

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043056

(13) B1

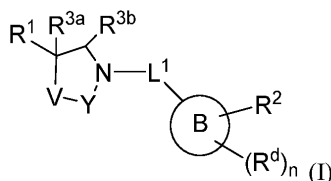
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента	2023.04.20	(51) Int. Cl.	<i>C07D 405/14</i> (2006.01) <i>C07D 413/14</i> (2006.01) <i>C07D 417/14</i> (2006.01) <i>C07D 487/04</i> (2006.01) <i>A61P 9/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/5355</i> (2006.01) <i>A61K 31/53</i> (2006.01) <i>A61K 31/495</i> (2006.01)
(21) Номер заявки	201992877		
(22) Дата подачи заявки	2018.05.31		

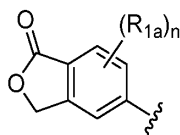
(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 201711019293; 201811004486	(56) WO-A1-2013039802 WO-A1-2015065866
(32) 2017.06.01; 2018.02.06	
(33) IN	
(43) 2020.06.15	
(86) PCT/US2018/035270	
(87) WO 2018/222795 2018.12.06	
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)	
(72) Изобретатель: Йадав Навнат Дняноба (IN), Бхайд Раджеев С. (US), Бора Раджеш Онкардас, Гунага Прашанта, Панда Маноранджан (IN), Пристли Элдон Скотт, Рихтер Джереми (US)	
(74) Представитель: Угрюмов В.М., Гизатуллин Ш.Ф. (RU)	

(57) Раскрыты соединения с формулой (I)



(I)

или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой

Также раскрыты способы применения таких соединений в качестве ингибиторов ROMK и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Эти соединения полезны при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

B1

043056

043056

B1

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента Индии № 201811004486, поданной 6 февраля 2018 года, и предварительной заявкой на выдачу патента Индии № 201711019293, поданной 1 июня 2017 года, содержание которых специально включено в настоящий документ посредством ссылки.

Настоящее изобретение, в целом, относится к замещенным азотсодержащим гетероциклическим соединениям, пригодным в качестве ингибиторов активности канала ROMK. В настоящем документе представлены замещенные азотсодержащие соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению, которые полезны для лечения патологических состояний, связанных с активностью канала ROMK, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний.

Предшествующий уровень техники изобретения

Внешний медуллярный калиевый канал почек (ROMK, Kir1.1) является слабым внутренним ректификационным K^+ каналом, играющим ключевую роль в рециркуляции и секреции почечного K^+ (Ho et al., *Nature*, 1993, 362, 31-38; Shuck et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269(39), 24261-24270; Lee and Hebert, *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 1995, 268(6), F1124-F1131; Lu et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277, 37881-37887; и Hebert et al., *Physiological Reviews*, 2005, 85:319-371). В толстом восходящем колене (TAL) нефрона активность канала ROMK обеспечивает градиент K^+ , который необходим для реабсорбции Na и Cl с помощью ко-транспортера $Na^+-K^+-2Cl^-$ (NKCC2). В дистальных извитых канальцах (DCT) и кортикальном отделе собирающего канальца (CCD) каналы ROMK образуют главный секреторный путь для K^+ и, как следствие, играют важную роль в гомеостазе K^+ в физиологических условиях (Welling and Ho, *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2009, 297(4): F849-F863).

Многочисленные доказательства свидетельствуют о том, что ингибирование активности канала ROMK приводит к натрийурезу, диурезу и снижению кровяного давления. Поэтому ингибирование ROMK может предложить новый механизм регуляции кровяного давления и диуреза у пациентов, страдающих гипертонией, застойной сердечной недостаточностью или любым другим отечным болезненным состоянием. Активность транспортера NKCC2 тесно связана с активностью ROMK в области TAL, и гомозиготные мутации с утратой функции ROMK у людей приводят к развитию фенотипа заболевания (почечный синдром потери соли, повышенные уровни альдостерона, метаболический алкалоз, снижение кровяного давления), который очень похож на таковой у гомозиготных мутаций NKCC2, но с более мягкой гипокалиемией (Simon et al., *Nature Genetics*, 1996, 14: 152-156). Кроме того, у людей, у которых были выявлены гетерозиготные мутации ROMK в ходе Фрамингемского исследования сердца, наблюдали сниженное кровяное давление (Ji et al., *Nature Genetics*, 2008, 40(5): 592-599). Подобно генетике человека, генетика мыши также подтверждает роль ROMK в реабсорбции Na^+ в почках и регуляции общего кровяного давления (Lu et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277, 37881-37887; и Lorenz et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277: 37871-37880). Кроме того, было показано, что фармакологическая блокада канала ROMK индуцирует натрийурез и диурез при однократном введении у крыс и у собак как при однократном, так и при продолжительном введении (Tang et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter*, 2013, 23: 5829-5832; Garcia et al., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2014, 348: 153-164; Walsh et al., *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 6: 747-752; и Dajee et al., *Circulation*, 2014, 130: A12397). Поскольку канал ROMK также участвует в регуляции секреции чистого K^+ в дистальной части нефрона, полагают, что ингибирование ROMK в этой области будет уменьшать потерю K^+ и гипокалиемию, связанную с приемом петлевых и тиазидных диуретиков. Однократный или продолжительный (до 122 дней) антагонизм ROMK не приводит к калиурезу или гипокалиемии у собак (Garcia et al., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2014, 348: 153-164; Walsh et al., *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 6: 747-752; Dajee et al., *Circulation*, 2014, 130: A12397). В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что ингибирование ROMK может приводить к диуретической эффективности, которая эквивалентна или лучше, чем у доступных в настоящее время петлевых диуретиков, и с потенциально более низкой частотой гипокалиемии.

В WO 2015/095097 раскрыты соединения, пригодные в качестве ингибиторов ROMK. К другим публикациям, в которых раскрыты соединения, пригодные в качестве ингибиторов ROMK, относятся

WO 2010/129379, WO 2010/136144, WO 2012/058116, WO 2012/058134, WO 2013/028474, WO 2013/039802, WO 2013/062892, WO 2013/062900, WO 2013/066714, WO 2013/066717, WO 2013/066718, WO 2013/090271, WO 2014/015495, WO 2014/018764, WO 2014/085210, WO 2014/099633, WO 2014/126944, WO 2014/150132, WO 2015/017305, WO 2015/065866, WO 2015/095097, WO 2015/100147, WO 2015/105736, WO 2016/008064, WO 2016/010801, WO 2016/010802, WO2016/060941, WO2016/065582, WO2016/065602, WO2016/065603, WO2016/069426, WO2016/069427, WO2016/069428, WO2016/069430, WO2016/091042, WO2016/122994, WO2016/127358, WO2016/130444, CN105693706 и WO2016/091042.

Ввиду многочисленных патологических состояний, для которых предположительно будет получен положительный эффект при лечении, предусматривающем ингибирование ROMK, сразу становится очевидным, что новые соединения, способные ингибировать ROMK, и способы применения этих соединений будут обеспечивать существенные терапевтические полезные эффекты для широкого круга пациентов.

Настоящее изобретение относится к новому классу соединений, которые оказались эффективными ингибиторами ROMK.

Краткое раскрытие изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям с формулой (I), которые пригодны в качестве ингибиторов ROMK и пригодны для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и стимуляции диуреза или натрийуреза.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений с формулой (I) или их стереоизомеров, таутомеров, солей, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования ROMK, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении реципиенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений с формулой (I) или их стереоизомеров, таутомеров, солей, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения сердечно-сосудистого заболевания, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении реципиенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений с формулой (I) или их стереоизомеров, таутомеров, солей, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения сердечно-сосудистого заболевания, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении реципиенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений с формулой (I) или их стереоизомеров, таутомеров, солей, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарства, либо отдельно, либо в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению, либо в комбинации с одним или несколькими другими средствами. Один вариант осуществления относится к способу лечения сердечно-сосудистого заболевания. В частности, к сердечно-сосудистым заболеваниям относятся без ограничения артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсульт, сердечная недостаточность, систолическая сердечная недостаточность, диастолическая сердечная недостаточность, диабетическая сердечная недостаточность, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, послеоперационная объемная перегрузка, идиопатический отек, легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, недостаточность сердечной мышцы, нефротический синдром и острая почечная недостаточность.

Один вариант осуществления относится к способу стимуляции диуреза или натрийуреза.

Настоящее изобретение также относится к соединениям по настоящему изобретению или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам для применения в терапии.

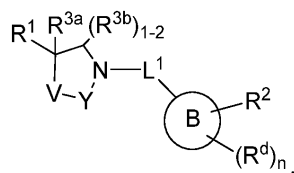
Настоящее изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств для получения лекарственного препарата для лечения сердечно-сосудистого заболевания или для стимуляции диуреза или натрийуреза. Настоящее изобретение также относится к соединению с формулой (I) или фармацевтической композиции в наборе с инструкциями по применению соединения или композиции.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным продуктам для получения соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Ниже будут изложены эти и другие признаки настоящего изобретения.

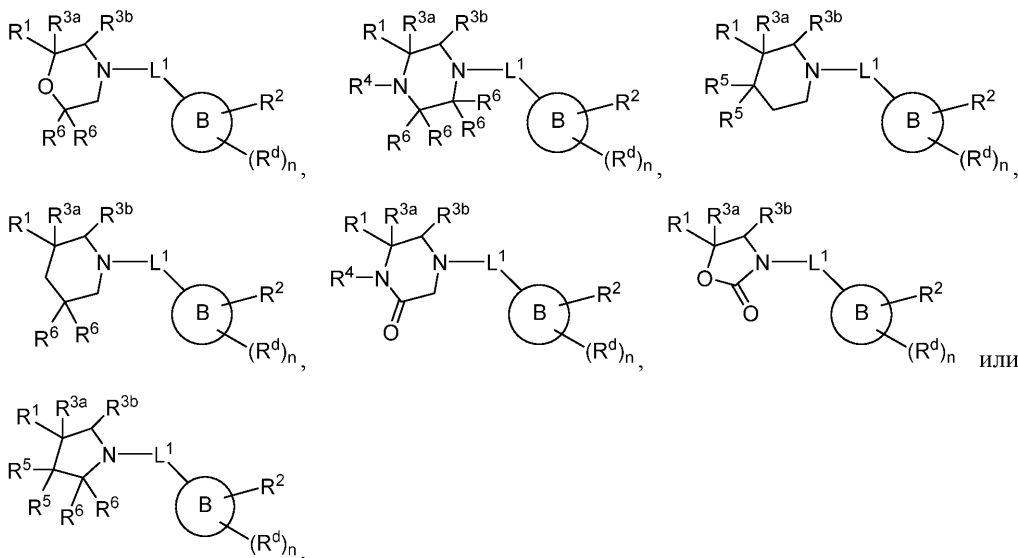
Подробное раскрытие изобретения

Первый аспект изобретения относится по меньшей мере к одному соединению с формулой (I)

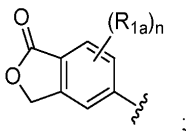


(I)

где соединение с формулой (I) представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой



каждый R^{1a} независимо представляет собой $-CH_3$;

L^1 представляет собой $-C(R)_2-$, $-C(O)-$ или $-C(R)_2-C(R)_2-$;

где R независимо представляет собой H , OH , или C_{1-3} -алкил;

где R не представляет собой $-OH$, если он присоединен к атому углерода, который присоединен к атому азота;

кольцо B представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразолил, тиазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил, изоксазолил, пирролил, оксазолил, пиридазинил, пирролидинил или имидазолидинил;

R^2 представляет собой фенил, пиридинил, бензо[d]оксазол-онил, пиразолил, пиразинил, пироло[1,5-a]пиримидинил, тиазолил, тиофенил, 1,2,3-триазолил, имидазолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, 1,2,4-триазолил, пиридазинил, пиримидинил, оксадиазолил или пирролопиридинил, причем каждый из них имеет 0-3 заместителя R^{2a} ;

R^{2a} независимо представляет собой $=O$, CN , галоген, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -фторалкил, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -дейтероалкокси, C_{1-4} -фторалкокси, C_{3-6} -циклоалкил, $C(=O)N(R^{4b}R^{4b})$, SO_2R^c , $NR^{4b}SO_2R^{4b}$ или оксазолидинил, морфолинил, пирролидинил или диоксидоизотиазолидинил, где оксазолидинил, морфолинил, пирролидинил и диоксидоизотиазолидинил необязательно содержит оксо-заместитель и необязательно замещены R^{2b} ;

R^{2b} представляет собой C_{1-3} -алкил;

R^{3a} представляет собой H ;

R^{3b} представляет собой H , или C_{1-3} -алкил;

R^4 представляет собой H , C_{1-3} -алкил, CO_2R^{4a} , $C(O)R^{4a}$, SO_2R^{4a} , или OH ;

R^{4a} представляет собой C_{1-3} -алкил;

R^{4b} независимо представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

R^5 независимо представляет собой H , F , OH , C_{1-3} -алкил, $NR^{5b}R^{5b}$ или $O-R^{5c}$, или 2 R^5 представляют собой $=O$; где если один R^5 представляет собой F , OH или $NR^{5b}R^{5b}$, то другой R^5 не представляет собой OH или $NR^{5b}R^{5b}$;

R^{5b} независимо представляет собой H, C(O) R^a , или SO₂ R^a ;
 R^{5c} независимо представляет собой H, или C(O)NR^b R^b ;
 R^6 независимо представляет собой H, OH, F, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-фторалкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-гидроксиалкил, C₁₋₃-гидроксидейтероалкил или NR^b R^{6b} ; где если один R^6 на одном атоме углерода представляет собой F, OH или NR^b R^{6b} , то другой R^6 на том же атоме углерода не представляет собой OH или NR^b R^{6b} ;
 R^{6b} независимо представляет собой H, C(O) R^a или SO₂ R^a ;
 R^a независимо представляет собой H, C₁₋₃-алкил;
 R^b независимо представляет собой H, C₁₋₃-алкил;
каждый R^d независимо представляет собой C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-фторалкил, C₁₋₃-алкокси, C₃₋₆-циклоалкил, галоген, =O, или C(O)NR^c R^c ;
каждый R^c независимо представляет собой H или C₁₋₃-алкил;
n равно 0, 1 или 2.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыты соединения с формулой (I), где кольцо В представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиразолил, тиазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил, изоксазолил или пиридазинил.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыты соединения с формулой (I), где R^2 представляет собой фенил, пиридинил, бензо[d]оксазол-2(3H)-онил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, триазолил, оксадиазолил, пиразинил, тиофенил, пиразоло[1,5-a]пиримидинил или бензо[d]оксазол-2(3H)-онил, каждый замещенный 0-3 R^{2a} ; и R^{2a} представляет собой =O, CN, галоген, SO₂C₁₋₃-алкил, оксазолидин-2-он, замещенный 0-1 R^{2b} ; R^{2b} представляет собой C₁₋₃-алкил.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыты соединения с формулой (I), где кольцо В представляет собой пиридинил, триазолил, тиазолил, оксадиазолил, имидазолил или пиразолил; и R^2 представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, бензо[d]оксазол-2(3H)-онил, имидазолил, пиразолил, триазолил или оксадиазолил, каждый замещенный 0-3 R^{2a} . Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыты соединения с формулой (I), где L^1 представляет собой -C(R)₂; где R независимо представляет собой водород, OH или C₁₋₃-алкил; и R^6 независимо представляет собой H, C₁₋₃-алкил или C₁₋₃-фторалкил. Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыты соединения с формулой (I), где соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

(R)-4-метил-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;
(R)-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;
(R)-3-метил-5-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)пиридин-2-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;
5-(4-((4,4-дифтор-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он;
6-(4-((4,4-дифтор-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил;
(R)-6-(5-метокси-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил;
(R)-4-метил-5-(4-((1-(2-метилтиазол-5-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;
(R)-4-циклопропил-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;
(R)-4-метил-6-(4-((5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;
(R)-4-метил-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-5-оксоморфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;

- (R)-4-метокси-6-(4-(2-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)этил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;
- (R)-6-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)никотинитрил;
- (R)-4-метил-6-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-пиперазин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)никотинитрил;
- (R)-4-метокси-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-пиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)никотинитрил;
- (R)-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-5-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;
- (R)-4-метокси-5'-((5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2-оксо-оксазолидин-3-ил)метил)-[2,2'-бипиридин]-5-карбонитрил;
- 6-(4-(1-гидрокси-2-((R)-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолино)этил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (Диастереомер-I и II);
- (R)-3-метил-5-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)тиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;
- (R)-3-метил-5-(5-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолин-4-карбонил)тиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;
- (R)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)-1H-имидазол-4-карбонитрил;
- (R)-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил;
- (R)-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил;
- метил-(R)-4-((1-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат;
- (S)-4-метил-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;
- (R)-3-метил-5-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;
- (R)-6-(5-метокси-4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил;
- (R)-4-метокси-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолино)метил)-1H-имидазол-1-ил)никотинитрил;
- (R)-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-

-имидазол-1-ил)никотинонитрил;

(*R*)-3-метил-5-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолино)метил)-1Н-имидазол-1-ил)бензо[*d*]оксазол-2(3Н)-он;

(*R*)-4-метил-6-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)никотинонитрил;

(*R*)-4-метил-6-(4-(2-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолино)этил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинонитрил;

(*R*)-4-метокси-6-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолино)метил)тиазол-2-ил)никотинонитрил;

(*R*)-4-метил-6-(5-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолин-4-карбонил)тиазол-2-ил)никотинонитрил;

(*R*)-4-метокси-6-(5-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолин-4-карбонил)тиазол-2-ил)никотинонитрил;

(*R*)-4-метокси-5'-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолино)метил)-[2,2'-бипиридин]-5-карбонитрил;

(*R*)-4-метил-5-(4-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)тиазол-5-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;

(*R*)-1-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-пиридин-2-ил)-1Н-имидазол-4-карбонитрил;

(*R*)-4-метил-5-(4-((1-(тиофен-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)-изобензофуран-1(3Н)-он;

(*R*)-4-метил-5-(4-((1-(пиразин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)-изобензофуран-1(3Н)-он;

(*R*)-4-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)бензонитрил;

(*R*)-4-метил-5-(4-((1-(6-метилпиразин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;

(*R*)-5-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинонитрил;

(*R*)-3-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)бензонитрил;

(*R*)-4-метил-5-(4-((1-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)-изобензофуран-1(3Н)-он;

(*R*)-4-метил-5-(4-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;

- (R)-2-метил-4-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрил;
- (R)-3-метил-4-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрил;
- (R)-5-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)пиколинонитрил;
- (R)-2-метокси-4-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрил;
- (R)-4-метил-5-(4-((1-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;
- (R)-3-метокси-4-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрил;
- (R)-4-метил-6-(3-метил-4-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил;
- (R)-4-метил-6-(3-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил;
- (S)-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил;
- (R)-5-(5-метокси-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он;
- (R)-7-фтор-3-метил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;
- (R)-7-метокси-3-метил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;
- (R)-3,7-диметил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;
- (R)-3-метил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;
- (R)-4-метокси-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил;
- (R)-3-метил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;
- (R)-6-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)никотинонитрил;
- (R)-4-метокси-5'-(3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-

пиперазин-1-ил)метил)-[2,2'-бипиридин]-5-карбонитрил;
 (R)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)-метил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил;
 (R)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)-метил)пиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-карбонитрил;
 (R)-4-метил-5-(4-((6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;
 (R)-4-метил-5-(4-((6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;
 (R)-6-(4-((4-ацетил-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил;
 (R)-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;
 (R)-4-метил-6-(4-((4-метил-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;
 (R)-3-метил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-5-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;
 (R)-3-метил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-5-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;
 (R)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-5-оксопиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил;
 (R)-4-метокси-5'-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-5-оксопиперазин-1-ил)метил)-[2,2'-бипиридин]-5-карбонитрил;
 (R)-6-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-4-((6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-он;
 (R)-6-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-4-((6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-он;
 (R)-4-метил-6-(4-((4-метил-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-5-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;
 (R)-4-метокси-6-(4-((5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)никотинитрил;
 (R)-6-(5-метокси-4-((5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил;
 (R)-3-метил-5-(4-((5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

6-(4-(((3*R*,5*R*)-3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил;

6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-4-метилникотинонитрил;

2,4-диметил-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрил;

4-метокси-2-метил-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)никотинонитрил;

6-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил, (Энантиомер-III);

6-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-4-метилникотинонитрил, (Энантиомер-III);

6-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)-4-метоксиникотинонитрил, (Энантиомер-III);

6-(4-((3-(гидроксиметил-d2)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил, (Энантиомер-I);

1-(5-(((3*R*,5*R*)-3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбонитрил;

6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2,4-диметилникотинонитрил;

2-метокси-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)никотинонитрил;

5-((2*R*,6*S*)-4-((2-(4,5-диметил-1*H*-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3*H*)-он;

