешивали 20 ч при 110 °C. После охлаждения до КТ смесь смешали с водой (100 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (соответственно 80 мл). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали, и остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 32). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили непосредственно (без выделения соответствующего трет-бутилового эфира) указанное в заголовке соединение. Получили 42 мг (100% чистоты, 17% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

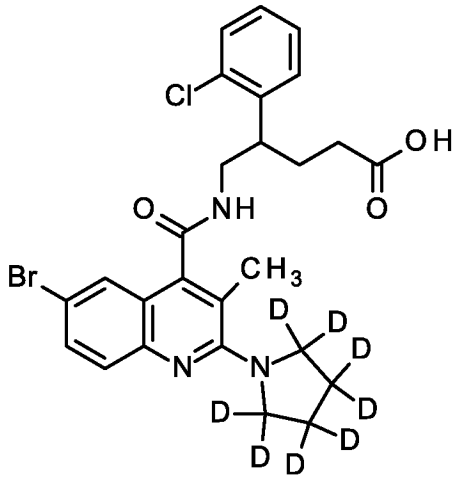
$[\alpha]_D^{20}$ = -29.2°, 589 нм, c = 0.33 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 2.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 604/606 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.022 (0.18), 0.072 (0.21), 1.228 (1.00), 1.343 (0.66), 1.354 (0.71), 1.361 (0.75), 1.402 (0.20), 1.540 (0.68), 1.613 (0.55), 1.954 (1.87), 2.071 (4.75), 2.088 (5.11), 2.135 (16.00), 2.388 (0.30), 2.616 (0.35), 2.695 (0.50), 3.085 (0.78), 3.394 (3.81), 7.294 (3.41), 7.300 (3.44), 7.310 (2.45), 7.413 (3.29), 7.632 (6.00), 7.647 (14.77), 7.662 (9.74), 7.665 (8.27), 7.677 (3.79), 7.680 (3.41), 8.842 (4.09).

Пример 275

(+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*



К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (232 мг, 380 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 284A) в дихлорметане (2.9 мл) добавили TFA (645 мкл, 8.37 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 170 мг (100% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +12.8°, 589 нм, c = 0.38 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.42 мин; MS (ESIpos): m/z = 552/554 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.232 (0.37), 1.792 (0.70), 1.800 (1.02), 1.818 (2.38), 1.835 (2.71), 1.853 (1.37), 2.022 (0.70), 2.032 (1.39), 2.041 (1.72), 2.049 (5.62), 2.070 (4.67), 2.072 (4.71), 2.076 (5.09), 2.093 (4.12), 2.117 (2.81), 2.134 (4.96), 2.155 (9.05), 2.237 (0.36), 2.284 (0.43), 2.362 (0.18), 2.636 (0.18), 3.587 (2.38), 3.654 (2.45), 7.254 (2.02), 7.269 (4.23), 7.283 (2.85), 7.355 (2.96), 7.370 (5.05), 7.384 (2.96), 7.436 (8.59), 7.439 (8.21), 7.452 (7.33), 7.455 (6.80), 7.468 (10.62), 7.475 (6.17), 7.477 (6.21), 7.486 (16.00), 7.490 (5.16), 7.543 (7.85), 7.548 (7.12), 7.561 (4.96), 7.566 (4.68), 8.663 (2.87), 8.674 (5.45), 8.686 (2.67).

Пример 276

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлорфенил)пентаноата (236 мг, 388 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 285A) в дихлорметане (3.0 мл) добавили TFA (657 мкл, 8.53 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 177 мг (100% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

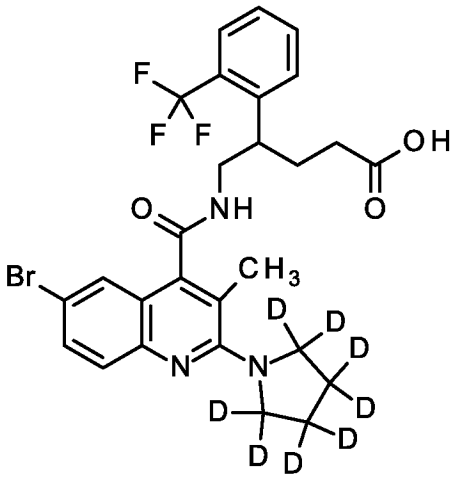
$[\alpha]_D^{20}$ = -11.5°, 589 нм, c = 0.48 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.43 мин; MS (ESIpos): m/z = 552/554 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.800 (1.03), 1.815 (2.52), 1.829 (2.74), 1.845 (1.38), 2.027 (0.69), 2.035 (1.39), 2.051 (6.12), 2.069 (5.24), 2.088 (2.40), 2.099 (2.00), 2.117 (3.32), 2.132 (5.50), 2.148 (5.66), 2.238 (0.37), 2.283 (0.33), 3.585 (2.21), 3.651 (2.02), 7.258 (1.88), 7.270 (3.56), 7.282 (2.45), 7.360 (2.37), 7.372 (3.84), 7.384 (2.29), 7.441 (8.20), 7.455 (7.11), 7.469 (8.21), 7.484 (16.00), 7.495 (4.67), 7.548 (5.71), 7.551 (5.48), 7.562 (4.01), 7.565 (3.91), 8.686 (3.02), 8.695 (5.74), 8.704 (2.88), 12.077 (1.33).

Пример 277

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*



К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (200 мг,

311 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 286A) в дихлорметане (2.4 мл) добавили TFA (528 мкл, 6.85 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 151 мг (100% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -18.0°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.51 мин; MS (ESIpos): m/z = 586/588 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.829 (0.40), 1.874 (0.82), 1.883 (1.18), 1.890 (1.90), 1.898 (2.80), 1.905 (2.37), 1.913 (2.80), 1.920 (2.63), 1.937 (1.64), 1.946 (2.11), 1.955 (1.34), 1.962 (2.15), 1.972 (3.71), 1.981 (2.35), 1.989 (3.43), 1.997 (2.66), 2.049 (2.83), 2.059 (3.89), 2.075 (4.72), 2.086 (2.77), 2.102 (3.03), 2.113 (2.77), 2.121 (3.45), 2.135 (4.67), 2.145 (4.69), 2.159 (4.40), 2.169 (3.85), 2.178 (3.42), 2.278 (0.75), 2.387 (0.30), 2.615 (0.24), 3.598 (2.01), 3.722 (2.08), 7.247 (0.41), 7.394 (0.44), 7.467 (3.00), 7.480 (14.90), 7.495 (16.00), 7.555 (7.51), 7.558 (7.44), 7.570 (5.29), 7.573 (5.31), 7.696 (2.72), 7.709 (6.63), 7.722 (12.22), 7.736 (13.62), 7.751 (4.23), 8.737 (3.79), 8.746 (7.33), 8.756 (3.77), 12.063 (3.78).