4,6-диметил-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-имидазол-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил;

4-метил-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил;

4-метокси-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-имидазол-1-ил)никотинонитрил;

4-метил-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-имидазол-1-ил)никотинонитрил;

4-метил-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-

ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиримидин-5-карбонитрил;
 2-метокси-4-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил;
 4-метил-5-((2*R*,6*S*)-6-метил-4-((1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;
 4-метокси-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил;
 2-(4-(((3*R*,5*R*)-3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метилпиримидин-5-карбонитрил;
 4-метил-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил;
 4-метил-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинонитрил;
 4-метокси-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрил;
 3-метил-1-(5-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил;
 5-(4-(((3*R*,5*R*)-3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он;
 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метоксиникотинонитрил;
 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метоксиникотинонитрил;
 4,4-метил-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)никотинонитрил;
 6-(4-((4-гидрокси-4-метил-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил;
 4-метил-6-(4-((2-метил-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил;
 6-(4-((4-гидрокси-3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил;
 4-метил-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксооксазол-3(2H)-ил)никотинонитрил;
 (*R*)-4-метил-6-(4-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил;

(*R*)-4-метил-6-(4-((4-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-1,1-диоксидо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)никотинонитрил;

2-метил-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пиридазин-3(2*H*)-он;

4-метил-6-(4-(1-((*R*)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрил (Диастереомер-*I*:Энантиомер-*I*);

4-метил-6-(4-(1-((*R*)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрил (Диастереомер-*II*:Энантиомер-*I*);

4-метил-6-(3-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)никотинонитрил;

6-(4-((2-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил (Диастереомер-*I*:Энантиомер-*I*);

6-(4-((2-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил (Диастереомер-*I*:Энантиомер-*II*);

6-(5-(((3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)-4-метилникотинонитрил;

5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3*H*)-он;

5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3*H*)-он;

4-метил-5-((2*R*,6*S*)-6-метил-4-((1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3*H*)-он;

1-(дифторметил)-4-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-2(1*H*)-он;

1-(5-(((3*R*,5*R*)-3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбонитрил;

1-(дифторметил)-4-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-имидазол-1-ил)пиридин-2(1*H*)-он;

6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазол-2-ил)-4-метилникотинонитрил;

4-метил-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)оксазол-2-ил)никотинонитрил;

5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)-6-

метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3*H*)-он;

(*R*)-3,4-диметил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)бензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-он;

(*R*)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-3-карбонитрил;

(*R*)-4-этокси-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)никотинитрил;

(*R*)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

(*R*)-5-(4-((2-(2,4-диметил-1*H*-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3*H*)-он;

(*R*)-4-изопропокси-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)никотинитрил;

(*R*)-4-метил-5-(4-((4-метил-6-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3*H*)-он;

(*R*)-4-метил-5-(4-((2-метил-6-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3*H*)-он;

(*R*)-4,6'-диметокси-5'-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-[2,2'-бипиридин]-5-карбонитрил;

(*R*)-5-(4-((5-фтор-6-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3*H*)-он;

(*R*)-4-метил-6-(3-метил-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)никотинитрил;

(*R*)-4-метил-6-(5-метил-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)никотинитрил;

(*R*)-4-метил-5-(4-((6-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3*H*)-он;

(*R*)-5-(4-((2-(4,5-диметил-1*H*-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3*H*)-он;

(*R*)-5-(4-((4-метокси-6-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3*H*)-он;

(*R*)-5-(4-((2-(5-(дифторметил)-4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3*H*)-он;

4,6-диметил-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)пиримидин-5-карбонитрил;

3-(3-метил-5-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)фенил)оксазолидин-2-он;

(*R*)-4-метил-5-(4-((6-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)пиридазин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3*H*)-он;

4-метокси-6-(3-(((*R*)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)никотинонитрил (Диастереомер-I);

4-метокси-6-(3-(((*R*)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)никотинонитрил (Диастереомер-II);

4-метил-6-(3-(((*R*)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)никотинонитрил (Диастереомер-I);

4-метил-6-(3-(((*R*)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)никотинонитрил (Диастереомер-II);

4-метил-6-(4-(((*R*)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксопирролидин-1-ил)никотинонитрил (Диастереомер-I);

4-метил-6-(5-(((*R*)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)никотинонитрил (Диастереомер-II);

4-метил-5-((2*R*,6*S*)-6-метил-4-((1-(5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3*H*)-он;

4-(4-(((3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1*H*-имидазол-1-ил)-2-метоксибензонитрил;

6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1*H*-имидазол-1-ил)-4-метилникотинонитрил;

4-метил-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-имидазол-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил;

4-метил-5-((2*R*,6*S*)-6-метил-4-((6'-(метилсульфонил)-[2,3'-бипиридин]-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3*H*)-он;

4-метокси-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)пиримидин-5-карбонитрил;

4-метокси-2-(2-метил-4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-имидазол-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил;

(*R*)-4-метокси-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрил;

(*R*)-4-метил-6-(4-метил-5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрил;

4-метокси-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксопирролидин-1-ил)никотинонитрил (Диастереомер-I);

6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метоксиникотинонитрил;

6-(3-изопропил-4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метоксиникотинонитрил;

3-метил-4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(2-метилпиримидин-4-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он;

3-(5-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)оксазолидин-2-он;

6-(4-((3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метилникотинонитрил (Энантиомер-I);

4-метил-6-(5-метил-4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинонитрил;

(*R*)-4-метил-5-(4-((1-(1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3*H*)-он;

4-метил-5-((2*R*,6*S*)-6-метил-4-((1-(*p*-толил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3*H*)-он;

4-метил-5-((2*R*,6*S*)-6-метил-4-((1-(3-метилпиридин-4-ил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3*H*)-он;

4-метил-5-((2*R*,6*S*)-6-метил-4-((1-(6-метилпиридин-3-ил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3*H*)-он;

5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3*H*)-он;

5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3*H*)-он;

(*R*)-4-метил-6-(2-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)никотинонитрил;

(*R*)-2,4-диметил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрил;

(*R*)-3-(2-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)оксазолидин-2-он;

(*R*)-2,4-диметил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)никотинонитрил;

(*R*)-4-метокси-2-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)никотинонитрил;

(*R*)-4-метокси-2-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрил;

(*R*)-2-метокси-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)никотинонитрил;

6-(4-((3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метоксиникотинонитрил (Энантиомер-I);

4-метокси-6-(4-(2-((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинонитрил;

6-(5-(((3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)изоксазол-3-ил)-4-метилникотинонитрил;

5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(4-метокси-1,3,5-триазин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3Н)-он;

6-(4-(((3*R*,5*R*)-3-(гидроксиметил)-4-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил;

6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-(трифторметил)никотинонитрил;

4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинонитрил (Энантиомер-I);

(*R*)-2-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)изоникотинонитрил;

6-(4-((3-гидрокси-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил (Энантиомер-IV);

6-(4-((3-метокси-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил (Энантиомер-II);

(*R*)-5-(4-((2-(3,5-диметил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3Н)-он;

3-метил-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)изоникотинонитрил;

6-(4-((3-фтор-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-метилникотинитрил (Энантиомер-I);

6-(4-((3-(1-гидроксиэтил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метоксиникотинитрил (Энантиомер-I);

6-(4-((3-(дифторметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (Энантиомер-I);

4-метил-5-((2*R*,6*S*)-6-метил-4-((1-(5-метилпиразин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;

5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(6-метоксипиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3Н)-он;

5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3Н)-он;

4-метил-5-((2*R*,6*S*)-6-метил-4-((1-(2-метилпиримидин-5-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;

4-метил-6-(3-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)изоксазол-5-ил)никотинитрил;

6-(4-((3-гидрокси-4-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пирролидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (Диастереомер-I: Энантиомер-I);

6-(4-((3-фтор-4-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пирролидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (Диастереомер-I: Энантиомер-II);

6-(4-((3-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (Энантиомер-I);

4-метил-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)изоксазол-3-ил)никотинитрил;

(*R*)-4-метил-5-(4-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;

(*R*)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-имидазол-4-карбонитрил;

(*R*)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил;

(*R*)-3-циклопропил-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(*R*)-3-(дифторметокси)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(*R*)-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-

ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-морфолиноникотинонитрил;

(R)-3-метил-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(R)-4-метил-5-(4-((6-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;

(R)-3-метокси-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(R)-4-метил-5-(4-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;

(R)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбонитрил;

(R)-3-этил-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(R)-3-метокси-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(R)-3-этил-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(R)-3-(дифторметил)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(R)-4-метил-2-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил;

(R)-2-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)изоникотинонитрил;

4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-4-оксопиперидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинонитрил;

(R)-6-(3-(дифторметил)-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил;

(R)-5-(4-((2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3Н)-он;

(R)-5-(4-((6-(4-дифторметил)-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3Н)-он;

(R)-4-метил-5-(4-((2-(4-(трифторметил)-1Н-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;

(R)-6-(3-циклопропил-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил;

1'-метил-5-(((3*S*, 5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-[2,3'-бипиридин]-6'(1'Н)-он;

(*R*)-4-метил-6-(4-((3-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинитрил;

4-метил-6-(4-(((6*R*)-2-метил-6-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинитрил (Диастереомер-I);

(*R*)-3-метил-1-(6-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(*R*)-4-метил-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбонитрил;

(*R*)-4-метил-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбонитрил;

4-метил-6-(4-((2-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинитрил (Энантиомер-II);

6-(3-(дифторметил)-4-(((3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил;

6-(4-(((3*S*,5*R*)-4-гидрокси-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метилникотинитрил;

4'-метил-4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксо-2Н-[1,2'-бипиридин]-5'-карбонитрил;

N-(1-((1-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-4-ил)ацетамид (Диастереомер-II Энантиомер-I);

3-(6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)оксазолидин-2-он;

6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метилникотинитрил;

3-(2-метил-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)оксазолидин-2-он;

N-метил-N-(6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)метансульфонамид;

5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(4-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)-6-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3Н)-он;

1-(2-метоксипиридин-4-ил)-4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-2-он (Диастереомер-I);

(*R*)-4-метокси-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил;

6-(4-((2,2-диметил-6-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (Энантиомер-II);

N-(1-((1-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид (Энантиомер-I);

1-((1-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-4-ил метилкарбамат (Энантиомер-I);

4-метил-6-(3-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)никотинитрил;

(*R*)-1-(5-циано-4-метоксипиридин-2-ил)-*N*-метил-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид;

6-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (Диастереомер-II: Энантиомер-II);

(*R*)-1-(5-циано-4-метоксипиридин-2-ил)-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид;

(*R*)-4-(метокси-*d*3)-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил;

(*R*)-4-метил-5-(4-((6-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3*H*)-он;

2-метил-4-(5-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2*H*-тетразол-2-ил)бензонитрил;

3-метил-4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он;

6-(5-((3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-метилникотинитрил (Энантиомер-I);

6-(5-((3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)изоксазол-3-ил)-4-метилникотинитрил (Энантиомер-I);

4-метокси-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)изоксазол-3-ил)никотинитрил;

1-(дифторметил)-4-(4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-

2(1*H*)-он;

5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2-(дифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3*H*)-он;

4-(5-(((3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2*H*-тетразол-2-ил)-2-метоксибензонитрил;

6-(5-((3-(дифторметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-метилникотинонитрил (Энантиомер-*I*);

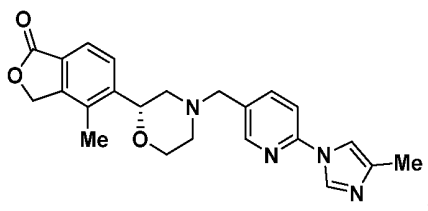
4-метокси-6-(3-метил-4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)никотинонитрил (Диастереомер-*I*);

1-(2-метоксипиридин-4-ил)-3-метил-4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он;

1-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-3-метил-4-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он; и

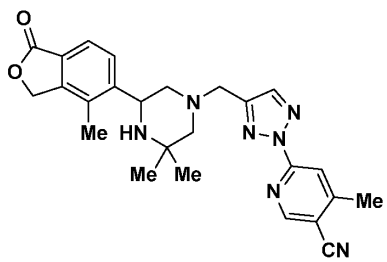
4-метокси-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-3,3-*d*2)пиперазин-1-ил)метил)изоксазол-3-ил)никотинонитрил.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыты соединения с формулой (I), где соединение представляет собой



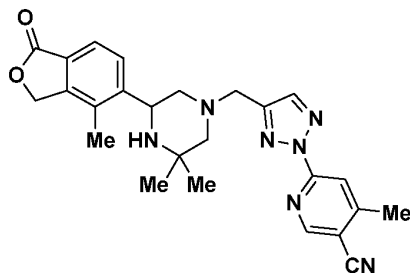
или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыты соединения с формулой (I), где соединение представляет собой

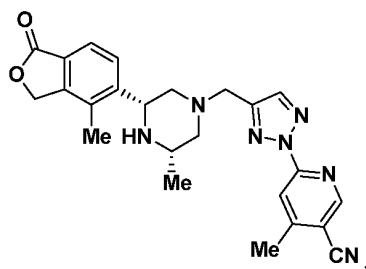


или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыты соединения с формулой (I), где соединение представляет собой

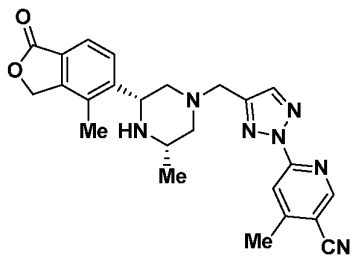


Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыты соединения с формулой (I), где соединение представляет собой

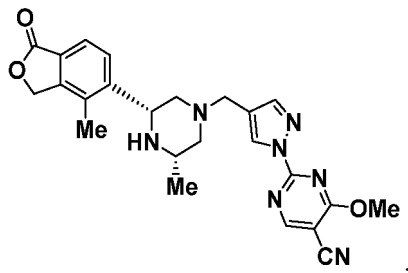


или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыты соединения с формулой (I), где соединение представляет собой

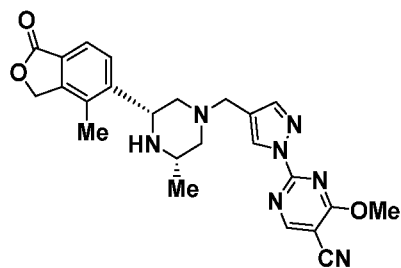


Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыты соединения с формулой (I), где соединение представляет собой

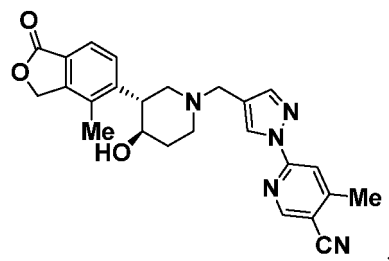


или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыты соединения с формулой (I), где соединение представляет собой

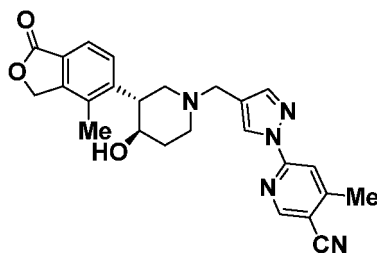


Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыты соединения с формулой (I), где соединение представляет собой

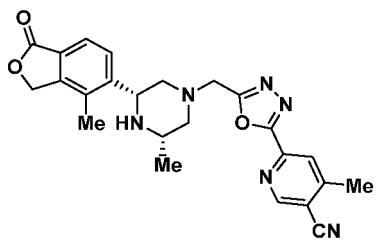


или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыты соединения с формулой (I), где соединение представляет собой

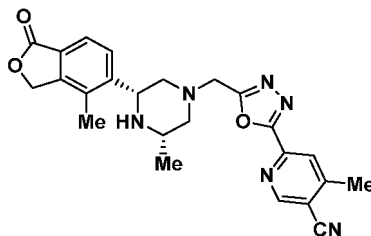


Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыты соединения с формулой (I), где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыты соединения с формулой (I), где соединение представляет собой



Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений с формулой (I) или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыт способ лечения одного или нескольких заболеваний или нарушений, которое можно модулировать путем ингибирования ROMK, предусматривающий введение нуждающемуся в таком лечении или в такой профилактике пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений с формулой (I) или соединений с формулой (I), которые описаны в любом из других вариантов осуществления, или аспектов, или примеров, причем заболевание или нарушение лечат с помощью стимуляции диуреза или натрийуреза.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыт способ лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, которые можно модулировать путем ингибирования ROMK, причем соединение по любому из вариантов осуществления вводят в комбинации по меньшей мере с одним терапевтическим средством другого типа.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыт способ лечения или профилактики множественных заболеваний или нарушений, предусматривающий введение нуждающемуся в таком лечении или в такой профилактике пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений с формулой (I) или соединений с формулой (I), которые описаны в любом из других вариантов осуществления или аспектов, причем заболевание, или нарушение, или связанные с ROMK нарушения лечат с помощью стимуляции диуреза или натрийуреза.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыто применение терапевтически эффективного количества соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения сердечно-сосудистого заболевания.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыто применение терапевтически эффективного количества соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения сердечно-сосудистого заболевания, где указанное заболевание выбрано из гипертензии, коронарной болезни сердца, инсульта, сердечной недостаточности, систолической сердечной недостаточности, диастолической сердечной недостаточности, диабетической сердечной недостаточности, острой декомпенсированной сердечной недостаточности, послеоперационной объемной перегрузки, идиопатического отека, легочной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, недостаточности сердечной мышцы, нефротического синдрома и острой почечной недостаточности.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыто применение терапевтически эффек-

тивного количества соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли для стимуляции диуреза или натрийуреза.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из любого подперечия соединений в пределах объема примеров.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к лечению гипертензии или сердечной недостаточности у нуждающихся в диурезе или натрийурезе пациентов.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу лечения гипертензии.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу лечения гипертензии, идиопатической гипертензии, артериальной рефрактерной гипертензии и/или легочной гипертензии.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу лечения сердечной недостаточности.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу лечения отека, недостаточности сердечной мышцы, систолической сердечной недостаточности, диастолической сердечной недостаточности, диабетической сердечной недостаточности и/или острой декомпенсированной сердечной недостаточности.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отступления от его сущности или существенных признаков. Настоящее изобретение охватывает все комбинации упомянутых в настоящем документе предпочтительных аспектов настоящего изобретения. Понятно, что для описания дополнительных вариантов осуществления все без исключения варианты осуществления настоящего изобретения можно брать в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления. Также понятно, что каждый отдельный элемент варианта осуществления является его собственным независимым вариантом осуществления. Кроме того, подразумевают, что для описания дополнительного варианта осуществления любой элемент варианта осуществления подлежит объединению в комбинацию со всеми без исключения другими элементами из любого варианта осуществления.

Определения.

Признаки и преимущества настоящего изобретения могут стать более понятны специалистам в настоящей области техники после прочтения последующего подробного описания. Следует принять во внимание, что определенные признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также можно комбинировать для получения единого варианта осуществления. И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также можно комбинировать для получения их подкомбинаций. Варианты осуществления, обозначенные в настоящем документе как иллюстративные или предпочтительные, предназначены для иллюстрации, а не для ограничения.

Если в настоящем документе не указано иное, отсылки, сделанные в форме единственного числа, могут также включать формы множественного числа. Например, формы единственного числа могут относиться либо к одному, либо к одному или нескольким.

Применяемая в контексте настоящего документа фраза "соединения" относится по меньшей мере к одному соединению. Например, соединение с формулой (I) включает соединение с формулой (I) и два или более соединений с формулой (I).

Если не указано иное, предполагается, что любой гетероатом с неудовлетворенными валентностями имеет количество атомов водорода, достаточное для удовлетворения валентностей.

Определения, изложенные в настоящем документе, имеют приоритет над определениями, изложенными в любом патенте, патентной заявке и/или патентной публикации, включенной в настоящий документ посредством ссылки.

Ниже перечислены определения различных терминов, использованных для описания настоящего изобретения. Такие определения применимы к терминам при их использовании в описании (если они не ограничены иным образом в конкретных случаях) либо отдельно, либо в качестве части большей группы.

В настоящем описании специалист в настоящей области может подобрать группы и их заместители для получения стабильных элементов и соединений. Если определение заместителя предлагает более одного заместителя, каждый заместитель выбирают независимо от другого(их) заместителя(ей).

В соответствии с порядком, используемым в настоящей области техники, $\begin{matrix} \{ \\ \} \end{matrix}$ используют в структурных формулах в настоящем документе для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к центральной или основной структуре.

Термины "галоген" и "галогенид", применяемые в контексте настоящего документа, обозначают F, Cl, Br и I.

Термин "циано" относится к группе -CN.

Термин "амино" относится к группе -NH₂.

Термин "оксо" относится к группе =O.

Термин "алкил", применяемый в контексте настоящего документа, относится как к разветвленным, так и к неразветвленным насыщенным алифатическим углеводородным группам, содержащим, напри-

мер, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода, и подразумевают как включающий C_1 -, C_2 -, C_3 - и C_4 -алкильные группы. Примеры алкильных групп включают без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил), н-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. При появлении цифр в подстрочном индексе после символа "C" подстрочный индекс определяет с большей точностью количество атомов углерода, которое может содержать конкретная группа. Например, " C_{1-6} -алкил" обозначает неразветвленные и разветвленные алкильные группы с одним - шестью атомами углерода.

Термин "галогеналкил", применяемый в контексте настоящего документа, подразумевают как включающий как разветвленные, так и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, замещенные одним или несколькими атомами галогенидов. Например, " C_{1-4} -галогеналкил" подразумевают как включающий C_1 -, C_2 -, C_3 - и C_4 -алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами галогенида. Показательные примеры галогеналкильных групп включают без ограничения $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CFCl_2$ и $-CH_2CF_3$.

Термин "фторалкил", применяемый в контексте настоящего документа, подразумевают как включающий как разветвленные, так и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Например, " C_{1-4} -фторалкил" подразумевают как включающий C_1 -, C_2 -, C_3 - и C_4 -алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Показательные примеры фторалкильных групп включают без ограничения $-CF_3$ и $-CH_2CF_3$.

Термин "гидроксиалкил" включает как разветвленные, так и неразветвленные насыщенные алкильные углеводородные группы, замещенные одним или несколькими гидроксильными группами. Например, "гидроксиалкил" включает $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ и C_{1-4} -гидроксиалкил.

Термин "циклоалкил", применяемый в контексте настоящего документа, относится к группе, полученной из неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома водорода от атома углерода насыщенного кольца. Показательные примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклопентил и циклогексил. При появлении цифр в подстрочном индексе после символа "C" подстрочный индекс определяет с большей точностью количество атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкильная группа. Например, " C_{3-6} -циклоалкил" обозначает циклоалкильные группы с тремя - шестью атомами углерода.

Термин "алкокси", применяемый в контексте настоящего документа, относится к алкильной группе, присоединенной к родительскому молекулярному элементу посредством атома кислорода, например метоксирупы ($-OCH_3$). Например, " C_{1-3} -алкокси" обозначает алкоксирупы с одним - тремя атомами углерода.

Термины "галогеналкокси" и "-О(галогеналкил)" обозначают галогеналкильную группу, определение которой дано выше, присоединенную посредством кислородной связи (-O-). Например, " C_{1-4} -галогеналкокси" подразумевают как включающий C_1 -, C_2 -, C_3 - и C_4 -галогеналкоксирупы.

Термины "фторалкокси" и "-О(фторалкил)" обозначают фторалкильную группу, определение которой дано выше, присоединенную посредством кислородной связи (-O-). Например, " C_{1-4} -фторалкокси" подразумевают как включающий C_1 -, C_2 -, C_3 - и C_4 -фторалкоксирупы.

Термин "арил", применяемый в контексте настоящего документа, обозначает группу атомов, полученных из молекулы, содержащей ароматическое(ие) кольцо(а) путем удаления одного водорода, который соединен связью с ароматическим(ими) кольцом(ами), содержащим(ими) от 4 до 10 или от 6 до 10 атомов углерода. Арильные группы, которые имеют два или более колец, должны включать только ароматические кольца. Показательные примеры арильных групп включают без ограничения фенил и нафтил. Арильное кольцо может быть незамещенным или может содержать один или несколько заместителей, как позволяет валентность.

Термин "бензил", применяемый в контексте настоящего документа, относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода заменен фенильной группой.

Фенильное кольцо может быть незамещенным или может содержать один или несколько заместителей, как позволяет валентность.

Термин "гетероатом" обозначает кислород (O), серу (S) и азот (N).

Термины "гетероциклический" или "гетероцикл", применяемые в контексте настоящего документа, относятся к замещенным и незамещенным насыщенным, частично насыщенным и ароматическим 3-7-членным моноциклическим группам, 7-11-членным бициклическим группам и 10-15-членным трициклическим группам, в которых по меньшей мере одно из колец имеет по меньшей мере один гетероатом (O, S или N), причем содержащее указанный гетероатом кольцо имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатома, которые выбраны из O, S и N. Каждое кольцо такой группы, содержащей гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее количество гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее, и дополнительно при условии, что кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Атомы азота и серы необязательно могут быть окисленными, а атомы азота необязательно могут быть кватернизованными. Конденсированные кольца, составляющие бициклические и трициклические группы, могут содержать другие гетероатомы или толь-

ко атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или ароматическими. Гетероциклограмма может быть присоединена на любом подходящем атоме азота или углерода в гетероциклограмме. Термин "гетероцикл" включает "гетероарильные" группы. Когда позволяет валентность, если указанное дополнительное кольцо является циклоалкилом или гетероцикло, оно является необязательно дополнительно замещенным =O (оксо).

Термин "гетероарил" относится к замещенным и незамещенным ароматическим 5-или 6-членным моноциклическим группам, 9- или 10-членным бициклическим группам и 11-14-членным трициклическим группам, которые имеют по меньшей мере один гетероатом (O, S или N) по меньшей мере в одном из колец, причем указанное содержащее гетероатом кольцо предпочтительно имеет 1, 2 или 3 гетероатома, которые независимо выбраны из O, S и/или N. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащей гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее количество гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее и каждое кольцо имеет по меньшей мере один атом углерода. Конденсированные кольца, составляющие бициклическую группу, являются ароматическими и могут содержать другие гетероатомы или только атомы углерода. Атомы азота и серы необязательно могут быть окисленными, а атомы азота необязательно могут быть кватернизованными. Бициклические и трициклические гетероарильные группы должны включать только ароматические кольца. Гетероарильная группа может быть присоединена на любом подходящем атоме азота или углерода из любого кольца. Система гетероарильных колец может быть незамещенной или может содержать один или несколько заместителей.

Иллюстративные моноциклические гетероарильные группы включают пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, фуранил, тиофенил, оксадиазолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил и триазинил.

Иллюстративные бициклические гетероарильные группы включают индолил, бензотиазолил, бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиенил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолилизинил, бензофуранил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил и пирролопиридил.

Фразу "фармацевтически приемлемый" используют в настоящем документе для отсылки к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые, с медицинской точки зрения, подходят для применения при контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения и имеют соответствующее разумное соотношение полезный эффект/риск.

Соединения с формулой (I) могут быть представлены в виде аморфных веществ или кристаллических веществ. Для получения соединения с формулой (I) в виде аморфного вещества можно использовать лиофилизацию.

Дополнительно следует понимать, что в объем настоящего изобретения также входят сольваты (например, гидраты) соединений с формулой (I). Термин "сольват" означает физическую связь соединения с формулой (I) с одной или несколькими молекулами растворителя, органическими или неорганическими. Эта физическая связь включает водородную связь. В некоторых случаях сольват можно будет выделить, например, если в кристаллическую решетку кристаллического вещества включить одну или несколько молекул растворителя. "Сольват" охватывает как растворенную фазу, так и выделяемые сольваты. К иллюстративным сольватам относятся гидраты, этанолаты, метанолаты, изопропанолаты, ацетонитрильные сольваты и этилацетатные сольваты. Способы сольватации известны из уровня техники.

В настоящей области техники хорошо известны различные формы пролекарств, и они описаны в

- a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- b) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krosgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); и
- d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Кроме того, соединения с формулой (I) после их получения могут быть выделены и очищены для получения композиции, содержащей по массе количество, равное или превышающее 99% соединения с формулой (I) ("практически чистого"), которую затем применяют или составляют так, как описано в настоящем документе. Такие "практически чистые" соединения с формулой (I) также предусмотрены настоящим документом как часть настоящего изобретения.

Соединения с формулой I и/или приведенные в настоящем документе примеры могут в некоторых случаях образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Отсылку к соединению с формулой I и/или примерам в настоящем документе понимают как включающую отсылку к его солям, если только не указано иное. Термин "соль(и)", используемый в настоящем документе, обозначает кислые и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и осно-

ваниями. В термин "соль(и)", применяемый в настоящем документе, включены цвиттерионы (внутренние соли) (и могут быть образованы, например, когда заместители R содержат кислотный фрагмент, такой как карбоксильная группа). Также в настоящий документ включены соли четвертичного аммония, такие как соли алкиламмония. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые (т. е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли, хотя пригодны и другие соли, например, на стадиях выделения или очистки, которые можно использовать в ходе получения. Соли соединений с формулой I можно получить, например, путем проведения реакции соединения I с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой осаждается соль, или в водной среде с последующей лиофилизацией. Применяемый в контексте настоящего документа термин "фармацевтически приемлемые соли" обозначает производные раскрываемых соединений, в которых родительское соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения соли минеральных или органических кислот с основными группами, такими как аминокруппы, и щелочные или органические соли с кислотными группами, такими как карбоксильные. Фармацевтически приемлемые соли включают традиционные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония и родительского соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная, а также соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изэтиновая и др.

"Соль присоединения основания" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Эти соли получают путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганического основания, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Согласно одному аспекту, неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкозамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т.п. Согласно другому аспекту, органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

Термины "стабильное соединение" и "стабильная структура" понимают как обозначающие соединение, которое является достаточно устойчивым для того, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с пригодной степенью чистоты и составление в эффективное терапевтическое средство. Подразумевают, что настоящее изобретение включает стабильные соединения. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят в результате к получению стабильных соединений.

Подразумевают, что "терапевтически эффективное количество" включает количество соединения по настоящему изобретению в отдельности, или количество комбинации заявляемых соединений, или количество соединения по настоящему изобретению в сочетании с другими активными ингредиентами, которые эффективны в качестве средства, ингибирующего ROMK, или эффективны для лечения или предупреждения развития сердечно-сосудистого заболевания.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыт способ лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, которые можно модулировать путем ингибирования ROMK, предусматривающий введение нуждающемуся в таком лечении или в такой профилактике пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения с формулой (I) или соединений с формулой (I), которые описаны в любом из других вариантов осуществления или аспектов, причем такое заболевание или нарушение лечат путем стимуляции диуреза или натрийуреза.

Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыт способ лечения одного или нескольких заболеваний или нарушений, которые можно лечить путем стимуляции диуреза или натрийуреза, причем сердечно-сосудистые заболевания включают без ограничения гипертензию, ишемическую болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, диабетическую сердечную недостаточность, острую декомпенсированную сердечную недостаточность, послеоперационную объемную перегрузку, идиопатический отек, легочную гипертензию, легочную артериальную гипертензию, стойкую недостаточность сердечной мышцы, нефротический синдром и острую почечную недостаточность.

Применяемый в контексте настоящего документа термин "проведение лечения" или "лечение" ох-

включает лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включает:

(а) предупреждение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но у него еще не было диагностировано его наличие,

(b) ингибирование болезненного состояния, т.е. прекращение его развития, и/или

(с) облегчение болезненного состояния, т.е. начало регрессии болезненного состояния.

Подразумевают, что соединения по настоящему изобретению включают все изотопы атомов, присутствующих в настоящих соединениях, независимо от того, встречаются ли эти изотопы в их естественной среде или они сконцентрированы до уровня, превышающего таковой в их естественной среде. Изотопы включают такие атомы, которые имеют одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Например, метил ($-\text{CH}_3$) также включает дейтерированные метальные группы, такие как $-\text{CD}_3$, $-\text{CHD}_2$ или $-\text{CH}_2\text{D}$.

Соединения в соответствии с формулой (I) можно вводить любым способом, подходящим для подлежащего лечению патологического состояния, что может зависеть от необходимости специфического для конкретного места лечения или количества соединения с формулой (I), которое необходимо доставить.

В настоящее изобретение также включен класс фармацевтических композиций, содержащих соединение с формулой (I) и один или несколько нетоксичных, фармацевтически приемлемых носителей, и/или разбавителей, и/или вспомогательных веществ (совместно называемых в настоящем документе "носителями"), и, в случае необходимости, другие активные ингредиенты. Соединения с формулой (I) можно вводить любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, адаптированной к такому пути, и дозой, эффективной для предусмотренного лечения. Соединения и композиции по настоящему изобретению можно вводить, например, перорально, через слизистую оболочку или парентерально, в том числе внутрисосудисто, внутривенно, внутривнутрино, подкожно, внутримышечно и внутрикожно в стандартных дозированных составах, содержащих традиционные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и среды. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающее средство, например, стеарат магния, и разрыхлитель, такой как кросповидон. Смесь носителей можно загрузить в желатиновую капсулу или спрессовать в виде таблетки. Фармацевтическую композицию можно вводить, например, в виде пероральной лекарственной формы или в виде инфузии.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть представлена в форме, например, таблетки, капсулы, содержащей жидкость капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно получают в форме дозированной единицы, содержащей определенное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне от приблизительно 0,1 до 1000 мг, предпочтительно от приблизительно 0,25 до 250 мг и более предпочтительно от приблизительно 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьировать в зависимости от состояния пациента и других факторов, но может быть определена с помощью стандартных способов.

Любую фармацевтическую композицию, рассматриваемую в настоящем документе, можно доставлять, например, перорально посредством любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. К иллюстративным пероральным препаратам относятся без ограничения, например, таблетки, пастилки, леденцы, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, содержащие жидкость капсулы, сиропы и настойки. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, можно получить в соответствии с любыми известными в настоящей области техники способами получения фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. Для получения фармацевтически приемлемых препаратов фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать по меньшей мере одно средство, выбранное из подсластителей, ароматизаторов, красителей, смягчительных средств, антиоксидантов и консервантов.

Таблетку можно получить, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения с формулой (I) по меньшей мере с одним нетоксичным фармацевтически приемлемым наполнителем, подходящим для приготовления таблеток. Примеры наполнителей включают без ограничения, например, инертные разбавители, такие как, например, карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция и фосфат натрия, гранулирующие средства и разрыхлители, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие средства, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и аравийская камедь, и смазывающие средства, такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может не иметь покрытия, или ее можно покрыть с помощью известных методик либо для маскировки неприятного вкуса у неприятного на вкус лекарственного средства, либо для задержки распада таблетки и всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, тем самым поддерживая эффекты активного

ингредиента более длительный период времени. К иллюстративным водорастворимым маскирующим вкус материалам относятся без ограничения гидроксипропилметилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза. К иллюстративным материалам, задерживающим время действия, относятся без ограничения этилцеллюлоза и ацетобутират целлюлозы.

Твердые желатиновые капсулы можно получить, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения с формулой (I) по меньшей мере с одним инертным твердым разбавителем, таким как, например, карбонат кальция, фосфат кальция и каолин.

Мягкие желатиновые капсулы можно получить, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения с формулой (I) по меньшей мере с одним водорастворимым носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль, и по меньшей мере с одной масляной средой, такой как, например, арахисовое масло, жидкий парафин и оливковое масло.

Водную суспензию можно получить, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения с формулой (I) по меньшей мере с одним наполнителем, подходящим для получения водной суспензии. К иллюстративным наполнителям, подходящим для получения водной суспензии, относятся без ограничения, например, суспендирующие средства, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, диспергирующие или смачивающие средства, такие как, например, встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин, продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтиленстеарат, продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например, гептадекаэтиленоксиоксиэтанол, продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитмоноолеат, и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил- и н-пропил-п-гидроксибензоат, по меньшей мере один краситель, по меньшей мере один ароматизатор и/или по меньшей мере один подсластитель, включая без ограничения, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии можно получить, например, путем суспендирования по меньшей мере одного соединения с формулой (I) в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло и кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия также может содержать по меньшей мере один загуститель, такой как, например, пчелиный воск, твердый парафин и цетиловый спирт. Для получения приемлемой масляной суспензии в масляную суспензию можно добавить по меньшей мере один из описанных выше подсластителей и/или по меньшей мере один ароматизатор. Масляная суспензия может дополнительно содержать по меньшей мере один консервант, включая без ограничения, например, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы можно получить, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения с формулой (I) по меньшей мере с одним диспергирующим и/или смачивающим средством, по меньшей мере с одним суспендирующим средством и/или по меньшей мере с одним консервантом. Подходящие диспергирующие средства, смачивающие средства и суспендирующие средства уже были описаны выше. К иллюстративным консервантам относятся без ограничения, например, антиоксиданты, например, аскорбиновая кислота. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере один наполнитель, включая без ограничения, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

Эмульсию по меньшей мере одного соединения с формулой (I) можно получить, например, в виде эмульсии типа "масло-в-воде". Масляную фазу эмульсий, содержащих соединения с формулой (I), можно составить из известных ингредиентов известным способом. Масляная фаза может быть представлена без ограничения, например, растительным маслом, таким как, например, оливковое масло и арахисовое масло, минеральным маслом, таким как, например, жидкий парафин, и их смесями. Хотя данная фаза может содержать только эмульгатор, она может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или как с жиром, так и с маслом. К подходящим эмульгаторам относятся без ограничения, например, встречающиеся в природе фосфатиды, например, соевый лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Предпочтительно, гидрофильный эмульгатор включают совместно с липофильным эмульгатором, который играет роль стабилизатора. Также предпочтительно включать как масло, так и жир. Совместно эмульгатор(-ы) со стабилизатором(-ами) или без него составляют так называемый эмульгирующий воск, а воск вместе с маслом и жиром составляют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая формирует масляно-дисперсную фазу кремовых составов. Эмульсия также может содержать подсластитель, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в составе по настоящему изобретению, включают Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат, лау-

рилсульфат натрия, глицерилдистеарат отдельно или с воском или другие хорошо известные из области техники материалы.

Соединения с формулой (I) также можно доставлять, например, внутривенно, подкожно и/или внутримышечно посредством любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной формы. К иллюстративным инъекционным формам относятся без ограничения, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые среды и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия, стерильные микроэмульсии типа "масло-в-воде" и водные или масляные суспензии.

Составы для парентерального введения могут быть представлены в форме водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или суспензий. Эти растворы и суспензии можно приготовить из стерильных порошков или гранул с применением одного или нескольких носителей или разбавителей, упомянутых для применения в составах для перорального введения, или с применением других подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Соединения можно растворить в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия, трагантовой камеди и/или различных буферах. В фармацевтической области хорошо и широко известны и другие вспомогательные вещества и способы введения. Активный ингредиент также можно вводить путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, включая физиологический раствор, декстрозу или воду, или с циклодекстрином (т.е. каптизоном), солюбилизацией сорастворителем (т.е. пропиленгликолем) или мицеллярной солюбилизацией (т.е. Tween 80).

Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или стерильную инъекционную суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым средам и растворителям, которые можно применять, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этого можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекционных препаратов находят применение и такие жирные кислоты, как олеиновая кислота.

Стерильную инъекционную микроэмульсию типа "масло-в-воде" можно получить, например, путем:

- 1) растворения по меньшей мере одного соединения с формулой (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина;
- 2) объединения масляной фазы, содержащей соединение с формулой (I), со смесью воды и глицерина; и
- 3) переработки данного сочетания с получением микроэмульсии.

Стерильную водную или маслянистую суспензию можно приготовить в соответствии со способами, уже известными в настоящей области техники. Например, стерильный водный раствор или стерильную водную суспензию можно приготовить с нетоксичным парентерально приемлемым разбавителем или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол, и стерильную маслянистую суспензию можно приготовить со стерильным нетоксичным приемлемым растворителем или суспендирующей средой, такой как, например, стерильные нелетучие масла, например, синтетические моно- или диглицериды; и жирные кислоты, такие как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и среды, которые можно применять в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают без ограничения ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, применяемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как разновидности Tween, полиэтиоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR (BASF), или другие подобные полимерные матрицы для доставки, белки сыворотки крови, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполного глицерида и насыщенных растительных жирных кислот, воды, солей или электролитов, таких как протаминсульфат, вторичный кислый фосфат натрия, вторичный кислый фосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин. Для улучшения доставки описанных в настоящем документе соединений состава также можно преимущественно применять циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизированные производные.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которое может содержать одну или несколько стандартных лекарственных форм, включающих соединения с формулой (I). Упаковка может, например, включать металлическую или пластиковую фольгу, на-

пример, блистерная упаковка. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями по применению.

Для получения медицинских средств для введения пациентам, включая людей и других млекопитающих, фармацевтически активные соединения по настоящему изобретению можно переработать в соответствии с общепринятыми фармацевтическими способами. Фармацевтические композиции можно подвергнуть традиционным фармацевтическим манипуляциям, таким как стерилизация, и/или они могут содержать традиционные вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы и буферы. Таблетки и пилюли дополнительно можно снабдить энтеросолюбильными покрытиями. Такие композиции также могут содержать такие вспомогательные вещества, как смачивающие, подслащивающие, ароматизирующие средства и отдушки.