Пример 278

(+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]пентаноата (184 мг, 287 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 287A) в дихлорметане (2.2 мл) добавили TFA (486 мкл, 6.32 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 139 мг (100% чистоты, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

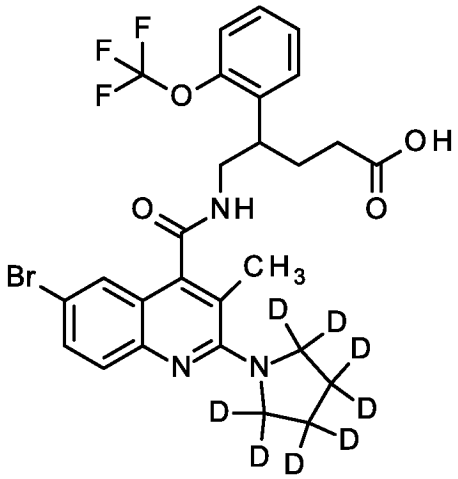
$[\alpha]_D^{20}$ = +19.2°, 589 нм, c = 0.30 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.47 мин; MS (ESIpos): m/z = 586/588 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.005 (0.36), 1.232 (0.17), 1.830 (0.45), 1.876 (0.97), 1.884 (1.37), 1.891 (2.25), 1.899 (3.28), 1.907 (2.78), 1.914 (3.26), 1.922 (3.14), 1.938 (1.95), 1.948 (2.59), 1.957 (1.61), 1.964 (2.69), 1.975 (4.42), 1.983 (2.89), 1.991 (4.33), 1.999 (3.30), 2.050 (3.56), 2.061 (4.90), 2.066 (3.43), 2.077 (6.09), 2.088 (3.47), 2.104 (3.78), 2.114 (3.37), 2.122 (4.01), 2.136 (5.33), 2.147 (5.35), 2.152 (5.03), 2.161 (5.04), 2.170 (4.40), 2.180 (3.85), 2.281 (0.77), 2.387 (0.31), 2.616 (0.25), 3.325 (4.10), 3.601 (2.25), 3.724 (2.31), 7.118 (0.19), 7.247 (0.51), 7.396 (0.52), 7.467 (3.62), 7.483 (11.19), 7.498 (11.31), 7.557 (7.64), 7.561 (7.43), 7.572 (5.45), 7.575 (5.28), 7.696 (3.26), 7.709 (7.80), 7.722 (14.33), 7.737 (16.00), 7.751 (4.94), 8.739 (4.26), 8.748 (8.09), 8.758 (4.19), 12.062 (8.04).

Пример 279

(+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 1)*



К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (221 мг, 335 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 288A) в дихлорметане (2.6 мл) добавили TFA (569 мкл, 7.38 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод

11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 173 мг (100% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = +17.6°, 589 нм, c = 0.44 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.52 мин; MS (ESIpos): m/z = 602/604 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.005 (0.45), 1.232 (0.18), 1.371 (0.16), 1.785 (0.41), 1.797 (0.70), 1.809 (2.46), 1.817 (2.57), 1.824 (2.21), 1.832 (4.22), 1.847 (2.31), 1.863 (0.70), 2.025 (0.79), 2.043 (1.94), 2.052 (4.74), 2.057 (2.57), 2.062 (4.02), 2.070 (16.00), 2.077 (11.82), 2.080 (12.48), 2.095 (4.14), 2.099 (3.35), 2.110 (3.35), 2.128 (2.33), 2.154 (2.44), 2.299 (0.39), 2.387 (0.29), 2.521 (0.34), 2.615 (0.27), 3.388 (2.82), 3.539 (0.29), 3.576 (1.26), 3.586 (1.99), 3.597 (2.89), 3.608 (3.17), 3.618 (1.85), 3.665 (2.28), 3.675 (2.12), 7.279 (0.39), 7.342 (3.44), 7.345 (4.50), 7.355 (5.69), 7.357 (7.09), 7.360 (5.29), 7.389 (2.33), 7.404 (6.74), 7.409 (7.73), 7.417 (7.25), 7.429 (2.39), 7.478 (5.56), 7.492 (7.70), 7.555 (10.48), 7.566 (6.58), 7.570 (8.36), 8.707 (3.14), 8.716 (5.60), 8.726 (3.03), 12.080 (6.24).

Пример 280

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметил)фенил]валериановая кислота *(энантиомер 2)*

К раствору из (-)-*трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-[2-(трифторметокси)фенил]пентаноата (188 мг, 286 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 289A) в дихлорметане (2.2 мл) добавили TFA (484 мкл, 6.28 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 140 мг (100% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -14.4°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

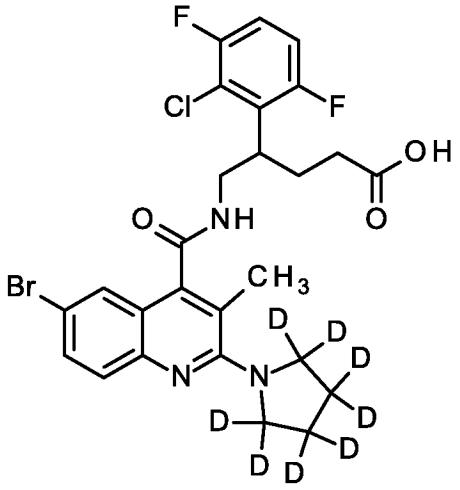
LC-MS (Метод 1): R_t = 1.57 мин; MS (ESIpos): m/z = 602/604 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.786 (0.41), 1.799 (0.79), 1.811 (2.56), 1.819 (2.97), 1.833 (4.47), 1.848 (2.43), 1.865 (0.72), 2.026 (0.76), 2.044 (1.92), 2.053

(4.55), 2.071 (16.00), 2.081 (13.66), 2.096 (4.73), 2.111 (3.63), 2.130 (2.70), 2.156 (2.87), 2.298 (0.47), 2.386 (0.22), 2.614 (0.20), 3.391 (3.10), 3.539 (0.31), 3.577 (1.37), 3.587 (2.26), 3.598 (3.23), 3.609 (3.59), 3.619 (2.09), 3.666 (2.65), 3.676 (2.45), 7.278 (0.44), 7.345 (4.72), 7.357 (7.31), 7.389 (2.62), 7.405 (7.34), 7.409 (8.25), 7.417 (7.84), 7.429 (2.59), 7.477 (8.39), 7.492 (11.72), 7.556 (12.90), 7.570 (9.71), 8.707 (3.63), 8.717 (6.58), 8.726 (3.55), 12.080 (13.05).

Пример 281

(+)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*



Метод А:

К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (38 мг, 59 мкмоль, эн*антиомер 1*, Пример 290А) в дихлорметане (1.0 мл) добавили TFA (100 мкл, 1.30 ммоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 9 мг (100% чистоты, 25% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.43 мин; MS (ESIpos): m/z = 588/560 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.022 (0.55), 1.232 (1.37), 1.825 (0.38), 1.966 (2.96), 2.072 (4.00), 2.079 (4.99), 2.092 (5.37), 2.105 (8.11), 2.128 (11.23), 2.139

(14.79), 2.151 (15.29), 2.160 (16.00), 2.171 (11.89), 2.341 (0.60), 2.387 (0.49), 2.616 (0.55), 3.440 (0.93), 3.536 (0.44), 3.708 (6.36), 7.301 (5.26), 7.415 (4.77), 7.478 (9.92), 7.493 (13.42), 7.560 (10.14), 7.562 (9.70), 7.574 (7.34), 7.577 (7.07), 7.649 (0.55), 8.792 (7.56), 12.132 (4.16).

Метод B:

Как описано ниже в Примере 290A, исходя из (+)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (241 мг, 400 мкмоль, Пример 48A) получили указанное в заголовке соединение в виде фракции 1 непосредственно (без выделения соответствующего трет-бутилового эфира) (34 мг, 100% чистоты, 14% теор. вых.).

$[\alpha]_D^{20}$ = +41.9°, 589 нм, c = 0.32 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.43 мин; MS (ESIpos): m/z = 588/560 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.071 (0.24), 1.085 (0.75), 1.232 (0.38), 1.357 (0.72), 1.368 (0.31), 1.825 (0.35), 1.956 (1.60), 2.081 (4.26), 2.098 (4.30), 2.157 (7.33), 2.338 (0.36), 2.387 (0.36), 2.615 (0.42), 3.703 (3.89), 7.297 (3.26), 7.410 (2.92), 7.473 (11.97), 7.488 (16.00), 7.555 (7.89), 7.559 (7.36), 7.570 (5.57), 7.573 (5.29), 8.792 (4.04).

Пример 282

(-)-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)валериановая кислота *(энантиомер 2)*

Метод A:

К раствору из *трет*-бутил-5-[({6-бром-3-метил-2-[($^2H_8$)пирролидин-1-ил]хинолин-4-ил}карбонил)амино]-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (20 мг, 31 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 291A) в дихлорметане (1.0 мл) добавили TFA (52 мкл, 682 мкмоль), и смесь оставили на 24 ч при КТ. Затем смесь сконцентрировали и несколько раз смешали с дихлорметаном и повторно сконцентрировали. Остаток очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 11). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток лиофилизировали. Получили 7 мг (100% чистоты, 40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.43 мин; MS (ESIpos): m/z = 588/590 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.023 (0.78), 0.841 (0.28), 0.853 (0.58), 0.864 (0.25), 1.232 (2.98), 1.824 (0.24), 1.965 (1.80), 2.078 (2.77), 2.090 (3.00), 2.104 (4.61), 2.126 (5.66), 2.136 (7.73), 2.149 (8.42), 2.158 (9.21), 2.338 (0.40), 2.387 (0.34), 2.426 (0.43), 2.478 (0.57), 2.615 (0.40), 2.655 (0.45), 3.507 (0.69), 3.709 (3.84), 6.739 (0.25), 7.302 (3.16), 7.410 (2.83), 7.474 (11.76), 7.489 (16.00), 7.556 (7.66), 7.560 (7.21), 7.571 (5.50), 7.575 (5.26), 8.791 (4.57), 12.136 (0.40).

Метод B:

Как описано ниже в Примере 291A, исходя из (-)-*трет*-бутил-5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-хлор-3,6-дифторфенил)пентаноата (241 мг, 400 мкмоль, Пример 49A) получили указанное в заголовке соединение в виде фракции 1 непосредственно (без выделения соответствующего трет-бутилового эфира) (55 мг, 100% чистоты, 23% теор. вых.).

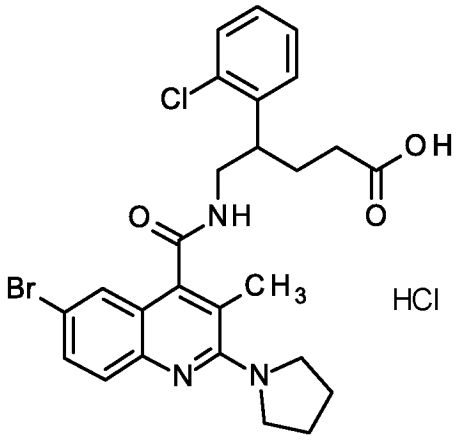
$[\alpha]_D^{20}$ = -35.2°, 589 нм, c = 0.34 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.40 мин; MS (ESIpos): m/z = 588/590 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.071 (0.17), 1.231 (0.19), 1.357 (0.26), 1.825 (0.27), 1.964 (1.63), 2.076 (2.62), 2.099 (4.96), 2.118 (4.75), 2.130 (5.92), 2.153 (8.09), 2.339 (0.43), 2.387 (0.35), 2.615 (0.33), 3.708 (3.65), 7.300 (3.01), 7.414 (2.67), 7.474 (11.71), 7.489 (16.00), 7.556 (7.50), 7.560 (7.17), 7.571 (5.41), 7.574 (5.25), 8.790 (4.30).

Пример 283

(-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота-гидрохлорид *(энантиомер 1)*



Для подготовки исследования три различные партии (-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (энантиомер *1*, всего 1.386 г, 2.54 ммоль, Пример 34), каждую растворили в нескольких миллилитрах метанола, растворы объединили, и большую часть метанола повторно удалили на ротационном выпарном аппарате. Затем остаток растворили в диоксане (14 мл) и при КТ каплями смешали с 4 М раствора хлороводорода в диоксане (3.2 мл, 12.72 ммоль). Смесь оставили на 1 ч при КТ. После этого образовавшееся твердое вещество отфильтровали и высушили в вакууме. Поскольку, согласно LC-MS, из-за метанола, используемого для подготовки исследования, также образовался метиловый эфир, соответствующий указанному в заголовке соединению, остаток сначала очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод 32). Объединенные целевые фракции сконцентрировали, и остаток высушили в вакууме. Остаток (960 мг) затем растворили в диоксане (10 мл) и при КТ медленно смешали с 4 М раствора хлороводорода в диоксане (3.2 мл, 12.72 ммоль), и смесь оставили на 2 ч при КТ. Затем образовавшееся твердое вещество отфильтровали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 603 мг (100% чистоты, 41% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -17.0°, 589 нм, c = 0.42 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.42 мин; MS (ESIpos): m/z = 544/546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.006 (0.51), 1.699 (0.22), 1.797 (0.88), 1.808 (1.38), 1.825 (2.64), 1.842 (2.97), 1.859 (1.76), 1.875 (0.81), 1.971 (16.00), 2.016 (1.20), 2.054 (6.83), 2.075 (5.25), 2.084 (4.69), 2.092 (3.14), 2.099 (3.96), 2.123 (3.41), 2.136 (3.36), 2.155 (1.81), 2.167 (1.04), 2.258 (3.04), 2.457 (0.43), 2.637 (0.27), 3.391 (1.40), 3.567 (9.59), 3.589 (5.02), 3.883 (6.69), 7.192 (0.27), 7.278 (3.55), 7.293 (2.99), 7.374 (3.48), 7.429 (0.87), 7.443 (9.54), 7.445 (8.90), 7.459 (7.85), 7.462 (7.11), 7.492 (5.89), 7.507 (4.80), 7.804 (2.56), 7.821 (2.63), 8.192 (0.78), 8.921 (3.10).

Пример 284

(+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановая кислота-гидрохлорид *(энантиомер 2)*

Метод А:

К раствору из (+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (200 мг, 367 мкмоль, эн*антиомер 2*, Пример 35) в диоксане (2 мл) в аргоне при КТ медленно каплями прибавили 4 М раствора хлороводорода в диоксане (460 мкл, 1.89 ммоль), и смесь перемешивали 16 ч при КТ. Затем образовавшееся твердое вещество отфильтровали и высушили в вакууме. Получили 195 мг (100% чистоты, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

Ионная хроматография (Метод 34): массовая доля хлорида: 9.9 мас.% (1.7 экв.)

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.49 мин; MS (ESIpos): m/z = 544/546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.061 (0.36), -0.007 (1.38), 0.007 (0.75), 1.085 (0.25), 1.368 (1.02), 1.799 (0.66), 1.809 (1.07), 1.827 (2.10), 1.843 (2.36), 1.861 (1.33), 1.877 (0.54), 1.911 (0.37), 1.989 (13.81), 2.055 (5.55), 2.076 (4.32), 2.085 (3.94), 2.093 (2.67), 2.099 (2.82), 2.123 (2.59), 2.136 (2.33), 2.155 (1.09), 2.167 (0.49), 2.256 (2.66), 2.347 (2.35), 2.479 (0.87), 2.639 (0.16), 3.567 (16.00), 3.586 (1.74), 3.950 (5.56), 5.329 (0.39), 7.281 (2.32), 7.373 (2.16), 7.444 (8.14), 7.447 (7.62), 7.460 (6.83), 7.463 (6.17), 7.495 (3.99), 7.510 (3.54), 7.850 (3.33), 7.868 (3.51), 8.371 (2.22), 8.387 (2.08), 8.972 (2.46), 8.984 (4.49), 8.995 (2.33).