Вводимые количества соединений и режим дозирования для лечения болезненного состояния соединениями и/или композициями по настоящему изобретению зависят от множества факторов, включая возраст, вес, пол, состояние здоровья субъекта, тип заболевания, тяжесть заболевания, путь и частота введения и конкретное используемое соединение. Таким образом, режим дозирования может широко варьировать, но может быть легко определен с помощью стандартных способов. Подходящей может быть суточная доза приблизительно от 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно от приблизительно 0,0025 до приблизительно 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно приблизительно от 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Суточную дозу можно вводить за одну - четыре дозы в сутки. Другие схемы дозирования включают одну дозу в неделю и одну дозу за двухдневный цикл.

В терапевтических целях активные соединения по настоящему изобретению обычно объединяют с одним или несколькими вспомогательными веществами, подходящими для указанного пути введения. При пероральном введении соединения можно смешать с лактозой, сахарозой, порошком крахмала, сложными эфирами целлюлозы с алкановыми кислотами, сложными алкиловыми эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, желатином, аравийской камедью, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом, а затем таблетировать или инкапсулировать для удобства введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать состав с контролируемым высвобождением, который может быть представлен в дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно соединение с формулой (I) и необязательно дополнительное средство, выбранное из любого фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества и среды. Альтернативные композиции по настоящему изобретению содержат описанное в настоящем документе соединение с формулой (I) или его пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или среду.

Фармацевтические композиции могут содержать другие терапевтические средства и могут быть составлены, например, с использованием традиционных твердых или жидких сред или разбавителей, а также фармацевтических добавок такого типа, который подходит для требуемого режима введения (например, наполнителей, связующих средств, консервантов, стабилизаторов и ароматизаторов), в соответствии с методиками, хорошо известными в области получения фармацевтических составов.

Настоящее изобретение также охватывает изделие. В контексте настоящего документа изделие подразумевают как включающее без ограничения наборы и упаковки. Изделие по настоящему изобретению содержит:

- (a) первую емкость;
- (b) фармацевтическую композицию, расположенную в первой емкости, причем композиция содержит первое терапевтическое средство, содержащее соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и
- (c) инструкцию по медицинскому применению препарата, в которой указано, что фармацевтическую композицию можно применять для лечения сердечно-сосудистого нарушения, диуреза и/или натрийуреза.

В соответствии с другим вариантом осуществления, в инструкции по медицинскому применению препарата указано, что фармацевтическую композицию можно применять в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим средством для лечения сердечно-сосудистого нарушения, диуреза и/или натрийуреза. Изделие может дополнительно содержать (d) вторую емкость, причем во второй емкости расположены компоненты (a) и (b), а компонент (c) расположен внутри или снаружи второй емкости. Расположенные в первой и второй емкостях означает, что соответствующая емкость удерживает элемент в своих границах.

Первая емкость представляет собой тару, применяемую для хранения фармацевтической композиции. Эта емкость может быть предназначена для изготовления, хранения, доставки и/или розничной/оптовой продажи. Подразумевают, что первая емкость охватывает бутылку, банку, флакон, колбу, шприц, тубу (например, для препарата в форме крема) или любую другую емкость, применяемую для производства, размещения, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Вторая емкость представляет собой емкость, применяемую для хранения первой емкости и, необязательно, инструкции по медицинскому применению препарата. Примеры второй емкости включают без

ограничения коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, картонные коробки, пакеты (например, бумажные или полиэтиленовые пакеты), сумки и мешки. Инструкция по медицинскому применению препарата может быть физически прикреплена к внешней стороне первой емкости с помощью ленты, клея, скоб или другим способом крепления, или она может находиться внутри второй емкости без каких-либо физических средств крепления к первой емкости. Альтернативно, инструкция по медицинскому применению препарата расположена снаружи второй емкости. Если она расположена снаружи второй емкости, предпочтительно, чтобы инструкция по медицинскому применению препарата была физически прикреплена с помощью ленты, клея, скобки или другого способа крепления. Альтернативно, она может прилагаться или соприкасаться с внешней стороной второй емкости без физического крепления.

Инструкция по медицинскому применению препарата представляет собой этикетку, бирку, маркировку или другой письменный лист, на котором указана информация, относящаяся к фармацевтической композиции, находящейся в первой емкости. Указанная информация обычно определяется контролирующим органом, регулирующим область, в которой изделие будет продаваться (например, Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами США). Предпочтительно, на инструкции по медицинскому применению препарата конкретно указаны показания к применению, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Инструкция по медицинскому применению препарата может быть изготовлена из любого материала, на котором человек может прочитать информацию, содержащуюся в ней или на ней. Предпочтительно, инструкция по медицинскому применению препарата представляет собой материал для печати (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу или пластик на клеевой основе), на котором была сформирована необходимая информация (например, напечатана или нанесена).

Полезность.

Соединения по настоящему изобретению ингибируют активность ROMK. Соответственно, соединения с формулой (I) полезны при лечении патологических состояний, связанных с ингибированием ROMK.

Описанные в настоящем документе соединения предназначены для лечения и/или профилактики любых нарушений, при которых получают полезный эффект от увеличения выведения воды и натрия из организма, или для любого пациента, нуждающегося в диурезе или натрийурезе. К конкретным нарушениям можно отнести любую форму гипертензии или сердечной недостаточности (резкую декомпенсированную и хроническую, диастолическую и систолическую). При лечении сердечной недостаточности соединения будут применять для лечения острой декомпенсированной сердечной недостаточности для уменьшения отека и других симптомов, и/или для преодоления устойчивости к диуретикам других классов, или для сокращения срока пребывания в больнице. Данные соединения также можно применять при сердечной недостаточности после выписки из больницы или во время хронической терапии для лечения симптомов и уменьшения рецидивов острых форм декомпенсации и уменьшения количества случаев госпитализации. К другим нарушениям, при которых диуретик, или натрийуретик, или как первый, так и второй будут давать терапевтический или профилактический эффект, относятся послеоперационная объемная перегрузка, любые отечные состояния, включая идиопатический отек, легочная гипертензия, включая легочную артериальную гипертензию, недостаточность сердечной мышцы, нефротический синдром и острая почечная недостаточность.

Соединения по настоящему изобретению полезны при лечении и/или предупреждении развития различных болезней у человека. Соединения по настоящему изобретению могут быть полезны либо в качестве отдельной терапии, либо в комбинации с другими видами терапии, что, с терапевтической точки зрения, может дать больший полезный эффект. Болезни, при которых могут быть полезны соединения по настоящему изобретению, включают сердечно-сосудистое заболевание и стимуляцию диуреза или натрийуреза.

Один вариант осуществления относится к способу лечения сердечно-сосудистого заболевания. В частности, к сердечно-сосудистым заболеваниям относятся без ограничения гипертензия, коронарная болезнь сердца, инсульт, сердечная недостаточность, систолическая сердечная недостаточность, диастолическая сердечная недостаточность, диабетическая сердечная недостаточность, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, послеоперационная объемная перегрузка, идиопатический отек, легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, недостаточность сердечной мышцы, нефротический синдром и острая почечная недостаточность. Например, для лечения нарушения согласно способу по настоящему варианту осуществления можно вводить терапевтически эффективное количество.

Один вариант осуществления относится к способу стимуляции диуреза или натрийуреза.

В комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, можно вводить одно или несколько дополнительных фармакологически активных средств, включая любые другие диуретики из любого другого класса диуретиков (тиазиды, петлевые диуретики, калийсберегающие, осмотические средства, ингибиторы карбоангидразы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов), ингибиторы ацетилхолинэстеразы, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы нейтральной эндопептидазы, двойные антагонисты ангиотензиновых рецепторов и ингибиторы нейтральной эндопептидазы, антаго-

нисты альдостерона, натрийуретические пептиды, блокаторы кальциевых каналов, релаксин или миметики релаксина, инотропные средства, периферические вазодилататоры или антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Один вариант осуществления относится к соединениям с формулой (I) для применения при терапии. В соответствии с настоящим вариантом осуществления, применение при терапии может включать введение терапевтически эффективного количества соединения с формулой (I).

Настоящее изобретение также относится к применению соединений с формулой (I) для получения лекарственного препарата для лечения сердечно-сосудистого заболевания. В соответствии с настоящим вариантом осуществления, применение для получения лекарственного препарата может включать введение терапевтически эффективного количества соединения с формулой (I) для лечения сердечно-сосудистого заболевания.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений с формулой (I) для получения лекарственного препарата для стимуляции диуреза или натрийуреза.

В соответствии с одним вариантом осуществления, соединения с формулой (I) ингибируют активность ROMK со значениями IC_{50} менее 10 мкМ, например, от 0,001 до менее 10 мкМ, которую измеряют с помощью анализа выведения таллия. Предпочтительно, соединения с формулой (I) ингибируют активность ROMK со значениями IC_{50} менее 1 мкМ, например от 0,001 до менее 1 мкМ. Другие соединения ингибируют активность ROMK со значениями IC_{50} 100 нМ и менее, например от 1 до 100 нМ.

Примеры соединений с формулой (I), которые приведены в разделе "Примеры" ниже, были протестированы в одном или нескольких из описанных ниже анализов.

Способы получения.

Ниже приведены определения используемых символов.

Ar	Арил
ACN	Ацетонитрил
BF ₃ .OEt ₂	Эфират трехфтористого бора
CH ₂ Cl ₂	Дихлорметан
CHCl ₃	Хлороформ
CDCl ₃	Дейтерированный хлороформ
CD ₃ OD	Дейтерированный метанол
DCM	Дихлорметан
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
DMSO- <i>d</i> ₆	Дейтерированный диметилсульфоксид
Et	Этил

EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
HATU	(<i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурония гексафторфосфат)
HCl	Соляная кислота
HCOOH	Муравьиная кислота
HCOONH ₄	Формиат аммония
KI	Йодид калия
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
KOAc	Ацетат калия
K ₃ PO ₄	Фосфат калия
LiOH	Гидроксид лития
Me	Метил
MeOH	Метанол
NaH	Гидрид натрия
NaHCO ₃	Бикарбонат натрия
NaNO ₂	Нитрит натрия
Na ₂ SO ₄	Сульфат натрия
Na ₂ S ₂ O ₃	Тиосульфат натрия
NH ₃	Аммоний
NH ₄ OAc	Ацетат аммония
Pd/C	Палладиевый катализатор на углеродном носителе
Pd ₂ (dba) ₃	Трис(добензилиденацетон)дипалладий (0)
Pd(dppf) ₂ Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(I), комплекс с дихлорметаном
POCl ₃	Оксихлорид фосфора
THF	Тetraгидрофуран
TFA	Трифторуксусная кислота
XANTPHOS	4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
IPA	Изопропиловый спирт
DEA	Диэтиламин
СТАВ	Триацетоксиборгидрид натрия

Синтез.

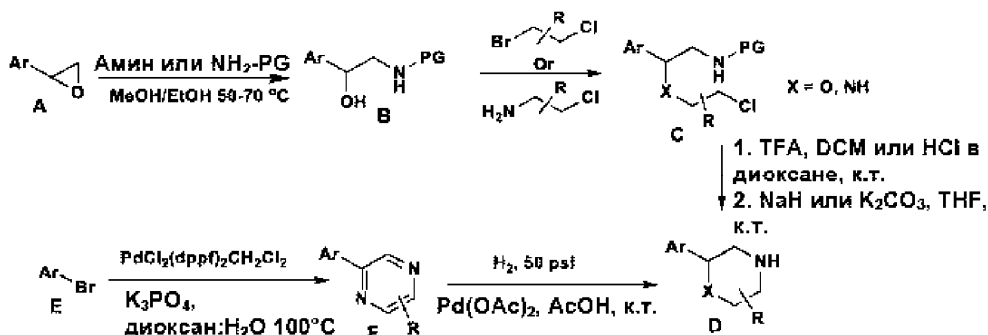
Особенно полезный сборник способов синтеза, которые можно применять для получения соединений по настоящему изобретению, можно найти в Larock R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989). К предпочтительным способам относятся без ограничения описанные ниже. Все источники информации, упомянутые в настоящем документе, таким образом включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Новые соединения по настоящему изобретению можно получить с помощью реакций и методик, описанных в данном разделе. Также, в приведенном ниже описании способов синтеза следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, атмосферу, в которой проводят реакцию, температуру реакции, длительность эксперимента и процедуры обработки, выбраны как стандартные для такой реакции условия, что будет без труда понятно специалисту в настоящей области техники. Специалисту в настоящей области техники без труда будут понятны и ограничения по заместителям, которые совместимы с такими условиями реакции, и тогда необходимо использовать альтернативные способы.

Также будет понятно, что еще одним важным фактором при планировании какого-либо пути синтеза в данной области, является разумный выбор защитной группы, применяемой для защиты реакционно-способных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным источником, в котором описаны многие альтернативы, для практикующего специа-

листа в данной области является Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons (1991)).

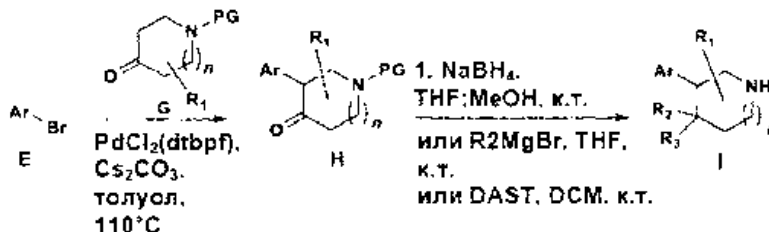
Схема 1



Промежуточные продукты с общей формулой D можно синтезировать согласно схеме 1.

Замещенные эпоксиды (A) превращали в (B) с помощью реакции с соответствующим амином. В подвергали реакциям алкилирования, ацилирования или реакции инверсии Мицунобу с соответствующим образом замещенными алкиламинами или алкил/ацилгалидами с получением (C). У соединения C удаляли защитные группы с применением хлорэтилхлорформиата, TFA или гидрогенизации в присутствии Pd/C с последующей циклизацией с получением промежуточного продукта (D). Промежуточный продукт D (X=N) также синтезировали альтернативным путем с применением соответствующим образом замещенных арилгалидов (E), где E превращали в (F) с помощью реакции сочетания Судзуки соответствующим образом замещенных галогенпиперазинов с последующим восстановлением F под давлением водорода в присутствии ацетата палладия(II) с получением промежуточного продукта (D).

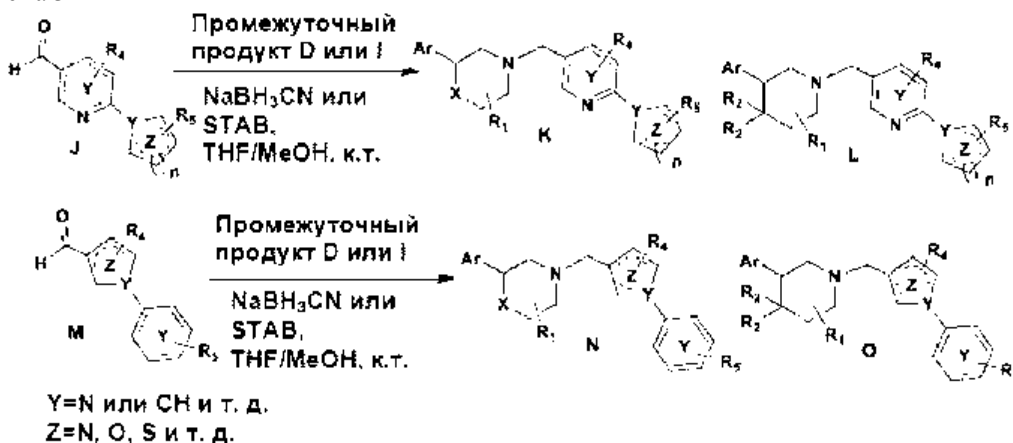
Схема 2



Промежуточные продукты с общей формулой I можно синтезировать согласно схеме 2.

Соответствующим образом замещенные арилгалиды (E) подвергали реакции C-H активации в присутствии N-защитного и соответствующим образом замещенного пиперидинона/пирролидинона с получением H. Соединение H подвергали восстановлению и/или фторированию с последующим удалением защитной группы с N с получением промежуточных продуктов с общей формулой (I).

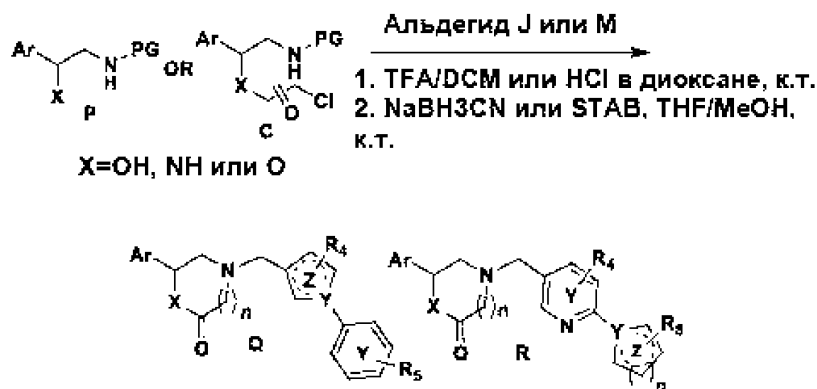
Схема 3



Соединения с общей формулой K, L, N и O можно синтезировать согласно схеме 3.

Альдегиды J и M синтезировали в соответствии с описанными в литературе процедурами и J и M подвергали восстановительному аминированию с борановыми реагентами по типу триацетоксиборгидрид натрия и соответствующим образом замещенными промежуточными продуктами (D или I) с получением соединений с общей формулой K, L, N и O.

Схема 4



Соединения с общей формулой Q и R можно синтезировать согласно схеме 4.

Промежуточные продукты P и C синтезировали согласно описанным в литературе процедурам. Промежуточные продукты P и C подвергали реакции по удалению защитной группы и восстановительному аминированию амина без защитной группы соответствующим образом замещенными альдегидами (J или M) в присутствии борановых реагентов по типу цианоборгидрида натрия с последующей циклизацией с получением соединений с общей формулой Q и R.

Общие методики.

В демонстрационных примерах использовали описанные далее методики, за исключением случаев, где указано иное.

Аналитические ВЭЖХ и ВЭЖХ/МС методики, использованные при характеристике примеров:

Обращенно-фазовую аналитическую ВЭЖХ/МС проводили на системах Shimadzu LC 10AS, соединенных с масс-спектрометрами Waters ZMD, или на системе Waters Aquity, соединенной с масс-спектрометром Waters Micromass ZQ. Хиральную аналитическую ЖХ проводили на приборе Berger Analytical SFC.

Методика A: Ascentis Express C18 (2,1×50 мм), 2,7 микрона; растворитель A: 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,1% TFA; растворитель B: 95% ацетонитрила, 5% воды, 0,1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% B в течение 3 мин, затем 1 мин выдерживали на 100% B; поток: 1,1 мл/мин, УФ 220 нм.

Методика B: Ascentis Express C18 (2,1×50 мм), 2,7 микрона; растворитель A: 95% воды, 5% ацетонитрила с 10 мМ ацетата аммония; растворитель B: 95% ацетонитрила, 5% воды с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% B в течение 3 мин, затем 1 мин выдерживали на 100% B; поток: 1,1 мл/мин, УФ 220 нм.

Методика C: SunFire C18 (4,6×150 мм), 5,0 микрона; растворитель A: 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA; растворитель B: 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA; градиент: 50-100% B в течение 15 мин, затем 5 мин выдерживали на 100% B; поток: 1,1 мл/мин, УФ 220 нм.

Методика D: Kinetex, XB C18 (2,6 мкм×75,3 мм); растворитель A: 10 мМ NH₄CO₂H в 98% воды, 2% ацетонитрила; растворитель B: 10 мМ NH₄CO₂H в 2% воды, 98% ацетонитрила; градиент: 20-100% B в течение 4 мин, затем 0,6 мин выдерживали на 100% B; поток: 1,1 мл/мин, УФ 220 нм.

Методика E: Sunfire C18 (4,6×150 мм), 3,5 микрона; растворитель A: 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA; растворитель B: 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA; градиент: 10-100% B в течение 25 мин, затем 5 мин выдерживали на 100% B; поток: 1,1 мл/мин, УФ 254 нм.

Методика F: Sunfire C18 (4,6×150 мм), 3,5 микрона; растворитель A: 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA; растворитель B: 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA; градиент: 10-100% растворителя B в течение 18 мин, затем 5 мин выдерживали на 100% B; поток: 1,1 мл/мин, УФ 220 нм.

Методика G: SXBridge Phenyl (4,6×150 мм), 3,5 микрона; растворитель A: 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA; растворитель B: 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA; градиент: 10-100% растворителя B в течение 18 мин, затем 5 мин выдерживали на 100% B; поток: 1,1 мл/мин, УФ 220 нм.