Одну часть указанного в заголовке соединения затем лиофилизировали из ацетонитрила/воды и снова анализировали:

Ионная хроматография (Метод 34): массовая доля хлорида: 4.6 мас.% (0.8 экв.)

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.47 мин; MS (ESIpos): m/z = 544/546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.061 (0.46), -0.007 (0.68), 0.007 (0.49), 1.086 (0.47), 1.143 (0.19), 1.368 (1.75), 1.795 (0.91), 1.806 (1.50), 1.824 (2.91), 1.840 (3.33), 1.858 (1.93), 1.874 (0.82), 1.962 (16.00), 2.015 (1.18), 2.053 (7.92), 2.074 (5.96), 2.082 (5.25), 2.091 (3.40), 2.098 (4.54), 2.118 (3.35), 2.123 (3.80), 2.135 (3.95), 2.153 (2.00), 2.165 (1.04), 2.248 (3.53), 2.363 (0.78), 2.637 (0.43), 3.679 (5.00), 3.839 (5.70), 7.277 (4.13), 7.292 (3.05), 7.361 (2.86), 7.375 (4.27), 7.389 (2.53), 7.442 (11.82), 7.445 (10.93), 7.458 (9.93), 7.461 (8.79), 7.491 (6.84), 7.506 (5.46), 7.786 (2.10), 8.063 (0.54), 8.875 (2.69).

Метод B:

К раствору из (+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (3.31 г, 6.08 ммоль, эн*антиомер 2*, Пример 35) в диоксане (33 мл) при КТ медленно каплями прибавили 4 М раствора хлороводорода в диоксане (7.6 мл, 30.37 ммоль), и смесь оставили на 4 ч при КТ. Затем образовавшееся твердое вещество отфильтровали, адсорбировали в воде/ацетонитриле и лиофилизировали при получении первого лиофилизата. Фильтрат оставили на протяжении ночи при КТ, и образовавшийся на протяжении ночи осадок отфильтровали. Полученный осадок объединили с лиофилизатом, описанным выше, и смесь адсорбировали в воде/ацетонитриле и лиофилизировали при получении второго лиофилизата. Получили 3.21 г (100% чистоты, 91% теор. вых., ее-значение 99%) указанного в заголовке соединения.

Ионная хроматография (Метод 34): массовая доля хлорида: 4.8 мас.% (0.9 экв.)

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.47 мин; MS (ESIpos): m/z = 544/546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.005 (0.73), 1.799 (0.90), 1.808 (1.47), 1.823 (3.13), 1.837 (3.31), 1.851 (1.89), 1.865 (0.77), 1.974 (16.00), 2.021 (1.18), 2.045 (3.16), 2.056 (7.95), 2.074 (5.59), 2.081 (4.92), 2.088 (2.71), 2.097 (3.16), 2.119 (3.61), 2.133 (3.29), 2.148 (1.72), 2.159 (0.86), 2.235 (3.75), 2.335 (3.01), 3.389 (0.71), 3.567 (3.96), 3.589 (3.99), 3.897 (5.37), 7.286 (3.18), 7.376 (2.64), 7.448 (10.89), 7.449 (10.57), 7.461 (9.38), 7.463 (8.90), 7.500 (5.06), 7.512 (4.82), 7.824 (2.61), 7.834 (2.66), 8.266 (0.69), 8.970 (3.38).

Метод C:

К раствору из (+)-*трет*-бутил-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (6.50 г, 10.82 ммоль, эн*антиомер 1*, Пример 292A) в диоксане (70 мл) при КТ медленно каплями прибавили 4 М раствора хлороводорода в диоксане (100 мл, 400 ммоль), и смесь перемешивали 6 ч при КТ. Снова каплями добавили 4 М раствора хлороводорода в диоксане (40 мл, 40 ммоль), и смесь перемешивали дополнительные 16 ч при КТ. Так как согласно ВЭЖХ имелось еще 1-2% эдукта, смесь обрабатывали 1 ч с помощью ультразвука. Затем к смеси медленно добавили диизопропиловый эфир (300 мл), и имеющееся твердое вещество отфильтровали и последовательно промыли тремя порциями диизопропилового эфира (соответственно 50 мл) и затем при 60 °C высушили в

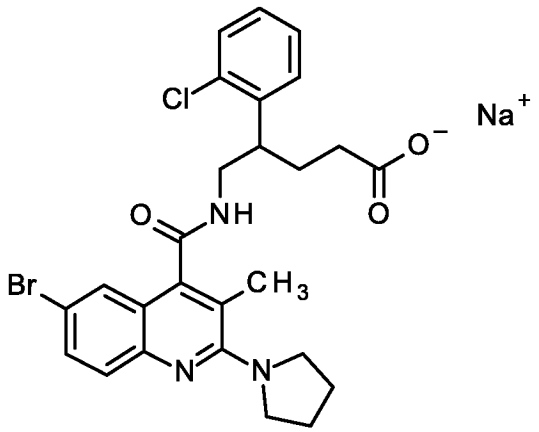
вакууме. Получили 6.18 г (100% чистоты, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.42 мин; MS (ESIpos): m/z = 544/546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (1.43), 0.007 (0.81), 1.030 (1.11), 1.042 (1.11), 1.086 (0.20), 1.368 (1.75), 1.595 (0.60), 1.797 (0.87), 1.808 (1.42), 1.825 (2.76), 1.842 (3.11), 1.859 (1.78), 1.877 (0.74), 1.971 (16.00), 2.016 (1.24), 2.047 (3.15), 2.055 (7.39), 2.076 (5.65), 2.084 (5.03), 2.093 (3.33), 2.099 (4.13), 2.120 (3.19), 2.124 (3.52), 2.136 (3.47), 2.155 (1.73), 2.167 (0.87), 2.251 (3.11), 2.457 (0.39), 2.637 (0.21), 3.567 (3.96), 3.589 (2.60), 3.682 (3.45), 7.278 (3.61), 7.291 (2.86), 7.375 (3.60), 7.443 (10.86), 7.446 (9.79), 7.459 (9.09), 7.462 (7.90), 7.493 (6.15), 7.508 (5.00), 7.821 (2.31), 8.219 (0.58), 8.924 (2.84).

Пример 285

(-)-натрий-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (энантиомер *1)*



К суспензии из (-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]-карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (125 мг, 229 мкмоль, *энантиомер 1*, Пример 34) в воде (10 мл) при КТ добавили 1 М водного раствора гидроксида натрия (229 мкл, 229 мкмоль). Смесь обработали ультразвуком и смешали с ТГФ (2 мл), после чего образовался раствор. Через 1 ч перемешивания при КТ смесь сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 110 мг (98% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

Ионная хроматография (Метод 34): массовая доля натрия: 3.5 мас.% (0.9 экв.)

$[\alpha]_D^{20}$ = -10.6°, 589 нм, c = 0.36 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.45 мин; MS (ESIpos): m/z = 544/546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.355 (2.06), 1.695 (1.15), 1.707 (2.06), 1.729 (4.57), 1.738 (3.79), 1.753 (5.65), 1.768 (3.60), 1.782 (2.15), 1.807 (3.30), 1.833 (4.04), 1.872 (16.00), 1.916 (2.99), 1.933 (3.03), 2.178 (13.86), 2.256 (0.54), 2.267 (0.63), 2.710 (0.42), 3.465 (2.14), 3.480 (3.21), 3.497 (2.73), 3.514 (1.48), 3.572 (12.27), 3.618 (3.97), 7.215 (2.22), 7.233 (5.04), 7.251 (3.56), 7.325 (2.98), 7.343 (5.56), 7.361 (3.60), 7.407 (8.57), 7.426 (8.75), 7.438 (4.80), 7.462 (6.70), 7.484 (11.36), 7.536 (6.50), 7.541 (5.90), 7.558 (3.81), 7.564 (3.51), 9.051 (2.89).

Пример 286

(+)-натрий-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (энантиомер *2)*

К суспензии из (+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]-карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (125 мг, 229 мкмоль, *энантиомер 2*, Пример 35) в воде (10 мл) при КТ добавили 1 М водного раствора гидроксида натрия (229 мкл, 229 мкмоль). Смесь обработали ультразвуком и смешали с ТГФ (2 мл), после чего образовался раствор. Через 1 ч перемешивания при КТ смесь сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 129 мг (100% чистоты, 99% теор. вых., ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения.

Ионная хроматография (Метод 34): массовая доля натрия: 4.7 мас.% (1.2 экв.)

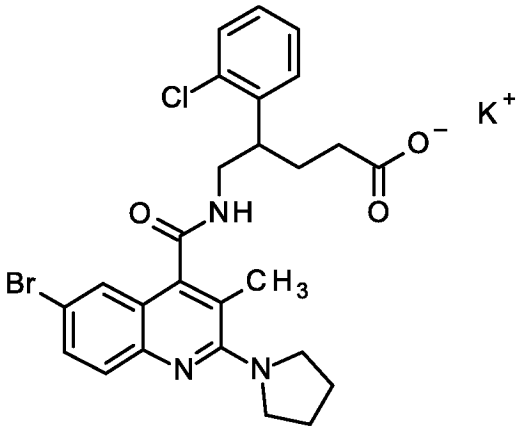
$[\alpha]_D^{20}$ = +11.4°, 589 нм, c = 0.31 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.41 мин; MS (ESIpos): m/z = 544/546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.354 (3.55), 1.366 (1.65), 1.701 (1.24), 1.710 (2.34), 1.731 (5.80), 1.743 (5.24), 1.748 (5.40), 1.758 (4.03), 1.770 (2.04), 1.823 (4.25), 1.832 (3.64), 1.841 (6.72), 1.867 (15.69), 1.907 (3.02), 1.925 (3.71), 1.940 (2.01), 2.163 (6.98), 2.245 (0.69), 2.268 (0.64), 3.489 (4.06), 3.567 (10.12), 3.600 (5.64), 3.611 (4.58), 7.223 (2.64), 7.236 (5.49), 7.248 (3.68), 7.332 (3.31), 7.345 (5.80), 7.357 (3.71), 7.413 (10.88), 7.426 (16.00), 7.439 (6.16), 7.466 (11.09), 7.481 (15.50), 7.542 (7.81), 7.545 (7.58), 7.556 (5.65), 7.560 (5.53), 8.942 (3.81), 8.952 (7.12), 8.961 (3.87).

Пример 287

(-)-калий-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноата (энантиомер *1)*



К суспензии из (-)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]-карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (125 мг, 229 мкмоль, *энантиомер 1*, Пример 34) в воде (10 мл) при КТ добавили 1 М раствора *трет*-бутилата калия в ТГФ (229 мкл, 229 мкмоль). Смесь обработали ультразвуком и смешали с ТГФ (2 мл), после чего образовался раствор. Через 1 ч перемешивания при КТ смесь сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 110 мг (98% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

Ионная хроматография (Метод 34): массовая доля Kalium: 6.9 мас.% (1.0 экв.)

$[\alpha]_D^{20}$ = -11.1°, 589 нм, c = 0.50 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.45 мин; MS (ESIpos): m/z = 544/546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.299 (0.67), 1.612 (0.45), 1.694 (2.98), 1.717 (3.05), 1.730 (2.65), 1.758 (2.16), 1.782 (2.10), 1.794 (1.32), 1.863 (12.88), 1.947 (0.70), 2.184 (16.00), 2.227 (1.36), 2.237 (1.34), 2.709 (0.40), 3.552 (11.72), 3.597 (2.67), 3.617 (2.06), 3.650 (0.84), 7.054 (0.49), 7.137 (0.50), 7.181 (2.23), 7.200 (1.66), 7.223 (0.61), 7.289 (1.71), 7.307 (3.07), 7.325 (1.86), 7.361 (2.90), 7.381 (2.64), 7.403 (4.69), 7.420 (5.12), 7.442 (3.90), 7.482 (2.93), 7.503 (2.19).

Пример 288

(+)-калий-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)пентаноат *(энантиомер 2)*

К суспензии из (+)-5-({[6-бром-3-метил-2-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-ил]-карбонил}амино)-4-(2-хлорфенил)валериановой кислоты (125 мг, 229 мкмоль, *энантиомер 2*, Пример 35) в воде (10 мл) при КТ добавили 1 М раствора *трет*-бутилата калия в ТГФ (229 мкл, 229 мкмоль). Смесь обработали ультразвуком и смешали с ТГФ (2 мл), после чего образовался раствор. Через 1 ч перемешивания при КТ смесь сконцентрировали, и остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 137 мг (100% чистоты, „102%“ теор. вых., ее-значение >99%) указанного в заголовке соединения.

Ионная хроматография (Метод 34): массовая доля Kalium: 5.8 мас.% (0.9 экв.)

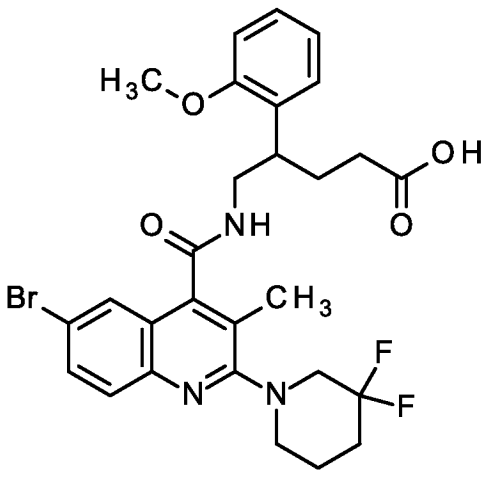
$[\alpha]_D^{20}$ = +11.3°, 589 нм, c = 0.31 г/100 мл, метанол

LC-MS (Метод 1): R_t = 1.41 мин; MS (ESIpos): m/z = 544/546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.109 (1.62), 1.354 (3.30), 1.366 (1.60), 1.683 (1.38), 1.692 (2.50), 1.707 (5.61), 1.712 (5.58), 1.724 (5.74), 1.733 (3.59), 1.748 (1.84), 1.758 (1.21), 1.764 (1.24), 1.781 (4.21), 1.790 (2.78), 1.798 (5.09), 1.808 (3.45), 1.825 (2.13), 1.870 (13.58), 1.916 (2.38), 2.182 (8.32), 2.263 (0.72), 3.438 (2.92), 3.450 (4.06), 3.461 (4.99), 3.472 (4.00), 3.574 (10.43), 7.221 (2.77), 7.233 (5.99), 7.246 (3.94), 7.330 (3.46), 7.342 (6.22), 7.354 (3.92), 7.410 (12.30), 7.417 (8.36), 7.423 (11.97), 7.469 (11.20), 7.483 (16.00), 7.543 (7.97), 7.546 (7.69), 7.557 (5.73), 7.561 (5.54), 9.146 (3.89), 9.155 (7.29), 9.164 (3.93).