Методика H: ZORBAX SB C18 (4,6×50 мм), 5,0 микрона; растворитель A: 10 мМ NH₄CO₂H в 98% воды, 2% ацетонитрила; растворитель B: 10 мМ NH₄CO₂H в 2% воды, 98% ацетонитрила; градиент: 30-100% B в течение 4 мин, затем 0,6 мин выдерживали на 100% B; поток: 1,0 мл/мин, УФ 220 нм.

Методика I: Aquity VEN C8 (2,1×50 мм), 1,7 микрона; растворитель A: 10 мМ ацетата аммония в 95% воды, 5% ацетонитрила; растворитель B: 10 мМ ацетата аммония в 5% воды, 95% ацетонитрила, градиент: 20-90% B в течение 1,1 мин, затем 0,7 мин выдерживали на 90% B; поток: 0,5 мл/мин, УФ 220 нм.

Методика J: Kinetex XB-C18 (3×75 мм), 2,6 микрона; растворитель A: 0,1% HCOOH в воде; растворитель B: ацетонитрил, градиент: 20-90% B в течение 1,1 мин, затем 0,7 мин выдерживали на 90% B; поток: 0,5 мл/мин, УФ 220 нм.

Методика K: Kinetex C18 (2,1×50 мм), 2,6 микрона; растворитель A: 5 мМ ацетата аммония в 95%

воды, 5% ацетонитрила; растворитель В: 5 мМ ацетата аммония в 5% воды, 95% ацетонитрила, градиент: 20-90% В в течение 1,1 мин, затем 0,6 мин выдерживали на 90% В; поток: 0,7 мл/мин, УФ 220 нм.

Методика L: Acquity VEN C18 (3×50 мм), 1,7 микрона; растворитель А: 0,1% TFA в воде, растворитель В: 0,1% TFA в ACN, градиент: 20-90% В в течение 1,0 мин, затем 0,6 мин выдерживали на 90% В; поток: 0,7 мл/мин, УФ 220 нм.

Методика M: Xbridge Phenyl (21,2×250 ID), 5 микрон; растворитель А: 0,1% TFA в воде, растворитель В: ацетонитрил, градиент: 5-25% В в течение 1,0 мин, затем 0,6 мин выдерживали на 90% В поток: 0,7 мл/мин, УФ 220 нм.

Методика N: ZORBAX SB C18 (4,6×50 мм), 5,0 микрона; растворитель А: 0,1 % TFA в 95% воды, 5% ацетонитрила; растворитель В: 0,1 % TFA в 5% воды, 95% ацетонитрила, градиент: 0-100% В в течение 3 мин; поток: 1,1 мл/мин, УФ 220 нм.

Методика O: Acquity UPLC VEN C18 (3×50 мм), 1,7 микрона; растворитель А: 5 мМ ацетата аммония в 95% воды, 5% ацетонитрила; растворитель В: 5 мМ ацетата аммония в 5% воды, 95% ацетонитрила, градиент: 20-90% В в течение 1,1 мин, затем 0,6 мин выдерживали на 90% В; поток: 0,7 мл/мин, УФ 220 нм.

Методика P: Kinetex EVO C18 (4,6×100 мм), 2,6 микрона; растворитель А: 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA; растворитель В: 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA; градиент: 20-100% В в течение 11 мин, затем 1,5 мин выдерживали на 100% В; поток: 1,0 мл/мин, УФ 300 нм.

Методика Q: Kinetex Biphenyl (4,6×11 мм), 2,6 микрона; растворитель А: 0,05% TFA в воде; растворитель В: ацетонитрил, градиент: 20-100% В в течение 11 мин, затем 1,5 мин выдерживали на 100% В; поток: 1,0 мл/мин, УФ 300 нм.

Методика R: XBridge VEN XP C18 (2,1×50 мм), 2,5 микрона; растворитель А: 0,1 % TFA в 95% воды, 5% ацетонитрила; растворитель В: 0,1 % TFA в 5% воды, 95% ацетонитрила, градиент: 0-100% В в течение 3 мин; поток: 1,1 мл/мин, УФ 220 нм.

Методика S: XBridge VEN XP C18 (2,1×50 мм), 2,5 микрона; растворитель А: 10 мМ ацетата аммония в 95% воды, 5% ацетонитрила; растворитель В: 10 мМ ацетата аммония в 5% воды, 95% ацетонитрила, градиент: 0-100% В в течение 3 мин; поток: 1,1 мл/мин, УФ 220 нм.

Методика T: DAD-1 Kinetix biphenyl (4,6×100 мм), 2,6 микрона; растворитель А: 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA; растворитель В: 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA; градиент: 0-100% В в течение 12,5 мин, затем 1,5 мин выдерживали на 100% В; поток: 1,0 мл/мин, УФ 300 нм.

Методика U: DAD-1 Kinetex EVO C18 (4,6×100 мм), 2,6 микрона; растворитель А: 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA; растворитель В: 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA; градиент: 0-100% В в течение 12,5 мин, затем 1,5 мин выдерживали на 100% В; поток: 1,0 мл/мин, УФ 300 нм.

Методики SFC и получения хиральной чистоты.

Методика I: Lux Amylose 2 (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% DEA в n-гексан:EtOH:5:95, поток: 2,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 270 нм.

Методика II: Chiralpak AS-H (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% DEA в n-гексан:EtOH:5:95, поток: 2,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 270 нм.

Методика III: Chiralpak IE (250×4,6 мм), 5,0 микрона; 0,2% DEA в EtOH, поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 220 нм.

Методика IV: Chiralcel IE (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% DEA в n-гексан:EtOH: 50:50, поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 260 нм.

Методика V: Chiralpak IB (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,1% DEA в EtOH, поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 270 нм.

Методика VI: Chiralpak ID (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,1% DEA в EtOH, поток: 1,0 мл/мин; температура: 25°C, УФ: 254 нм.

Методика VII: Chiralpak IF (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% DEA в EtOH, поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 254 нм.

Методика VIII: Chiralpak IA (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% DEA в MeOH, поток: 4,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 280 нм.

Методика IX: Chiralpak ID (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% TEA в n-гексан:EtOH (10:90) поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 254 нм.

Методика X: Chiralcel OJ-H (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% DEA в MeOH, поток: 4,0 мл/мин, температура: 30°C, УФ: 296 нм.

Методика XI: Chiralpak IC (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,1% DEA в MeOH, поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 254 нм.

Методика XII: Chiralpak ADH (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% DEA в MeOH+IPA (1:1), поток: 1,2 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 233 нм.

Методика XIII: Chiralpak AS-H (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% DEA в MeOH, поток: 1,2 мл/мин, температура: 23,3°C, УФ: 271 нм.

Методика XIV: Chiralpak IB (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% DEA в MeOH, поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 254 нм.

Методика XV: Chiralpak ID (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% DEA в MeOH, поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 254 нм.

Методика XVI: Lux Amylose 2 (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,1% DEA в MeOH, поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 254 нм.

Методика XVII: Chiralpak IF (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% DEA в MeOH, поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 254 нм.

Методика XVIII: Chiralpak IE (250×4,6 мм), 5,0 микрона; 0,2% DEA в MeOH, поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 220 нм.

Методика XIX: Lux Cellulose 4 (250×4,6 мм), 5,0 микрона; 0,1% DEA в EtOH, поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 220 нм.

Методика XX: Chiralcel OD-H (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% DEA в MeOH, поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 220 нм.

Методика XXI: Chiralcel OD-H (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% NH₄OH в MeOH и ACN (1:1), поток: 4,0 мл/мин, температура: 30°C, УФ: 290 нм.

Методика XXII: Lux Cellulose C2 (250×4,6 мм), 5,0 микрона; 0,2 % DEA в MeOH, поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 220 нм.

Методика XXIII: Phenomenex IC (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% DEA в EtOH, поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 254 нм.

Методика XXIV: Whelk-1(R,R) (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,1% DEA в MeOH, поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 220 нм.

Методика XXV: Cellulose-4 (250×4,6 мм), 5,0 микрона; 0,1% DEA в ACN, поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 254 нм.

Методика XXVI: Chiralpak IC (250×4,6 мм), 5,0 микрона; 0,2% аммония в ACN:MeOH (1:1); поток: 1,0 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 220 нм.

Методика XXVII: Chiralpak IC (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% NH₄OH в MeOH+ACN (1:1), поток: 1,2 мл/мин, температура: 30°C, УФ: 235 нм.

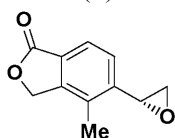
Методика XXVIII: Lux cellulose-2 (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% NH₄OH в MeOH, поток: 1,2 мл/мин, температура: 30°C, УФ: 240 нм.

ЯМР, использованные при характеристике примеров.

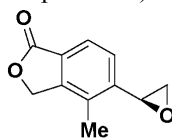
ЯМР-спектры получали с помощью спектрометров с Фурье-преобразованием Bruker или JEOL, работающих на следующих частотах: ¹H ЯМР: 400 МГц или 300 МГц (Bruker). ¹³C ЯМР: 100 МГц или 75 МГц (Bruker). Спектральные данные представлены в формате химического сдвига (множественность, константы связывания и количество атомов водорода). Химические сдвиги указаны в миллионных долях (м.д.) от внутреннего стандарта тетраметилсилана (5 единиц, тетраметилсилан=0 м.д.) и/или относительно пиков растворителя, которые на ¹H ЯМР-спектрах появляются на 2,49 м.д. в случае CD₂HSOCD₃, 3,30 м.д. в случае CD₂HOD и 7,24 м.д. в случае CHCl₃, и которые на ¹³C ЯМР-спектрах появляются на 39,7 м.д. в случае CD₃SOCD₃, 49,0 м.д. в случае CD₃OD и 77,0 м.д. в случае CDCl₃. Все ¹³C ЯМР-спектры разделялись протонами.

Промежуточное соединение 1-I: (R)-4-метил-5-(оксиран-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он.

Промежуточное соединение 1-II: (S)-4-метил-5-(оксиран-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он



Энантиомер-I (1-I)

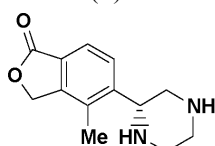


Энантиомер-II (1-II)

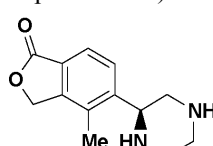
Оба энантиомера синтезировали в соответствии с описанными в литературе методиками (WO 2010/129379).

Промежуточное соединение 2-I: (R)-4-метил-5-(пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он.

Промежуточное соединение 2-II: (S)-4-метил-5-(пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он

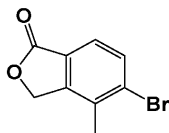


Энантиомер-I (2-I)



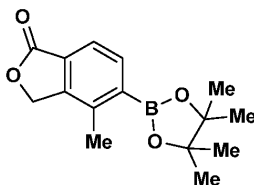
Энантиомер-II (2-II)

Промежуточное соединение 2A: 5-бром-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



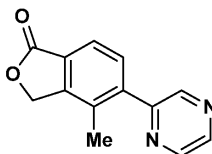
Синтезировали в соответствии с описанными в литературе методиками (международная РСТ-заявка, 2015095097).

Промежуточное соединение 2B: 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он



Раствор промежуточного соединения 2A (12,50 г, 55,10 ммоль), биспинаколотибора (20,97 г, 83,00 ммоль) и ацетата калия (16,21 г, 165,00 ммоль) в диоксане (200 мл) дегазировали азотом в течение 20 мин. Добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4,50 г, 5,51 ммоль) и полученную смесь, дегазированную вновь в течение 10 мин, затем нагревали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток промывали н-гексаном с получением промежуточного соединения 2B (8,55 г, 56,70%) в виде черного твердого вещества. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,28 - 1,43 (m, 12 H), 2,46 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 7,65 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,72 - 7,87 (m, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,43 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 275,1.

Промежуточное соединение 2C: 4-метил-5-(пиразин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он



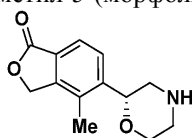
Раствор 2-хлорпиразина (7,94 г, 69,30 ммоль), промежуточного соединения 2B (19,00 г, 69,30 ммоль) и трехосновного фосфата калия (36,80 г, 173,00 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (100 мл) и H_2O (20 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2,83 г, 3,47 ммоль) и полученную смесь, повторно дегазированную в течение 10 мин, затем нагревали при 100°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Redisep-330 г, 40% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 2C (13,00 г, 83,00%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,32 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 7,72 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,73 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,77 - 8,87 (m, 1H), 8,91 (d, $J=2,0$ Гц, 1H). ЖХМС (методика-II): время удерживания 1,06 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 227,0.

Промежуточное соединение 2-I и 2-II.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2C (13,00 г, 57,50 ммоль) в уксусной кислоте (150 мл) добавляли ацетат палладия(II) (1,94 г, 8,62 ммоль). Полученную смесь перемешивали при давлении газообразного H_2 (50 фунтов на квадратный дюйм) при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Полученную смесь фильтровали через Celite® и промывали MeOH. Фильтрат упаривали в условиях пониженного давления и рацемат разделяли на два отдельных энантиомера методом сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) [Chiralpak ADH (250×4,6 мм) 5 микрон; 0,2% DEA в MeOH+IPA (1:1), поток: 1,2 мл/мин. Температура: 23,8°C, УФ: 235 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 2,98 мин), обозначенное как промежуточное соединение 2-I, получали (4,00 г, 30,00%) в виде желтого полутвердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,32 (s, 3H), 2,37 - 2,39 (m, 1H), 2,57 - 2,68 (m, 2H), 2,71 - 2,85 (m, 4H), 2,91 (d, $J=11,55$ Гц, 1H), 3,94 (dd, $J=9,79, 2,76$ Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,64 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=8,03$ Гц, 1H). ЖХМС (методика-II) время удерживания 0,74 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 233,0. Хиральная чистота (методика-XIT): время удерживания 3,00 мин, 99,0% э.и. SOR: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -52,00$ (с 0,05, MeOH). Второе элюированное соединение (время удерживания 3,90 мин), обозначенное как промежуточное соединение 2-II, получали (4,00 г, 30,00%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,32 (s, 3H), 2,37 - 2,39 (m, 1H), 2,57 - 2,68 (m, 2H), 2,71 - 2,85 (m, 4H), 2,91 (d, $J=11,55$ Гц, 1H), 3,94 (dd, $J=9,79, 2,76$ Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,64 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=8,03$ Гц, 1H). ЖХМС (методика-II) время удерживания 3,73 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 233,0. Хиральная чистота (методика-

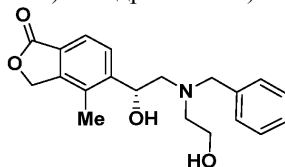
XIT): время удерживания 3,73 мин, 100% э.и. SOR: $[\alpha]_D^{25} = +62,00$ (с 0,05, MeOH).

Промежуточное соединение 3-I: (R)-4-метил-5-(морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он



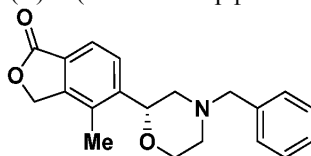
Промежуточное соединение 3A-I:

(R)-5-(2-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-1-гидроксиэтил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1-I (1,00 г, 5,26 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли 2-(бензиламино)этанол (0,75 мл, 5,26 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 48 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в условиях пониженного давления, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток промывали н-гексаном (50 мл) с получением промежуточного соединения 3A-I (1,20 г, 66,90%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,11 (s, 3H), 2,56 - 2,72 (m, 4H), 3,40 - 3,53 (m, 3H), 3,72 (s, 2H), 4,45 - 4,51 (m, 1H), 4,98 (dd, J=7,53, 4,52 Гц, 1H), 5,27 - 5,37 (m, 2H), 5,75 (s, 3H), 7,18 - 7,34 (m, 3H), 7,62 (s, 1H). ЖХМС (методика-H): время удерживания 1,48 мин, [M+H] 342,2.

Промежуточное соединение 3B-I: (R)-5-(4-бензилморфолин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он

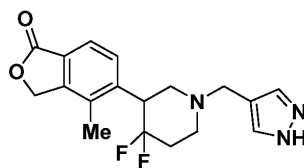


К раствору промежуточного соединения 3A-I (1,20 г, 3,51 ммоль) в THF (25 мл) добавляли три-*n*-бутилфосфин (1,42 г, 7,03 ммоль) с последующим добавлением DIAD (0,82 мл, 4,22 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Redisep-40 г, 55% EtOAc/н-гексаны) с получением промежуточного соединения 3B-I (0,75 г, 66,00%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,18 - 2,22 (m, 3H), 2,23 - 2,28 (m, 1H), 2,51 - 2,56 (m, 1H), 2,75 (d, J=12,55 Гц, 1H), 2,85 (d, J=11,55 Гц, 1H), 3,55 (d, J=5,52 Гц, 2H), 3,73 - 3,80 (m, 1H), 3,99 (dd, J=11,55, 2,01 Гц, 1H), 4,82 (dd, J=10,04, 2,51 Гц, 1H), 5,38 (d, J=2,01 Гц, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,34 (d, J=4,52 Гц, 4H), 7,58 - 7,70 (m, 2H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,74 мин, [M+H] 324,2.

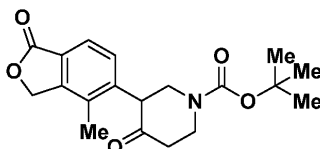
Промежуточное соединение 3-I.

Раствор промежуточного соединения 3B-I (0,75 г, 2,32 ммоль) в этаноле (50 мл) продували азотом в течение 2 мин. Добавляли 10% Pd/C (0,25 г, 2,32 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч в атмосфере H₂. Полученную реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, разбавляли водой, нейтрализовали вод. NaHCO₃ и экстрагировали добавлением этилацетата (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (оксид алюминия-24 г, 5% MeOH/DCM) с получением промежуточного соединения 3-I (0,25 г, 46,20%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,27 (s, 3H), 2,45 (d, J=2,51 Гц, 1H), 2,77 - 2,81 (m, 2H), 2,93 (dd, J=12,55, 2,51 Гц, 1H), 3,63 - 3,70 (m, 1H), 3,90 - 3,95 (m, 1H), 4,71 (dd, J=10,04, 2,51 Гц, 1H), 5,39 (d, J=3,01 Гц, 2H), 7,60 - 7,63 (m, 1H), 7,66 - 7,69 (m, 1H), (способных к обмену протонов не наблюдалось). ЖХМС (методика-H): время удерживания 0,89 мин, [M+H] 234,2.

Промежуточное соединение 4: 5-(1-((1H-пиразол-4-ил)метил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он

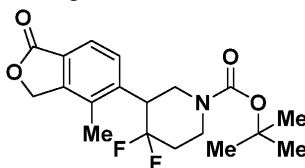


Промежуточное соединение 4A: трет-бутил-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат



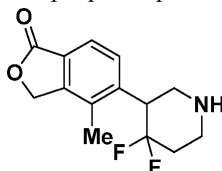
Раствор 5-бром-4-метилизобензофуран-1(3H)-она (1,70 г, 7,53 ммоль), трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,50 г, 12,55 ммоль) и Cs₂CO₃ (4,91 г, 15,06 ммоль) в толуоле (50 мл) дегазировали азотом в течение 20 мин. Добавляли PdCl₂(dtbpf) (0,81 г, 1,25 ммоль) и полученную смесь дегазировали вновь в течение 10 мин и затем нагревали при 110°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 60% EtOAc/н-гексаны) с получением промежуточного соединения 4A (0,90 г, 20,77%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,41 - 1,47 (m, 9H), 2,21 (s, 3H), 2,39 - 2,48 (m, 1H), 2,65 - 2,76 (m, 1H), 3,47 (br. s., 2H), 4,04 - 4,21 (m, 3H), 5,41 (d, J=3,01 Гц, 2H), 7,39 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,03 Гц, 1H). ЖХМС (методика-Н): время удерживания 1,92 мин, [M+H₂O] 363,2.

Промежуточное соединение 4B: трет-бутил-4,4-дифтор-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 4A (0,05 г, 0,14 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли DAST (0,19 мл, 1,44 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную реакцию смесь концентрировали в условиях пониженного давления, разбавляли водой (10 мл), нейтрализовали вод. NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали добавлением DCM (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-12 г, 35% EtOAc/н-гексаны) с получением промежуточного соединения 4B (0,02 г, 37,60%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,42 (s, 9H), 2,12 - 2,19 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,09 (br. s., 1H), 3,37 - 3,44 (m, 1H), 3,60 (d, J=9,54 Гц, 1H), 3,98 (d, J=17,07 Гц, 1H), 4,13 (br. s., 1H), 5,43 (d, J=5,52 Гц, 2H), 7,58 (d, J=7,03 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,03 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. - 93,57, - 111,02. ЖХМС (методика-Н): время удерживания 2,45 мин, [M+H] 368,2.