Пример 289

(+)-5-({[6-бром-2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метилхинолин-4-ил]карбонил}амино)-4-(2-метоксифенил)валериановая кислота *(энантиомер 1)*



5-{[(6-бром-2-хлор-3-метилхинолин-4-ил)карбонил]амино}-4-(2-метоксифенил)валериановую кислоту (*энантиомер 1*, 200 мг, 85% чистоты, 336 мкмоль, Пример 241A), 3,3-дифторпиперидин-гидрохлорид (312 мг, 1.98 ммоль), и DIPEA (830 мкл, 4.7 ммоль) в NMP (1.0 мл) перемешивали четыре дня при 120 °C. После охлаждения до КТ реакционную смесь добавили к 1 М соляной кислоты и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали. Исходный продукт предварительно очистили с помощью колоночной хроматографии (Isolera, KP-Sil, растворитель: дихлорметан/метанол, градиент: 0-40% метанол) и дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 27). Получили 54 мг (99% чистоты, 27% теор. вых.).

$[\alpha]_D^{20}$ = +6.7°, 589 нм, c = 0.50 г/100 мл, хлороформ.

LC-MS (Метод 26): R_t = 0.80 мин; MS (ESIpos): m/z = 590/592 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ [ppm]: 1.262 (0.43), 1.953 (1.11), 1.965 (0.97), 1.981 (0.52), 2.025 (0.71), 2.038 (0.82), 2.057 (1.02), 2.072 (1.08), 2.087 (0.84), 2.108 (0.48), 2.116 (0.44), 2.136 (0.57), 2.149 (0.66), 2.170 (0.63), 2.191 (1.16), 2.213 (7.96), 2.287 (0.88), 2.301 (1.65), 2.307 (1.08), 2.321 (1.76), 2.340 (0.84), 2.348 (0.58), 3.147 (1.27), 3.432 (1.19), 3.445 (0.50), 3.459 (2.36), 3.488 (1.21), 3.582 (0.42), 3.715 (0.43), 3.744 (16.00), 3.827 (0.57), 3.840 (0.51), 3.850 (0.47), 3.864 (0.42), 3.942 (0.56), 3.957 (0.88), 3.971 (0.57), 3.989 (0.59), 5.786 (0.50), 5.800 (1.00), 5.814 (0.52), 6.853 (1.55), 6.873 (1.58), 6.965 (0.71), 6.967 (0.71), 6.983 (1.56), 6.985 (1.54), 7.001 (0.96), 7.216 (1.85), 7.220 (1.39), 7.224 (0.68), 7.235 (1.67), 7.238 (1.56), 7.259 (0.89), 7.263 (0.94), 7.602 (0.82), 7.607 (0.89), 7.624 (1.77), 7.630 (2.19), 7.649 (0.42), 7.659 (3.62), 7.671 (2.06), 7.676 (1.81), 7.680 (1.92).

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
DMSO	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	пеницилин/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	0,026	29	0,022	57	0,00084
2	0,023	30	0,0087	58	0,00052
3	0,092	31	0,029	59	0,011
4	0,17	32	0,048	60	0,0075
5	0,0094	33	0,032	61	0,00083
6	0,0078	34	0,0072	62	0,11
7	0,0066	35	0,01	63	0,0073
8	0,058	36	0,022	64	0,0098
9	0,29	37	0,022	65	0,11
10	0,036	38	0,11	66	0,012
11	0,025	39	0,024	67	0,0065
12	0,22	40	0,062	68	0,014
13	0,018	41	0,43	69	0,042
14	0,07	42	0,13	70	0,016
15	0,048	43	0,09	71	0,11
16	0,29	44	0,12	72	0,08
17	0,0041	45	0,0047	73	0,048
18	0,08	46	0,0013	74	0,17
19	0,13	47	0,014	75	0,12
20	0,49	48	0,0012	76	0,67
21	0,23	49	0,014	77	0,066
22	0,0066	50	0,003	78	0,0044
23	0,0053	51	0,013	79	0,0078
24	0,0049	52	0,0071	80	0,098
25	0,022	53	0,0057	81	0,18
26	0,021	54	0,85	82	0,0039
27	0,014	55	0,11	83	0,0064
28	0,031	56	0,33	84	0,028

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/л]
85	0,59
86	0,33
87	0,55
88	0,88
89	0,35
90	0,059
91	0,0099
92	0,39
93	0,08
94	0,015
95	0,065
96	0,95
97	0,53
98	0,53
99	0,5
100	0,34
101	0,45
102	0,25
103	0,34
104	0,41
105	0,0054
106	0,004
107	0,005
108	0,36
109	0,86
110	0,024
111	0,0064
112	0,003
113	0,0099
114	0,014

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/л]
115	0,029
116	0,0046
117	0,016
118	0,0085
119	0,014
120	0,011
121	0,0041
122	0,0067
123	0,013
124	0,0028
125	0,0052
126	0,0017
127	0,00079
128	0,0038
129	0,0061
130	0,0026
131	0,0098
132	0,0031
133	0,002
134	0,0049
135	0,003
136	0,0011
137	0,0038
138	0,003
139	0,0015
140	0,0023
141	0,0058
142	0,0043
143	0,0093
144	0,0022

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/л]
145	0,0015
146	0,022
147	0,008
148	0,0045
149	0,013
150	0,022
151	0,0013
152	0,00063
153	0,027
154	0,0034
155	0,003
156	0,0025
157	0,0017
158	0,0016
159	0,0031
160	0,0053
161	0,0014
162	0,042
163	0,011
164	0,08
165	0,0029
166	0,0095
167	0,0037
168	0,09
169	0,0091
170	0,0027
171	0,0094
172	0,041
173	0,0022
174	0,011

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/л]
175	0,16
176	0,0078
177	0,01
178	0,056
179	0,0023
180	0,014
181	0,0066
182	0,0029
183	0,0016
184	0,013
185	0,004
186	0,0086
187	0,024
188	0,0061
189	0,025
190	0,011
191	0,0041
192	0,0056
193	0,00062
194	0,011
195	0,077
196	0,0026
197	0,021
198	0,0037
199	0,0016
200	0,017
201	0,0027
202	0,0017
203	0,011
204	0,0026

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/л]
205	0,00041
206	0,0095
207	0,022
208	0,0014
209	0,007
210	0,00068
211	0,017
212	0,0019
213	0,01
214	0,021
215	0,0039
216	0,0029
217	0,05
218	0,0012
219	0,029
220	0,00076
221	0,0084
222	0,003
223	0,14
224	0,038
225	0,0032
226	0,0018
227	0,057
228	0,0011
229	0,013
230	0,012
231	0,039
232	0,018
233	0,084
234	0,0089

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/л]
235	0,0014
236	0,011
237	0,0043
238	0,044
239	0,0014
240	0,016
241	0,012
242	0,0071
243	0,011
244	0,012
245	0,027
246	0,0031
247	0,055
248	0,12
249	0,0094
250	0,02
251	0,072
252	0,0094
253	0,025
254	0,0028
255	0,02
256	0,0084
257	0,015
258	0,08
259	0,055
260	0,029
261	0,028
262	0,018
263	0,028
264	0,03

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/л]
265	0,013
266	0,037
267	0,0056
268	0,0031
269	0,0028
270	0,0033
271	0,0063
272	0,00085
273	0,03
274	0,00073

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/л]
275	0,015
276	0,0097
277	0,034
278	0,034
279	0,011
280	0,0024
281	0,08
282	0,0019
283	0,0066
284	0,011

Прим. №	FP-рецепторная активность IC_{50} [мкмоль/л]
285	0,0053
286	0,013
287	0,0047
288	0,014
289	0,0024

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 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 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 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 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 особенно 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.

Лечение соединением из примера 284 привело к значительным уменьшениям прогрессии фиброза ($p < 0.01$; двухфакторный статистический анализ ANOVA с помощью апостериорного теста с критериями Даннетта, среднее значение ± SD) во время 2-недельного исследования на мышах с фиброзом печени (см. Таблицу 2).

Таблица 2

	Группа	Сириус красный [% площади печени]
1	здоровая контрольная группа	1,64 ± 0,34
2	контрольная группа, не принимавшая лечение (CCl4)	4,37 ± 0,68

3	Контрольная группа, получавшая лекарственную основу (CCl4 + лекарственная основа)	4,29 ± 0,87
4	Группа, получавшая лечение (CCl4 + 100 мг/кг Примера 284)	3,51 ± 0,65

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 OOM 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. Результаты представлены в Таблицах 3 и 4.

Таблица 3: Экспрессия генов провоспалительного и профибротического маркера на моделях животных, получавших лечение, и не получавших лечение.

Маркер	**SHAM**	**Плацебо**	**Пример 284 30 [мг/кг]**	**Пример 284 60 [мг/кг]**
αSMA	18,71 ± 2,91	100,00 ± 38,62	72,97 ± 39,94	51,72 ± 21,33
Col1α1	5,04 ± 0,83	100,00 ± 26,21	76,70 ± 36,22	38,90 ± 13,11
Col3α1	4,82 ± 0,91	100,00 ± 18,34	103,74 ± 37,60	126,15 ± 46,51
Col4α1	24,66 ± 1,56	100,00 ± 19,04	71,15 ± 20,20	45,97 ± 8,44
CTGF	16,43 ± 14,32	100,00 ± 27,67	105,67 ± 52,33	102,07 ± 26,99
TGF-β	21,68 ± 1,48	100,00 ± 23,90	67,57 ± 32,67	31,79 ± 9,06
KC	1,97 ± 0,31	100,00 ± 24,38	65,02 ± 15,98	50,69 ± 22,02
MCP-1	3,40 ± 0,75	100,00 ± 35,65	93,98 ± 26,32	117,41 ± 38,15
IL-6	0,52 ± 0,17	100,00 ± 141,69	207,04 ± 389,13	494,83 ± 850,76
IL1-β	8,62 ± 1,23	100,00 ± 51,64	81,91 ± 31,93	112,05 ± 71,38
n = 10 животных/группа. Среднее значение ± SD. Значение генной экспрессии группы, получавшей плацебо, установили как 100%, экспрессию других групп рассчитали в в процентном отношении по сравнению с группой, получавшей плацебо.				
αSMA = альфа гладкомышечный актин; Col1α1 = альфа-1-тип-I-коллаген; Col3α1 = альфа-1-тип-III-коллаген; Col4α1 = альфа-1-тип-IV-коллаген; CTGF = фактор роста соединительной ткани; TGF-β = трансформирующий фактор роста-β; KC = кератиноцит хемоаттрактант; MCP-1 = моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1; IL-6 = интерлейкин-6; IL1-β = интерлейкин-1β; SHAM = контрольная группа с видимой операцией				

Таблица 4: Иммуногистологически подтвержденное αSMA окрашивание и гистохимическое окрашивание коллагенов (SR/FG)

Маркер	**SHAM**	**Плацебо**	**Пример 284 30 [мг/кг]**	**Пример 284 60 [мг/кг]**
αSMA положительная площадь [%]	3,63 ± 0,62	29,03 ± 3,90	25,19 ± 3,23	22,28 ± 4,04
SR/FG положительная площадь [%]	16,34 ± 3,64	40,01 ± 4,90	38,74 ± 9,12	34,66 ± 7,59
n = 10 животных/группа. Среднее значение ± SD.				
αSMA = альфа гладкомышечный актин; SR/FG = сириус красный/быстрый зеленый; SHAM = контрольная группа с видимой операцией				

ООМ приводит к повышенной генной экспрессии про-воспалительных и про-фиброзирующих генов (например,: αSMA, коллаген, TGF-b, KC, MCP-1) в обструктивных почках. Лечение веществом привело к зависимому от дозировки уменьшению экспрессии αSMA, Col1α1, Col4α1, TGF-β и KC. На генную экспрессию Col3α1, CTGF, MCP-1, IL-6 и IL1-β лечение не оказало влияния.

гистологическую окрашивания показали повышенное содержание αSMA и коллагена (SR/FG) в ООМ почках по сравнению с SHAM-прооперированными мышами. Лечение 60 [мг/кг] вещества привело к значительному уменьшению αSMA-положительной поверхности. На содержание коллагена обструктивных почек лечение не оказало воздействия.

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 уксусной кислоты) 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. Результаты представлены в Таблице 5.

Таблица 5

Группа	**гидроксипролин [ng/легкое]**
Здоровая контрольная группа	1678 ± 60,49 (n=8)
Контрольная группа, принимавшая двуокись кремния	2631 ± 85,31 (n=12)
двуокись кремния + 10 мг/кг орально, дважды в день, Примера 284	2341 ± 54,99 (n=12)
Двуокись кремния + 30 мг/кг орально, дважды в день, Примера 284	2185 ± 86,79 (n=12)

Прием двуокисью кремния по сравнению с контрольной группой, неполучавшей препарат, привел к значительному повышению гидроксипролина, маркеру накопления коллагена и фиброзу в легких животных, получавших двуокись кремния. Лечения соединением из Примера 35 (10 и 30 мг/кг орально дважды в

день) привело к существенному уменьшению образования гидроксипролина и фиброза в группах, принимавших лечение, по сравнению контрольной группой, принимавшей с двуокисью кремния.

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:

$$50\%\ Paw\ Response\ Threshold\ (g) = \frac{10^{(Xf+k\,Od)}}{10000}$$

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 h
2	Флюпростенол	~ 0,15	20 мкл	10% DMSO в PBS	IPL	день 0, T = 0
	Испытуемое вещество	tbd	5 мЛ/кг	DMSO/PEG400/H2O (10/60/30)	PO	3x, T = –2, 8, 22 h
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 h
4	Флюпростенол	~ 1,5	20 мкл	10% DMSO в PBS	IPL	день 0, T = 0
	Испытуемое вещество	tbd	5 мЛ/кг	DMSO/PEG400/H2O (10/60/30)	PO	3x, T = –2, 8, 22 h

IPL: внутриподошвенное введение; PO: перорально

Для оценивания обезболивающего эффекта FP-антагониста на вызванную флюпростенолом механическую чувствительность, испытуемое вещество принимают за 2 часа до и 8, а также 22 часа после инъекции флюпростенола. Ипсилатеральное и контралатеральное „50% пороговое значение отклика задних конечностей“ исследуют перед приемом флюпростенола и 0,5, 2, 6 и 24 ч после приема.