Промежуточное соединение 4C: 5-(4,4-дифторпиперидин-3-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



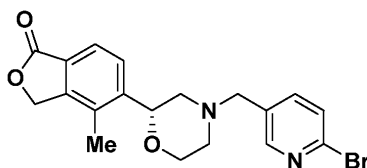
К раствору промежуточного соединения 4B (0,24 г, 0,65 ммоль) в DCM (25 мл) при 0°C добавляли 4n HCl в диоксане (5 мл, 1,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали досуха и разбавляли водой (10 мл). Водный слой промывали этилацетатом (2×20 мл), подщелачивали 10% раствором NaHCO₃ и экстрагировали добавлением DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 4C (0,12 г, 68,70%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,94 - 2,12 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,76 (td, J=12,93, 3,26 Гц, 1H), 2,96 - 3,06 (m, 2H), 3,14 (d, J=12,05 Гц, 1H), 3,51 - 3,63 (m, 1H), 5,38 - 5,43 (m, 2H), 7,52 - 7,57 (m, 1H), 7,67 (d, J=8,03 Гц, 1H) (Способных к обмену протонов не наблюдалось). ¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. - 88,62, - 110,24. ЖХМС (методика-Н): время

удерживания 1,34 мин, [M+H] 268,0.

Промежуточное соединение 4.

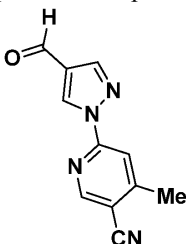
К раствору промежуточного соединения 4С (0,10 г, 0,37 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 1H-пиразол-4-карбальдегид (0,030 г, 0,37 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. К этой смеси добавляли NaCNBH₃ (0,071 г, 1,12 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 12 ч. Полученную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали добавлением DCM (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Полученный остаток промывали диэтиловым эфиром (20 мл) с получением промежуточного соединения 4 (0,08 г, 61,60%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,08 - 2,18 (m, 2H) 2,23 (s, 3H) 2,76 (d, J=11,04 Гц, 1H) 2,86 (d, J=11,55 Гц, 1H) 3,45 (s, 2H) 3,65 - 3,80 (m, 2H) 4,78 (d, J=8,03 Гц, 1H) 5,33 - 5,43 (m, 2H) 7,41 (br. s., 1H) 7,52 - 7,71 (m, 3H) 12,64 (br. s., 1H). ЖХМС (методика-H): время удерживания 1,121 мин, [M+H] 348,2.

Промежуточное соединение 5-I: (R)-5-(4-((6-бромпиридин-3-ил)метил)морфолин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



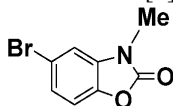
Промежуточное соединение 5-I получали (0,25 г, 72,30%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4, и используя в качестве исходных соединений 6-бромникотинальдегид (0,15 г, 0,85 ммоль) и промежуточное соединение 3-I, ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,68 мин, [M+H] 403,0. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 6: 6-(4-формил-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил



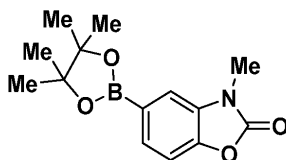
К перемешиваемому раствору 1H-пиразол-4-карбальдегида (1,00 г, 10,40 ммоль) и 6-бром-4-метилникотинитрила (2,05 г, 10,40 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли K₂CO₃ (4,31 г, 31,20 ммоль). Полученную реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 мин, затем добавляли йодид меди (I) (0,59 г, 3,12 ммоль), с последующим добавлением транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (2,59 мл, 16,4 ммоль). Полученную смесь дегазировали вновь в течение 10 мин и нагревали при 110°C в течение 1 ч при микроволновом облучении. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и органический слой концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 20-40% EtOAc/ n-гексан) с получением промежуточного соединения 6 (1,15 г, 52,10%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,62 (s, 3H), 8,10 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,98 (s, 1H). ЖХМС (методика-D), время удерживания 1,68 мин, [M+H] 213,2.

Промежуточное соединение 7: 5-бром-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он



Синтезировали в соответствии с описанными в литературе методиками (международная РСТ-заявка, 2010130773).

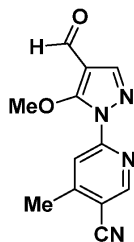
Промежуточное соединение 8: 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он



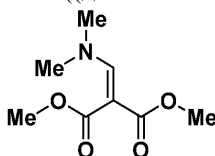
Промежуточное соединение 8 получали (1,30 г, 59,80%) в виде желтого твердого вещества, с ис-

пользованием промежуточного соединения 7 (1,50 г, 6,44 ммоль) в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной для промежуточного соединения 2А. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,31 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 7,34 (d, J=7,93 Гц, 1H), 7,41 - 7,54 (m, 2H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,79 мин, [M-H] 292,2 (водный аддукт).

Промежуточное соединение 9: 6-(4-формил-5-метокси-1H-пиразол-1-ил)-4-метилпиридинитрил

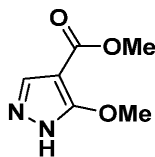


Промежуточное соединение 9А: диметил-2-((диметиламино)метилен)малонат



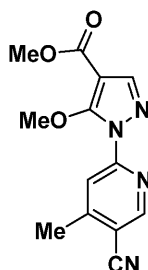
К раствору диметилмалоната (10,00 г, 76,00 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли DMF-DMA (20,27 мл, 151,00 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 9А (13,00 г, 84,00%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,92 - 3,07 (m, 6H), 3,66 - 3,72 (br.s., 3H), 3,74 - 3,79 (br.s., 3H), 7,53 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,63 мин, [M+H] 188,2. Соединение перенесли непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 9В: метил-5-метокси-1H-пиразол-4-карбоксилат



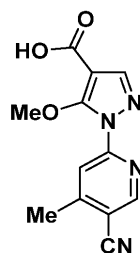
К раствору промежуточного соединения 9А (13,00 г, 69,40 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли NH₂NH₂·2HCl (7,29 г, 69,40 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в DCM (250 мл) и подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ (0,5 л). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-120 г, 45-50% EtOAc/н-гексаны) с получением промежуточного соединения 9В (2,50 г, 13,14%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,67 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 8,11 (d, J=2,27 Гц, 1H), 12,56 (br. s., 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,48 мин, [M+H] 157,0.

Промежуточное соединение 9С: метил-1-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-5-метокси-1H-пиразол-4-карбоксилат



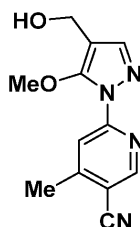
Промежуточное соединение 9С получали (0,80 г, 15,42%) в виде бежевого твердого вещества, с использованием методики синтеза, сходной с таковой для промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 9В (2,50 г, 16,01 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,64 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 7,81 (d, J=1,00 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,89 (s, 1H). ЖХМС (методика-H): время удерживания 1,81 мин, [M+H] 273.

Промежуточное соединение 9D: 1-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-5-метокси-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



К раствору промежуточного соединения 9C (0,80 г, 2,94 ммоль) в THF (25 мл) добавляли $(\text{CH}_3)_3\text{SiOK}$ (1,50 г, 11,75 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученную смесь разбавляли водой (80 мл), нейтрализовывали твердой лимонной кислотой и экстрагировали добавлением этилацетата (2×80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 9D (0,75 г, 61,30%) в виде бежевого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,59 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,86 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 12,37 - 12,91 (br. s, 1H). ЖХМС (методика-Н): время удерживания 0,40 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 259,5.

Промежуточное соединение 9E: 6-(4-(гидроксиметил)-5-метокси-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил

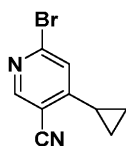


К раствору промежуточного соединения 9D (0,75 г, 2,90 ммоль) в THF (15 мл) добавляли TEA (1,21 мл, 8,71 ммоль) с последующим добавлением изобутилхлорформиата (0,76 мл, 5,81 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали через шоттовскую воронку и фильтрат охлаждали до 0°C и обрабатывали раствором NaBH_4 (0,22 г, 5,81 ммоль) в воде (2 мл) в течение 10 мин. Полученной смеси давали принять температуру окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Полученную смесь разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали 10% раствора NaHCO_3 (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 9E (0,43 г, 53,30%) в виде бежевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,54 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,30 (d, $J=5,02$ Гц, 2H), 4,97 (t, $J=5,52$ Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,681 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 245,0.

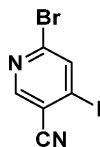
Промежуточное соединение 9.

К раствору промежуточного соединения 9E (0,40 г, 1,64 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли периодидан Десса-Мартина (1,39 г, 3,28 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота и перемешивание продолжали в течение 20 ч. Полученную смесь разбавляли DCM (50 мл) и добавляли 10% NaHCO_3 (50 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 9 (0,30 г, 68,10%) в виде бежевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,61 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 7,91 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,85 (s, 1H). ЖХМС (методика-Н): время удерживания 2,13 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 243,0.

Промежуточное соединение 10: 6-бром-4-циклопропилникотинитрил



Промежуточное соединение 10А: 6-бром-4-йодникотинитрил

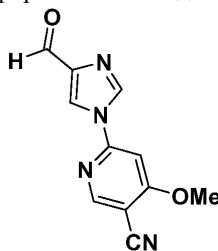


К раствору диизопропиламина (7,79 мл, 54,60 ммоль) в THF (100 мл) добавляли n-BuLi (21,86 мл, 54,60 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Через 30 мин добавляли 6-бромникотинитрил (10,00 г, 54,6 ммоль) в THF (20 мл) с последующим добавлением йода (15,26 г, 60,10 ммоль) в THF (10 мл) и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Полученную реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-80 г, 10-15% EtOAc/н-гексаны) с получением промежуточного соединения 10А (6,50 г, 38,50%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,51 (s, 1H), 8,76 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 10.

К раствору промежуточного соединения 10А (0,60 г, 1,94 ммоль) в смеси толуола (10 мл) и воды (2 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (0,20 г, 2,33 ммоль) с последующим добавлением K_3PO_4 (0,82 г, 3,88 ммоль) и полученную смесь дегазировали в течение 15 мин. Добавляли ацетат палладия(II) (0,05 г, 0,19 ммоль) и трициклогексилфосфин (0,11 г, 0,39 ммоль). Полученную смесь дегазировали вновь в течение 10 мин и нагревали при 140°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-12 г, 15-20% EtOAc/н-гексаны) с получением промежуточного соединения 10 (0,10 г, 23,08%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,93 - 1,02 (m, 1H), 1,04 - 1,13 (m, 1H), 1,19 - 1,35 (m, 2H), 2,05 - 2,21 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,25 мин, $[\text{M}+2\text{H}]$ 223,0.

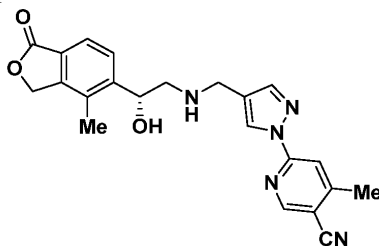
Промежуточное соединение 11: 6-(4-формил-1H-имидазол-1-ил)-4-метоксиникотинитрил



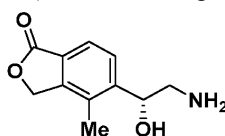
К раствору 1H-имидазол-4-карбальдегида (0,50 г, 5,20 ммоль) и 6-хлор-4-метоксиникотинитрила (1,05 г, 6,24 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,08 г, 7,81 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли ледяной водой (30 мл). Полученный осадок отфильтровывали и промывали этанолом (2 мл) с получением промежуточного соединения 11 (0,30 г, 25,00%), ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 4,13 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,95 (d, $J=1,19$ Гц, 1H), 9,87 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,75 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 229,1.

Промежуточное соединение 12-I:

(R)-6-(4-(((2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)амино)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил



Промежуточное соединение 12А-I: (R)-5-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он

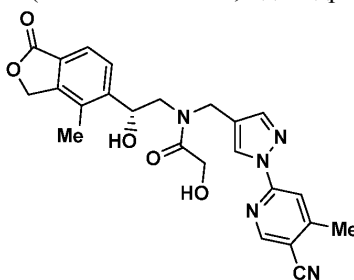


Раствор промежуточного соединения 1-I (1,00 г, 5,26 ммоль) в MeOH (40 мл) при -10°C продували избытком газообразного аммиака и полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч в герметично укупоренной пробирке. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и остаток промывали эфиром (30 мл) с получением промежуточного соединения 12A-I (0,75 г, 68,80%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,26 (s, 3H), 2,52 - 2,56 (m, 1H), 2,69 (dd, J=13,05, 4,02 Гц, 1H), 4,80 (dd, J=8,03, 3,51 Гц, 1H), 5,38 (d, J=1,51 Гц, 3H), 7,65 (s, 2H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-H): время удерживания 0,54 мин, [M+H] 208,2.

Промежуточное соединение 12-I.

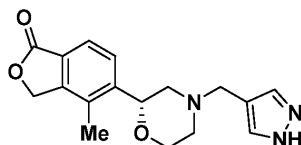
К раствору промежуточного соединения 6 (0,20 г, 0,94 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли уксусную кислоту (0,08 мл, 1,42 ммоль) с последующим добавлением промежуточного соединения 12A-I (0,23 г, 1,13 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли NaCNBH₃ (0,18 г, 2,83 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 12 ч. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл), подщелачивали 10% раствором NaHCO₃ и экстрагировали добавлением этилацетата (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом ВЭЖХ [Luna C18 (250×30ID) 5 микрон; растворитель А: 0,1% TFA в H₂O, растворитель В: ацетонитрил, градиент: 20-100 в течение 14 мин, поток: 25 мл/мин, время удерживания 11,16 мин, УФ 220 нм] с получением промежуточного соединения 12-I (0,09 г, 22,86%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,28 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,86 (d, J=6,00 Гц, 2H), 5,10 - 5,03 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 7,80 - 7,74 (m, 3H), 7,95 (d, J=0,80 Гц, 1H), 8,49 (d, J=0,80 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-H): время удерживания 1,80 мин, [M+H] 404,2, чистота: 99,7%. (методика-С): время удерживания 10,54 мин, чистота: 99,70%. Хиральная чистота (методика-VI): время удерживания 9,44 мин, 100% э.и.

Промежуточное соединение 13-I: (R)-N-((1-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-гидрокси-N-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)ацетамид



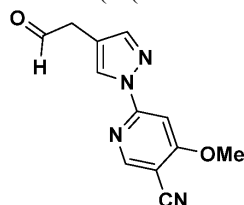
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 12-I (0,23 г, 0,57 ммоль) и 2-гидроксиуксусной кислоты (0,05 г, 0,57 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли HATU (0,43 г, 1,14 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,29 мл, 1,71 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Воду (30 мл) добавляли в полученную смесь, которую затем экстрагировали добавлением DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-12 г, 10-12% MeOH в DCM), с получением промежуточного соединения 13-I (0,15 г, 57,00%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,21 - 2,35 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,14 - 3,29 (m, 1H), 3,37 - 3,68 (m, 1H), 4,10 - 4,36 (m, 2H), 4,41 - 4,78 (m, 3H), 5,08 - 5,30 (m, 1H), 5,31 - 5,45 (m, 2H), 5,66 - 5,92 (m, 1H), 7,61 - 7,77 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,94 - 8,02 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,84 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-A): время удерживания 1,382 мин, [M+H] 462,1, чистота: 98,52%. (методика-B): время удерживания 1,372 мин, [M+H] 462,1, чистота: 99,62%.

Промежуточное соединение 14-I: (R)-5-(4-((1H-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он

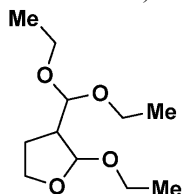


Промежуточное соединение 14-I получали (0,75 г, 27,90%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 3-I (2,00 г, 8,57 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,78-1,87 (m, 1H), 2,11 - 2,20 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,76 (d, J=11,04 Гц, 1H), 2,86 (d, J=11,55 Гц, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,67 - 3,79 (m, 1H), 3,97 (d, J=9,54 Гц, 1H), 4,78 (d, J=8,03 Гц, 1H), 5,38 (d, J=2,01 Гц, 2H), 7,41 (br. s., 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 12,64 (br. s., 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-H): время удерживания 0,767 мин, [M+H] 314,2.

Промежуточное соединение 15: 4-метокси-6-(4-(2-оксоэтил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил

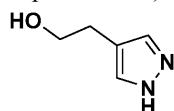


Промежуточное соединение 15A: 3-(диэтоксиметил)-2-этокситетрагидрофуран



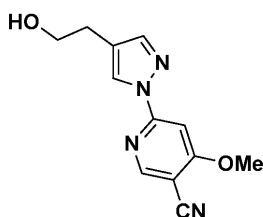
FeCl₃ (0,02 г, 0,14 ммоль) добавляли в колбу, содержащую триэтоксиметан (23,26 г, 157,00 ммоль), и охлаждали до 10°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин и 2,3-дигидрофуран (10,00 г, 143,00 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч, разбавляли DCM (100 мл) и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 15A (30,00 г, 96,00%) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,09 - 1,29 (m, 9H), 1,76 (dd, J=12,55, 5,52 Гц, 1H), 1,84 - 2,13 (m, 1H), 2,29 - 2,57 (m, 1H), 3,38 - 3,81 (m, 6H), 3,82 - 4,14 (m, 2H), 4,33 (d, J=8,53 Гц, 1H), 4,88 - 5,09 (m, 1H).

Промежуточное соединение 15B: 2-(1H-пиразол-4-ил)этанол



К раствору NH₂NH₂·2HCl (18,75 г, 179,00 ммоль) в смеси воды (50 мл) и этанола (25 мл) добавляли промежуточное соединение 15A (30,00 г, 137,00 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Карбонат натрия (30,00 г) добавляли в полученную смесь и упаривали досуха в условиях пониженного давления. Остаток промывали этанолом (100 мл) и упаривали с получением промежуточного соединения 15B (15,00 г, 92,00%) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,78 (t, J=6,38 Гц, 2H), 3,72 (d, J=7,25 Гц, 1H), 3,77 - 3,88 (m, 2H), 7,49 (s, 2H), 9,52 - 10,74 (m, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,40 мин, [M+H] 113,0.

Промежуточное соединение 15C: 6-(4-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метоксиникотинитрил



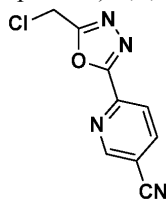
К раствору промежуточного соединения 15B (0,50 г, 4,46 ммоль) и 6-бром-4-метоксиникотинитрила (0,95 г, 4,46 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли K₂CO₃ (1,54 г, 11,15 ммоль) и XANTPHOS (0,52 г, 0,89 ммоль) и полученную реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Добавляли Pd₂(dba)₃ (0,41 г, 0,45 ммоль) и полученную смесь, дегазированную вновь в течение 5 мин, затем нагревали при 100°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 2 - 2,5% MeOH в DCM), с получением промежуточного соединения 15C (0,40 г, 36,70%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,65 (t, J=6,78 Гц, 2H), 3,61 (td, J=6,78, 5,02 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,62 - 4,76 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,73 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,83 мин, [M+H] 245,3.

Промежуточное соединение 15.

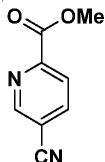
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 15C (0,20 г, 0,82 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,52 г, 1,23 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Полученную смесь разбавляли 10% NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали добавлением DCM (3×25 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным соле-

вым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 15 (0,20 г, 45,32%). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,95 мин, [M+H] 243,0. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 16: 6-(5-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)никотинитрил

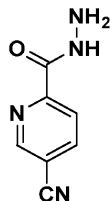


Промежуточное соединение 16А: метил-5-цианопиколинат



К перемешиваемому раствору 6-бромникотинитрила (3,00 г, 16,39 ммоль) в MeOH (80 мл) и DMF (80 мл) добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,68 г, 3,28 ммоль) и ТЕА (5,71 мл, 41,00 ммоль). Полученную смесь нагревали при 60°C в атмосфере СО (при давлении 50 фунтов на квадратный дюйм) в течение 14 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40,00 г, 60% EtOAc/н-гексаны) с получением промежуточного соединения 16А (2,25 г, 85,00%) в виде беловатого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,93 (s, 3H), 8,20 (dd, J=8,03, 1,00 Гц, 1H), 8,54 (dd, J=8,03, 2,01 Гц, 1H), 9,09 - 9,25 (m, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,70 мин, [M+H] 163,1.

Промежуточное соединение 16В: 5-цианопиколиногидразид

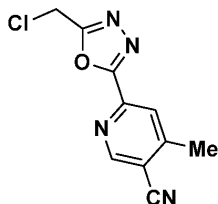


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16А (2,25 г, 13,88 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли гидразингидрат (3,39 мл, 69,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 14 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Полученный осадок отфильтровывали и промывали EtOH (30 мл) с получением промежуточного соединения 16В (1,90 г, 84,00%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,68 (d, J=4,02 Гц, 2H), 7,91 - 8,23 (m, 1H), 8,42 - 8,61 (m, 1H), 8,92 - 9,24 (m, 1H), 10,21 (br. s., 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,45 мин, [M+H] 163,1.