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.

Разовой доза 100 мг соединения согласно изобретению, соответствует 10 мл оральной суспензии.

Изготовление:

Rhodigel превращают в суспензию в этаноле, в суспензию добавляют 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 доза 100 мг соединения согласно изобретению, соответствует 20 мл орального раствора.

Изготовление:

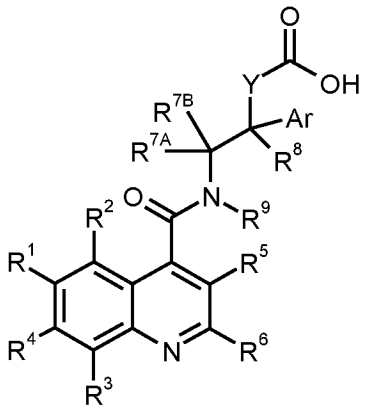
Соединение согласно изобретению превращают в суспензию в смеси из полиэтиленгликоля и полисорбата при перемешивании. Процесс перемешивания продолжают до полного растворения соединения согласно изобретению.

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)



,

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 соединеы 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

$\#^1-X-(CR^{10A}R^{10B})_k-\#^2$, 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 $–NR^{12}R^{13}$,

причем

R^{12} означает водород или $(C_1$-$C_3)$-алкил, и

R^{13} означает $(C_1$-$C_4)$-алкил или $(C_3$-$C_7)$-циклоалкил,

причем $(C_3$-$C_7)$-циклоалкил может быть замещен до четырех раз фтором и $(C_1$-$C_4)$-алкил до пяти раз фтором или один раз $(C_3$-$C_6)$-циклоалкилом, метокси, трифторметокси или фенилом,

причем фенил может быть замещен до трех раз фтором,

или

означает связанный с атомом азота насыщенный или частично ненасыщенный 4-8-членный моноциклический или 6-10-членный бициклический гетероцикл, который может содержать дополнительный, одинаковый или различный, гетероатом из ряда N, O, S или SO_2 в качестве кольцевого члена,

причем 4-8-членный моноциклический и 6-10-членный бициклический гетероцикл соответственно могут быть замещены 1 - 3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C_1-C_4)-алкила, гидрокси, оксо, (C_1-C_3)-алкокси, дифторметокси, трифторметокси, циано, амино, монометиламино, диметиламино, аминокарбонила, монометиламинокарбонила, диметиламинокарбонила, и далее до четырех раз фтором,

причем (C_1-C_4)-алкил может быть замещен до пяти раз фтором или один раз гидрокси или метокси,

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,

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 связь или 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 $-NR^{12}R^{13}$,

причем

R^{12} означает водород или метил, и

R^{13} означает (C_1-C_4)-алкил,

причем (C_1-C_4)-алкил может быть замещен до трех раз фтором или один раз фенилом,

или

означает связанный с атомом азота, насыщенный или частично ненасыщенный, 5-7-членный моноциклический или 7-10-членный бициклический гетероцикл, который может содержать дополнительный, одинаковый или различный, гетероатом из ряда N, O или S в качестве кольцевого члена,

причем 5-7-членный моноциклический и 7-10-членный бициклический гетероцикл соответственно могут быть замещены 1 - 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы метила, дифторметила, трифторметила, этила, 2,2,2-трифторэтила, 2,2-дифторэтила, изопропила, и далее до четырех раз фтором,

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

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

3. Соединение формулы (I) по одному из пп. 1 - 3, в которой

Ar означает фенил,

причем фенил может быть замещен 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,

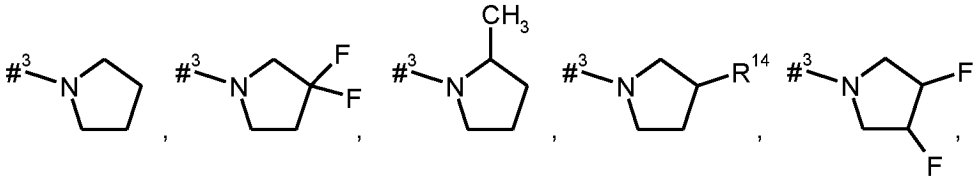
$\#^2$ означает место присоединения к карбоксигруппе,

R^1 означает бром,

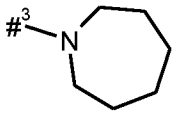
R^2, R^3, R^4 соответственно означают водород,

R^5 означает метил,

R^6 означает группу формулы



или



, причем

$\#^3$ означает место присоединения к остатку молекулы,

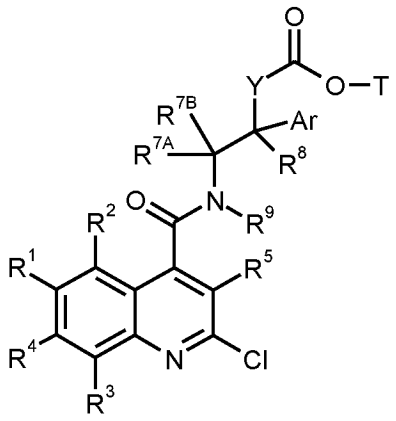
R^{14} означает фтор или метил,

R^{15} означает фтор, метил или этил,

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

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

4. Способ получения соединения формулы (I), как определено в одном из пп. 1 - 3, **отличающийся тем,** что соединение формулы (II)



(II),

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

на первом этапе

[A] превращают с помощью аминного соединения формулы (III)

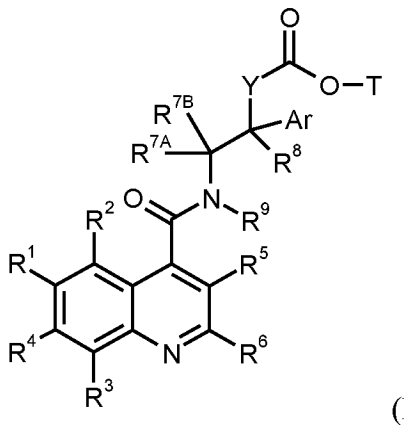


(III),

в которой R^6 имеет вышеуказанные значения,

и на следующем этапе

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



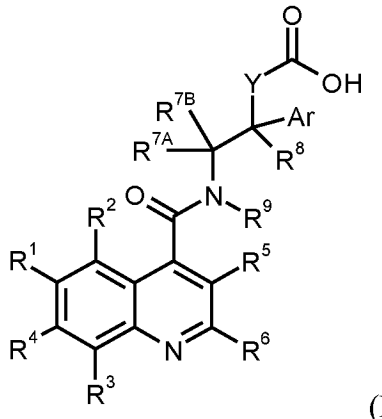
(IV),

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.

5. Соединение, как определено в одном из пп. 1 - 3, для лечения и/или предупреждения заболеваний.

6. Соединение, как определено в одном из пп. 1 - 3, 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.

7. Применение соединения, как определено в одном из пп. 1 - 3, 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.

8. Лекарственное средство, содержащее соединение, как определено в одном из пп. 1 - 3, в комбинации с одним или более инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

9. Лекарственное средство, содержащее соединение, как определено в одном из пп. 1 - 3, 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.

10. Лекарственное средство по п. 8 или 9 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.

11. 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 - 3, или лекарственного средства, как определено в одном из пп. 8 - 10.