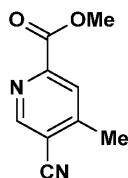
Промежуточное соединение 16.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16В (1,00 г, 6,17 ммоль) в POCl₃ (15 мл) добавляли 2-хлоруксусную кислоту (0,58 г, 6,17 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 100°C в течение 14 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. POCl₃ выпаривали в условиях пониженного давления и смесь разбавляли ледяной водой (100 мл). Кислый раствор подщелачивали путем медленного добавления твердого NaHCO₃ и экстрагировали добавлением этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 20% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 16 (0,25 г, 18,37%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 5,20 (s, 2H), 8,38 (dd, J=8,53, 1,00 Гц, 1H), 8,55 - 8,64 (m, 1H), 9,24 (dd, J=2,01, 1,00 Гц, 1H). (методика-I): время удерживания 0,84 мин, [M+H] 221,4.

Промежуточное соединение 17: 6-(5-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-метилникотинитрил

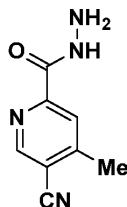


Промежуточное соединение 17А: метил-5-циано-4-метилпиколинат



Промежуточное соединение 17А получали (1,05 г, 39,10%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 16А, и используя в качестве исходного соединения 6-бром-4-метилникотинитрил (3,00 г, 15,23 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,60 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,85 - 8,33 (m, 1H), 9,04 (s, 1H). (методика-I): время удерживания 0,76 мин, [M+H] 177,2.

Промежуточное соединение 17В: 5-циано-4-метилпиколиногидразид



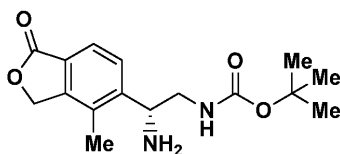
Промежуточное соединение 17В получали (0,45 г, 82,00%) в виде белого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 16В, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 17А (0,55 г, 3,12 ммоль). ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,59 (s, 3H), 4,67 (br. s., 2H), 8,07 (s, 1H), 8,74 - 9,05 (m, 1H), 10,15 (br. s., 1H). (методика-I): время удерживания 0,51 мин, [M+H] 177,2.

Промежуточное соединение 17.

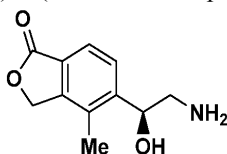
Промежуточное соединение 17 получали (0,20 г, 25,03%) в виде желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 16, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 17В (0,60 г, 3,41 ммоль).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,64 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 9,13 (s, 1H). (методика-I): время удерживания 0,93 мин, [M-H] 232,9.

Промежуточное соединение 18-I: трет-бутил-(R)-(2-амино-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)карбамат

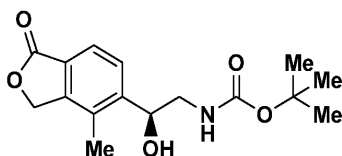


Промежуточное соединение 18А-II: (S)-5-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



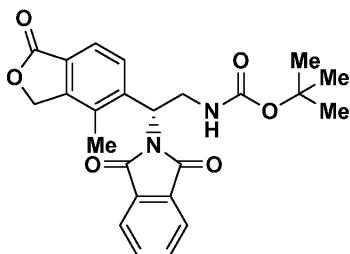
Промежуточное соединение 18А-II получали (40,00 г, 68,80%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 12А-I, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 1-II (40,00 г, 210,00 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,26 (s, 3H), 2,52-2,56 (m, 1H), 2,69 (dd, J=13,05, 4,02 Гц, 1H), 4,80 (dd, J=8,03, 3,51 Гц, 1H), 5,38 (d, J=1,51 Гц, 3H), 7,65 (s, 2H). (Не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-Н): время удерживания 0,54 мин, [M+H] 208,2.

Промежуточное соединение 18В-II: трет-бутил-(S)-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изобензофуран-5-ил)этил)карбамат



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 18А-II (40,00 г, 145,00 ммоль) в DCM (400 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли ТЕА (60,50 мл, 434,00 ммоль) с последующим добавлением ВОС₂O (40,30 мл, 174,00 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали добавлением DCM (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-750 г, 2% MeOH в хлороформе) с получением промежуточного соединения 18В-II: (48,00 г, 80,00%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,35 (s, 9H), 2,29 (s, 3H), 2,96 (ddd, J=13,70, 7,90, 6,00 Гц, 1H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 4,89 - 5,02 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,54 (d, J=4,50 Гц, 1H), 6,89 (t, J=5,80 Гц, 1H), 7,66 (s, 2H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,93 мин, [M+H] 308,4.

Промежуточное соединение 18С-I: трет-бутил (R)-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)карбамат

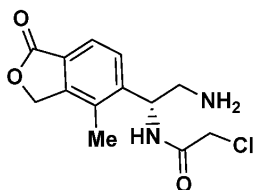


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 18В-II (47,00 г, 113,00 ммоль) в THF (800 мл) добавляли трифенилфосфин (65,30 г, 249,00 ммоль) с последующим добавлением DIAD (39,60 мл, 204,00 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, разбавляли водой (1,5 л) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Redisep - 1,5 кг, 40% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 18С-I (50,00 г, 91,00%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,19-1,33 (m, 9H), 2,28 (s, 3H), 3,63 (dt, J=13,79, 5,57 Гц, 1H), 3,94-4,15 (m, 1H), 5,26-5,46 (m, 2H), 5,65 (dd, J=9,44, 4,15 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,31 Гц, 1H), 7,78-7,94 (m, 5H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,23 мин, [M+H] 437,2.

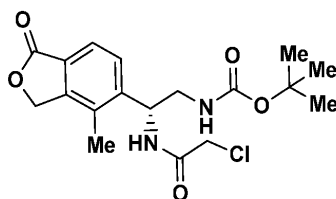
Промежуточное соединение 18-I.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 18С-I (40,00 г, 92,00 ммоль) в MeOH (500 мл) добавляли гидразингидрат (44,80 мл, 916,00 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 14 ч, охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли этилацетатом (200 мл). Полученное твердое вещество отфильтровывали и фильтрат упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Redisep - 330 г, 2% MeOH/хлороформ) с получением промежуточного соединения 18-I (28,50 г, 91,00%) в виде зеленоватого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,35 (s, 9H), 1,87-2,01 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,85-2,97 (m, 1H), 3,10 (dd, J=12,30, 6,27 Гц, 1H), 4,24-4,34 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,87-6,98 (m, 1H), 7,64 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,03 Гц, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,84 мин, [M+H] 307,1.

Промежуточное соединение 19-I: (R)-N-(2-амино-1-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-2-хлорацетамид



Промежуточное соединение 19А-I: трет-бутил-(R)-(2-(2-хлорацетиламино)-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)карбамат

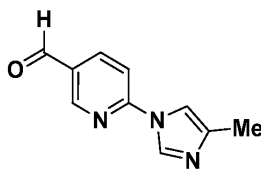


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 18-I (0,50 г, 1,63 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°С добавляли TEA (0,68 мл, 4,90 ммоль) с последующим добавлением хлорацетилхлорида (0,13 мл, 1,63 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением DCM (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-12 г, 2% MeOH в хлороформе) с получением промежуточного соединения 19А-I (0,40 г, 64,00%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,34 (s, 9H), 2,34 (s, 3H), 3,15 - 3,26 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 5,25 (q, J=7,36 Гц, 1H), 5,34 - 5,45 (m, 2H), 7,00 (t, J=5,77 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,03 Гц, 1H), 8,76 (d, J=7,53 Гц, 1H). (методика-Н): время удерживания 1,53 мин, [M+H]⁺ 383,0.

Промежуточное соединение 19-I.

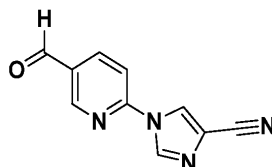
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 19А-I (0,05 г, 0,13 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (1,00 мл, 12,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Полученную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в MeCN (10 мл), воде (0,3 мл) и добавляли Na₂CO₃ (0,07 г, 0,65 ммоль) и полученную смесь нагревали при 80°С в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и избыток твердого карбоната натрия отфильтровывали. Фильтрат сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 19-I (0,04 г, 95,00%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,36 (s, 3H), 3,04 - 3,27 (m, 2H), 4,04 - 4,23 (m, 2H), 5,37 - 5,53 (m, 3H), 7,61 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,03 Гц, 1H), 8,01 (br. s., 2H), 8,91 (d, J=8,53 Гц, 1H). (методика-I): время удерживания 0,53 мин, [M-1]⁻ 281,3.

Промежуточное соединение 20: 6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)никотинальдегид



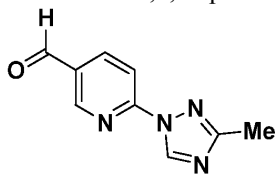
К перемешиваемому раствору 6-бромникотинальдегида (1,25 г, 6,72 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (2,32 г, 16,80 ммоль) и 4-метил-1H-имидазол (0,55 г, 6,72 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°С в течение 1 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (Redisep-40 г, 0-100% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 20 (0,50 г, 39,70%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,50 (s, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,95 (dd, J=6,00, 1,20 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=6,60, 1,80 Гц, 1H), 8,55 (d, 1,20 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), ЖХМС:(методика-Н) время удерживания: 1,03 мин, [M+1]⁺: 188,0.

Промежуточное соединение 21: 1-(5-формилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-карбонитрил



Промежуточное соединение 21 получали (0,40 г, 37,50%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 6-бромникотинальдегид (1,00 г, 5,38 ммоль) и 1H-имидазол-4-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,11 (d, J=8,53 Гц, 1H), 8,53 (dd, J=8,28, 2,26 Гц, 1H), 8,89 (d, J=1,51 Гц, 1H), 9,03 (d, J=1,51 Гц, 1H), 9,05 - 9,10 (m, 1H), 10,14 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ: (методика-Н) время удерживания 0,85 мин, [M+1]⁺: 199,2.

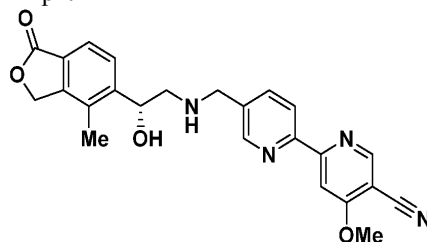
Промежуточное соединение 22: 6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)никотинальдегид



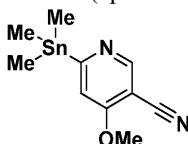
Промежуточное соединение 22 получали (0,30 г, 59,30%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 6-бромникотинальдегид (0,50 г, 2,69 ммоль) и 3-метил-1H-1,2,4-триазол (0,33 г, 4,03 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,42 (s, 3H), 7,99 (d, $J=8,53$ Гц, 1H), 8,47 (dd, $J=8,53, 2,01$ Гц, 1H), 9,02 - 9,04 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 10,12 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ: (методика-Н) время удерживания 0,88 мин, $[\text{M}+1]$: 189,0.

Промежуточное соединение 23-I:

(R)-5'-((2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)амино)метил-4-метокси-[2,2'-бипиридин]-5-карбонитрил

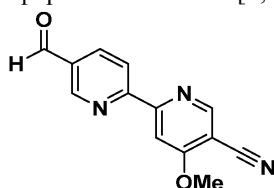


Промежуточное соединение 23A: 4-метокси-6-(триметилстаннил)никотинитрил



Раствор 6-хлор-4-метоксиникотинитрила (2,00 г, 11,86 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали азотом в течение 20 мин. Добавляли гексаметилдиолово (2,71 мл, 13,05 ммоль) и хлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (II) (0,77 г, 1,19 ммоль). Полученную реакционную смесь дегазировали вновь в течение 10 мин, нагревали при 100°C в течение 12 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Полученную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 23A: (5,00 г, 39,50%) в виде темного масла. ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,26 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 299,1. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 23B: 5'-формил-4-метокси-[2,2'-бипиридин]-5-карбонитрил



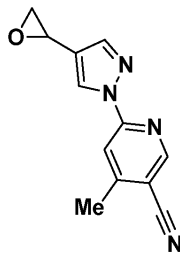
Раствор 6-бромникотинальдегида (1,10 г, 5,91 ммоль) и промежуточного соединения 23A (4,83 г, 6,51 ммоль) в диоксане (20 мл) дегазировали азотом в течение 20 мин. К перемешиваемому раствору добавляли тетракистрифенилфосфинпалладий (0,68 г, 0,59 ммоль) с последующим добавлением йодида меди (I) (0,11 г, 0,59 ммоль) и полученную смесь дегазировали вновь в течение 10 мин. Полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч затем охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 0-40% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 23B (1,60 г, 79,00%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 4,16 (s, 3H), 8,22 (d, $J=14,35$ Гц, 1H), 8,46 (d, $J=8,31$ Гц, 1H), 8,55 - 8,72 (m, 1H), 8,99 (d, $J=1,51$ Гц, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,20 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ: (методика Н) время удерживания: 1,63 мин, $[\text{M}+1]$: 240,0.

Промежуточное соединение 23-I.

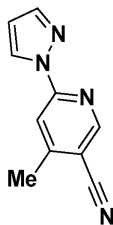
К раствору промежуточного соединения 23B (0,60 г, 1,75 ммоль) в смеси DCM (20 мл) и MeOH (6 мл) добавляли 12A-I (0,36 г, 1,75 ммоль) с последующим добавлением AcOH (0,40 мл, 7,02 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч с последующим добавлением $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3$ (0,37 г, 1,75 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 12 ч.

Реакционную смесь затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали добавлением DCM (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом преп. ВЭЖХ [Symmetry C8 (300×19 ID) 9 микрон; растворитель А: 10 мМ ацетат аммония, растворитель В: ацетонитрил, градиент: 0-100% В в течение 21 мин, поток: 18 мл/мин, время удерживания 12,50 мин, УФ 220 нм] с получением промежуточного соединения 23-I (0,10 г, 13,76%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,22 (s, 3H), 2,58 - 2,71 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 5,04 (br. s., 1H), 5,30 - 5,42 (m, 2H), 5,52 (br. s., 1H), 7,59 - 7,71 (m, 2H), 7,94 (dd, J=8,19, 2,32 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,38 (d, J=8,31 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), (способных к обмену протонов не наблюдалось). ЖХМС/ВЭЖХ: (методика-D) время удерживания: 1,70 мин, [M+1]: 431,0.

Промежуточное соединение 24: 4-метил-6-(4-(оксиран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил

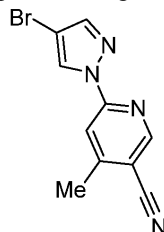


Промежуточное соединение 24А: 4-метил-6-(1H-пиразол-1-ил)никотинитрил



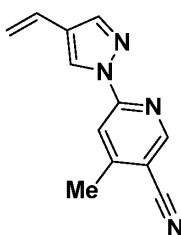
Промежуточное соединение 24А получали (0,85 г, 60,60%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходного соединения 1H-пиразол (0,52 г, 7,61 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,50 (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,85 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ: (методика-H) время удерживания: 1,63 мин, [M+1]: 185,0.

Промежуточное соединение 24В: 6-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил



К раствору промежуточного соединения 24А (0,85 г, 4,61 ммоль) в АсОН (20 мл) по каплям добавляли бром (0,59 мл, 11,54 ммоль) в АсОН (3 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученную смесь вливали в ледяную воду с последующим добавлением насыщенного раствора тиосульфата аммония (10 мл). Полученный осадок отфильтровывали и сушили в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 24В (1,12 г, 92,00%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,60 (s, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,88 (s, 2H). ЖХМС/ВЭЖХ: (методика-D) время удерживания: 2,89 мин, [M+2]: 265,0.

Промежуточное соединение 24С: 4-метил-6-(4-винил-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил



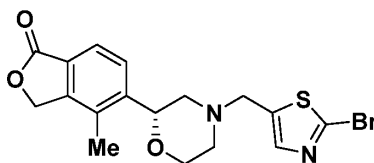
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 24В (1,12 г, 4,37 ммоль) в THF (25 мл) добавляли трибутилвинилолово (1,66 г, 5,25 ммоль) и полученную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин. Добавляли трифенилфосфин (0,34 г, 1,31 ммоль) с последующим добавлением ацетата палла-

дия(II) (0,15 г, 0,66 ммоль) и смесь дегазировали вновь в течение 10 мин. Полученную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 48 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 0-10% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 24С (0,80 г, 87,00%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,58 (s, 3H), 5,76 (d, J=17,70 Гц, 1H), 5,23 (d, J=11,10 Гц, 1H), 6,61 - 6,71 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,85 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ: (методика-Н) время удерживания: 2,06 мин, [M+1]: 211,2.

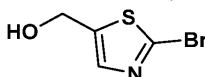
Промежуточное соединение 24.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 24С (0,40 г, 1,90 ммоль) в трет-бутаноле (10 мл) и воде (20 мл) добавляли NBS (0,40 г, 2,28 ммоль) и полученную смесь нагревали при 40°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до 0°C и добавляли NaOH (0,23 г, 5,71 ммоль) в воде (5 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды 2 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 24 (0,30 г). ЖХМС: (методика-1) время удерживания: 1,06 мин, [M+1]: 227,0. Соединение перенесли непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 25-I: (R)-5-(4-((2-бромтиазол-5-ил)метил)морфолин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он

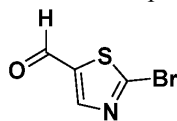


Промежуточное соединение 25А: (2-бромтиазол-5-ил)метанол



К перемешиваемому раствору метил-2-бромтиазол-5-карбоксилата (2,00 г, 9,01 ммоль) в THF (40 мл) добавляли LiBH₄ (1,96 г, 90 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 48 ч. Полученную смесь упаривали в условиях пониженного давления и остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали добавлением DCM (3×75 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 0-35% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 25А (0,65 г, 37,20%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,63 (d, J=5,60 Гц, 2H), 5,67 (d, J=5,60 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H). ЖХМС: (методика-D) время удерживания: 0,68 мин, [M+2]: 196,0.

Промежуточное соединение 25В: 2-бромтиазол-5-карбальдегид

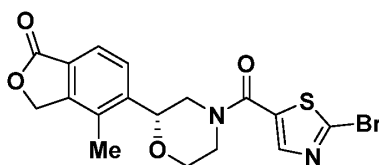


Промежуточное соединение 25В получали (0,38 г, 64,00%) из промежуточного соединения 25А (0,60 г, 3,09 ммоль) в виде белого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой получения промежуточного соединения 9 из 9Е. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,55 (s, 1H), 10,00 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

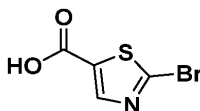
Промежуточное соединение 25-I.

Промежуточное соединение 25-I получали (0,35 г, 45,60%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 23-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 25В (0,18 г, 0,93 ммоль) и промежуточное соединение 3-I (0,22 г, 0,94 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,24 (s, 3H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,76 - 2,85 (m, 1H), 2,89 - 2,95 (m, 1H), 3,68 - 3,77 (m, 1H), 3,78 (br. s., 2H), 3,95 - 4,05 (m, 1H), 4,64 (d, J=5,02 Гц, 1H), 4,76 - 4,85 (m, 1H), 5,39 (d, J=2,01 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,64 - 7,70 (m, 1H). ЖХМС: (методика-1) время удерживания: 1,23 мин, [M+2]: 411,0.

Промежуточное соединение 26-I: (R)-5-(4-(2-бромтиазол-5-карбонил)морфолин-2-ил)-4-метил-изобензофуран-1(3H)-он



Промежуточное соединение 26A: 2-бромтиазол-5-карбоновая кислота

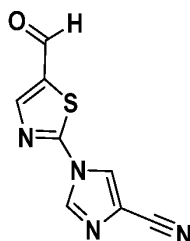


К перемешиваемому раствору метил-2-бромтиазол-5-карбоксилата (1,50 г, 6,75 ммоль) в THF (10 мл), MeOH (4 мл) и воды (2 мл) добавляли LiOH (0,81 г, 33,80 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, разбавляли водой (10 мл) и подкисляли 2н. HCl. Твердый осадок отфильтровывали и сушили в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 26A (0,70 г, 49,80%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,21 (s, 1H), 13,83 (br.s., 1H). ЖХМС: (методика-D) время удерживания: 0,38 мин, [M+2]: 208,0.

Промежуточное соединение 26-I.

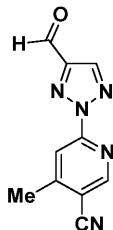
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 26A (0,40 г, 1,92 ммоль) и промежуточного соединения 3-I (0,45 г, 1,92 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TEA (0,80 мл, 5,77 ммоль) с последующим добавлением пропилфосфонового ангидрида (1,22 г, 3,85 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали добавлением DCM (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растирали с DCM/н-гексаном с получением промежуточного соединения 26-I (0,80 г, 67,80%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС: (методика-D) время удерживания: 2,06 мин, [M+2]: 425,0. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 27: 1-(5-формилтиазол-2-ил)-1H-имидазол-4-карбонитрил

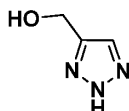


Промежуточное соединение 27 получали (0,12 г, 37,80%) в виде светло-коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 11, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 25B (0,20 г, 1,04 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,65 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,06 (s, 1H). ЖХМС: (методика-D) время удерживания: 0,96 мин, [M+1]: 205,0.

Промежуточное соединение 28: 6-(4-формил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метилникотинитрил



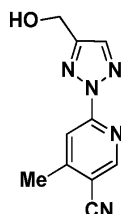
Промежуточное соединение 28A: (1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол



К раствору проп-2-ин-1-ола (2,00 г, 35,70 ммоль) в смеси DMF (18 мл) и MeOH (0,50 мл) в герме-

точно укупоренной пробирке добавляли TMS-N₃ (7,10 мл, 53,50 ммоль) и йодид меди (I) (0,34 г, 1,78 ммоль) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 12 ч, охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (100 мл) и фильтровали через Celite®. Фильтрат упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 28А (3,30 г, 93,00%) в виде коричневой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,55 (d, J=3,51 Гц, 2H), 5,12 - 5,27 (m, 1H), 7,70 (br. s., 1H), 14,58 - 15,07 (br. s., 1H). GCMS: время удерживания 9,36 мин, [M] 99,0. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение 28В: 6-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метилникотинитрил

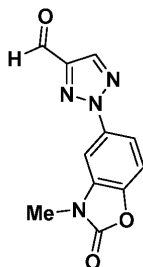


Промежуточное соединение 28В получали (0,50 г, 20,95%) в виде светло-коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 28А (1,00 г, 10,09 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,62 (s, 3H), 4,67 (d, J=5,52 Гц, 2H), 5,49 - 5,54 (m, 1H), 8,12 (d, J=1,00 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,94 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,951 мин, [M+H] 216,2.

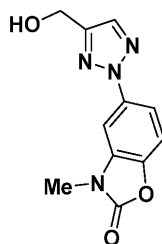
Промежуточное соединение 28.

Промежуточное соединение 28 получали (0,90 г, 64,20%) в виде желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 28В (1,40 г, 6,51 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,67 (s, 3H), 8,29 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,21 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,32 мин, [M+H] 214,2.

Промежуточное соединение 29: 2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбальдегид



Промежуточное соединение 29А: 5-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3Н)-он

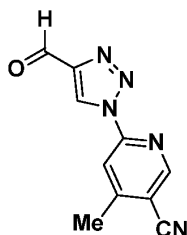


Промежуточное соединение 29А получали (0,65 г, 13,78%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 28А (1,50 г, 15,14 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,42 (s, 3H), 4,65 (d, J=5,52 Гц, 2H), 5,43 (t, J=5,77 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,53 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,78, 2,26 Гц, 1H), 7,85 (d, J=2,26 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,04 мин, [M+H] 247,2.

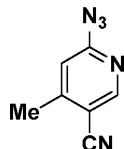
Промежуточное соединение 29.

Промежуточное соединение 29 получали (0,12 г, 79,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 29А (0,15 г, 0,60 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,44 (s, 3H), 7,57 (d, J=8,78 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=8,78, 2,26 Гц, 1H), 7,99 (d, J=2,26 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,18 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,687 мин, [M+H] 245,2.

Промежуточное соединение 30: 6-(4-формил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-метилникотинитрил.

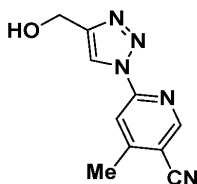


Промежуточное соединение 30А: 6-азидо-4-метилникотинитрил.



К перемешиваемому раствору 6-бром-4-метилникотинитрила (2,00 г, 10,15 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли азид натрия (1,32 г, 20,30 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 12 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 20-35% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 30А (0,87 г, 54,00%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,62 (d, J=1,00 Гц, 3H), 8,28 (t, J=1,00 Гц, 1H), 10,21 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,88 мин, [M+H] 160,2.

Промежуточное соединение 30В: 6-(4-(гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-метилникотинитрил

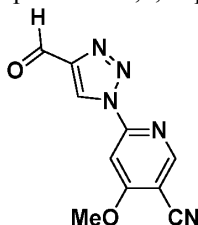


Промежуточное соединение 30В получали (0,21 г, 31,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 28А, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 30А (0,50 г, 3,14 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,65 (s, 3H), 4,63 (d, J=6,53 Гц, 2H), 5,33 - 5,39 (m, 1H), 8,30 (d, J=1,00 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,00 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,87 мин, [M+H] 216,2.

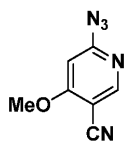
Промежуточное соединение 30.

Промежуточное соединение 30 получали (0,13 г, 65,60%) из промежуточного соединения 30В с использованием методики синтеза, сходной с таковой получения промежуточного соединения 9 из промежуточного соединения 9Е. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,64 - 2,70 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,13 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,42 мин, [M+H] 214,2.

Промежуточное соединение 31: 6-(4-формил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-метоксиникотинитрил



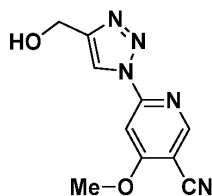
Промежуточное соединение 31А: 6-азидо-4-метоксиникотинитрил



Промежуточное соединение 31А получали (1,40 г, 67,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 30А, и используя в качестве исходного соединения 6-хлор-4-метоксиникотинитрил (2,00 г, 11,86 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,10 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,89 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,79 мин, [M+H] 176,0.

Промежуточное соединение 31В: 6-(4-(гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-метоксиникотино-

нитрил

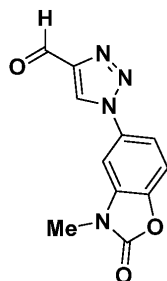


Промежуточное соединение 31В получали (0,23 г, 13,40%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 28А, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 31А (1,30 г, 7,42 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 4,15 - 4,19 (m, 3H), 4,64 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), (способных к обмену протонов не наблюдалось). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,01 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 232,2.

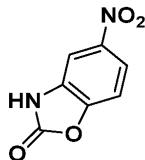
Промежуточное соединение 31.

Промежуточное соединение 31 получали (0,12 г, 60,50%) из промежуточного соединения 31В (0,20 г, 0,86 ммоль) с использованием методики синтеза, сходной с таковой получения промежуточного соединения 9 из промежуточного соединения 9Е. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 4,19 (s, 3H), 7,99 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 10,14 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,142 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 230,2.

Промежуточное соединение 32: 1-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбальдегид

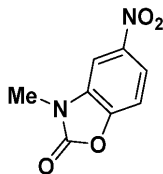


Промежуточное соединение 32А: 5-нитробензо[d]оксазол-2(3H)-он



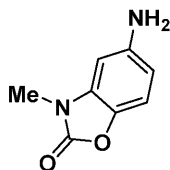
К перемешиваемому раствору 2-амино-4-нитрофенола (5,00 г, 32,40 ммоль) в THF (50 мл) добавляли CDI (6,84 г, 42,20 ммоль) при 70°C и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 32А (5,50 г, 94,00%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,49 (d, $J=8,69$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=2,27$ Гц, 1H), 8,02 (dd, $J=8,69, 2,27$ Гц, 1H). (Способных к обмену протонов не наблюдалось). ЖХМС (методика-H): время удерживания 0,69 мин, $[\text{M}-\text{H}]$ 179,0.

Промежуточное соединение 32В: 3-метил-5-нитробензо[d]оксазол-2(3H)-он



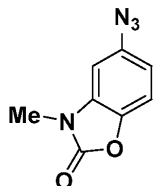
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 32А (5,00 г, 27,80 ммоль) в DMSO (55 мл) добавляли K_2CO_3 (4,22 г, 30,50 ммоль), с последующим добавлением метилиодида (5,21 мл, 83,00 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до 0°C и разбавляли ледяной водой (150 мл). Полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали, сушили в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 32В (4,50 г, 83,00%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,57 (d, $J=8,69$ Гц, 1H), 8,09 (dd, $J=8,69, 2,27$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=2,64$ Гц, 1H), 3,43 (s, 3H). ЖХМС (методика-H): время удерживания 1,23 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 195,2.

Промежуточное соединение 32C: 5-амино-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он



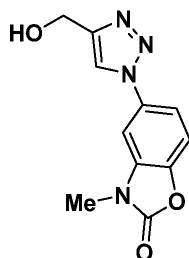
К раствору промежуточного соединения 32B (1,80 г, 9,27 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли 10% Pd/C (0,10 г, 0,93 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере водорода в течение 14 ч. Полученную смесь фильтровали через Celite®, затем промывали 10% MeOH в DCM (20 мл). Фильтрат упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 32C (1,20 г, 80,00%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,23 (s, 3H), 5,06 (br. s., 2H), 6,28 (dd, J=8,53, 2,51 Гц, 1H), 6,37 (d, J=2,01 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,53 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,59 мин, [M+H] 165,2.

Промежуточное соединение 32D: 5-азидо-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он



К раствору промежуточного соединения 32C (1,50 г, 9,14 ммоль) в ACN (20 мл) при 0°C добавляли трет-бутилнитрит (3,26 мл, 27,40 ммоль) с последующим добавлением азидотриметилсилана (3,61 мл, 27,40 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Ее разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 32D (1,00 г, 57,20%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,34 (s, 3H), 6,85 (dd, J=8,53, 2,01 Гц, 1H), 7,14 (d, J=2,51 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,53 Гц, 1H). ЖХМС (методика-H): время удерживания 2,30 мин, [M+H] 191,2.

Промежуточное соединение 32E: 5-(4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он

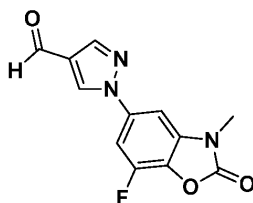


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 32D (1,30 г, 6,84 ммоль) и проп-2-ин-1-ола (0,83 г, 6,84 ммоль) в смеси трет-бутанола (8 мл) и воды (8 мл) добавляли свежеприготовленным 1 М раствором аскорбата натрия (0,55 мл, 0,55 ммоль), с последующим добавлением пентагидрата сульфата меди (II) (0,014 г, 0,055 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 8 ч, разбавляли DCM (200 мл) и промывали водой (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 20-35% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 32E (1,40 г, 83,00%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,32 (s, 3H), 4,62 (d, J=5,67 Гц, 2H), 5,35 (t, J=5,67 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,69 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,50, 2,08 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,27 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H). ЖХМС (методика-H): время удерживания 0,62 мин, [M+H] 247,0.

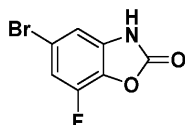
Промежуточное соединение 32.

Промежуточное соединение 32 получали (1,00 г, 78,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 32E (1,30 г, 5,28 ммоль). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,41 (s, 3H), 7,58 (d, J=8,31 Гц, 1H), 7,69 - 7,80 (m, 1H), 7,98 (d, J=2,27 Гц, 1H), 9,55 (s, 1H), 10,13 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,55 мин, [M+H] 245,0.

Промежуточное соединение 33: 1-(7-фтор-3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

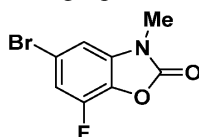


Промежуточное соединение 33А: 5-бром-7-фторбензо[d]оксазол-2(3H)-он



Раствор 2-амино-4-бром-6-фторфенол (2,00 г, 9,71 ммоль) и CDI (1,73 г, 10,68 ммоль) в THF (20 мл) нагревали при 70°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали досуха и разбавляли водой (30 мл). Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 33А (2,00 г, 89,00%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,13 (d, J=1,50 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=10,00, 2,0 Гц, 1H), 7,82 (br.s, 1H). ЖХМС: (методика-I) время удерживания: 1,17 мин, [M+2]: 232,0.

Промежуточное соединение 33В: 5-бром-7-фтор-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он



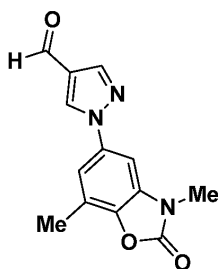
Промежуточное соединение 33В получали (1,90 г, 90,00%) в виде черного твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 32В, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 33А (2,00 г, 8,62 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,40 (s, 3H), 6,94 (dd, J=1,60, 0,90 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=9,3, 1,8 Гц, 1H). ЖХМС: (методика-I) время удерживания: 1,17 мин, [M+2]: 248,0.

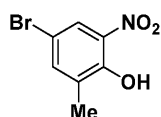
Промежуточное соединение 33.

Промежуточное соединение 33 получали (0,06 г, 11,30%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 33В (0,50 г, 2,03 ммоль) и пиразол-4-карбальдегид (0,49 г, 5,08 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,41 (s, 3H), 7,73 (dd, J=11,55, 2,01 Гц, 1H), 7,79 (d, J=2,01 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,93 (s, 1H). ЖХМС: (методика-L) время удерживания: 0,95 мин, [M+1]: 262,0.

Промежуточное соединение 34: 1-(3,7-диметил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид



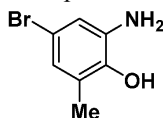
Промежуточное соединение 34А: 4-бром-2-метил-6-нитрофенол



К суспензии 4-бром-2-метилфенола (3,00 г, 16,04 ммоль) в воде (25 мл) добавляли AcOH (1,84 мл, 32,10 ммоль) с последующим добавлением азотной кислоты (3,58 мл, 80,00 ммоль) при 0°C и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 0-15% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 34А

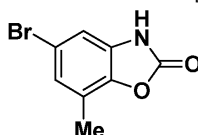
(1,20 г, 30,00%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,34 (s, 3H), 8,38 (dd, $J=3,02, 0,76$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J=3,02$ Гц, 1H), (способных к обмену протонов не наблюдалось). ЖХМС (методика-D) время удерживания: 2,93 мин, $[\text{M}+2]$: 234,0.

Промежуточное соединение 34В: 2-амино-4-бром-6-метилфенол



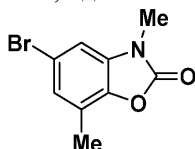
К раствору хлорида олова (II) (5,31 г, 28,00 ммоль) и конц. HCl (6,00 мл, 197,00 ммоль) в MeOH (25 мл) при 0°C добавляли промежуточное соединение 34А (1,30 г, 5,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч, концентрировали в условиях пониженного давления и разбавляли водой (100 мл). Смесь подщелачивали с использованием насыщенного раствора NaHCO_3 , фильтровали через Celite® и фильтрат экстрагировали добавлением DCM (2×75 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 34В (0,90 г, 80,00%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,15 (s, 3H), 4,83 (br. s., 2H), 6,44 (d, $J=2,64$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J=2,27$ Гц, 1H), 8,06 (br. s., 1H). ЖХМС: (методика-D) время удерживания: 2,93 мин, $[\text{M}+2]$: 204,0.

Промежуточное соединение 34С: 5-бром-7-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он



Промежуточное соединение 34С получали (0,85 г, 84,00%) в виде светло-коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 33А, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 34В (0,90 г, 4,45 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,28 (s, 3H) 7,08 (d, $J=1,51$ Гц, 1H) 7,14 (s, 1H), 11,80 (br.s., 1H). ЖХМС: (методика-D) время удерживания: 2,93 мин, $[\text{M}+2]$: 230,0.

Промежуточное соединение 34D: 5-бром-3,7-диметилбензо[d]оксазол-2(3H)-он

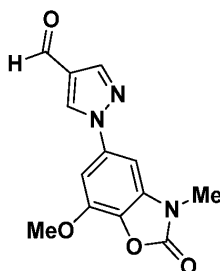


Промежуточное соединение 34D получали (0,90 г, 89,00%) в виде светло-коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 32В, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 34С (0,95 г, 4,17 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,35 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 6,94 (d, $J=1,51$ Гц, 1H), 7,08 - 7,10 (m, 1H). ЖХМС: (методика-H) время удерживания: 2,09 мин, $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]$: 260,0.

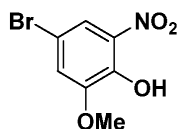
Промежуточное соединение 34.

Промежуточное соединение 34 получали (0,08 г, 15,06%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 34D (0,50 г, 2,07 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,39 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,70 (d, $J=2,01$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,92 (s, 1H). ЖХМС: (методика-L) время удерживания: 0,94 мин, $[\text{M}+1]$: 258,4.

Промежуточное соединение 35: 1-(7-метокси-3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

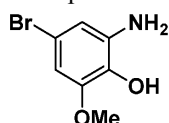


Промежуточное соединение 35A: 4-бром-2-метокси-6-нитрофенол



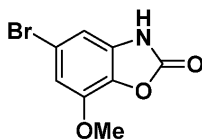
К перемешиваемому раствору 4-бром-2-метоксифенола (4,50 г, 22,16 ммоль) в смеси с диэтиловым эфиром (30 мл) и водой (10 мл) добавляли азотную кислоту (1,19 мл, 26,6 ммоль) в течение 5 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, добавляли водой (50 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 0-20% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 35A (2,50 г, 45,50%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 3,90 (s, 3H), 7,43 (d, $J=2,51$ Гц, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 1H), 10,70 (br. s., 1H). ЖХМС: (методика-I) время удерживания: 0,94 мин, [M+2]: 250,2.

Промежуточное соединение 35B: 2-амино-4-бром-6-метоксифенол



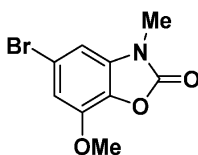
Промежуточное соединение 35B получали (1,50 г, 68,30%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 34B, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 35A (2,50 г, 10,08 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 3,73 (s, 3H), 4,79 (br. s., 2H), 6,36 (d, $J=2,01$ Гц, 1H), 6,43 - 6,47 (m, 1H), 8,34 (br. s., 1H). ЖХМС: (методика-D) время удерживания: 1,51 мин, [M+2]: 220,0.

Промежуточное соединение 35C: 5-бром-7-метоксибензо[d]оксазол-2(3H)-он



Промежуточное соединение 35C получали (1,50 г, 82,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 33A, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 35B (1,63 г, 7,48 ммоль). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 3,90 (s, 3H), 6,89 (d, $J=1,13$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=1,51$ Гц, 1H), 11,80 (br. s., 1H). ЖХМС: (методика-D) время удерживания: 1,79 мин, [M+2]: 246,0.

Промежуточное соединение 35D: 5-бром-7-метокси-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он

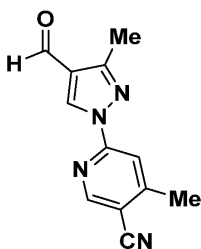


Промежуточное соединение 35D получали (1,40 г, 88,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 32B, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 35C (1,50 г, 6,15 ммоль). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 3,31 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,06 (d, $J=1,51$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=1,13$ Гц, 1H). ЖХМС: (методика-N) время удерживания 1,84 мин, [M+H $_2$ O]: 275,0.

Промежуточное соединение 35.

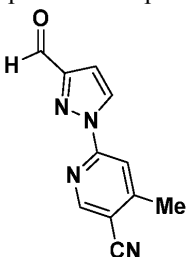
Промежуточное соединение 35 получали (0,24 г, 45,30%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 35D (0,50 г, 1,94 ммоль). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 3,34 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,42 (d, $J=1,89$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=1,89$ Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,93 (s, 1H). ЖХМС: (методика-L) время удерживания: 0,90 мин, [M+1]: 274,1.

Промежуточное соединение 36: 6-(4-формил-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил



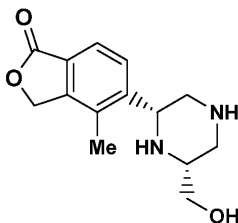
Промежуточное соединение 36 получали (0,21 г, 25,60%) в виде бежевого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходных соединений 3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (0,40 г, 3,63 ммоль) и 6-бром-4-метилникотинитрил. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,52 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 8,01 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 10,00 (s, 1H). ЖХМС: (методика-Н) время удерживания 1,85 мин, [M+H] 227,0.

Промежуточное соединение 37: 6-(3-формил-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил

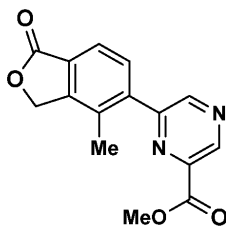


Промежуточное соединение 37 получали (0,27 г, 30,50%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходных соединений 1Н-пиразол-3-карбальдегид (0,40 г, 4,16 ммоль) и 6-бром-4-метилникотинитрил. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,50 - 2,68 (s, 3H), 7,20 - 7,22 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,09 - 8,17 (s, 1H), 8,95 - 8,99 (s, 1H), 10,48 (s, 1H). ЖХМС: (методика-Г) время удерживания 1,00 мин, [M+H] 213,0.

Промежуточное соединение 38-I: 5-((2R,6R)-6-(гидроксиметил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



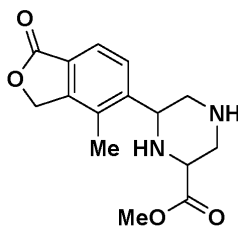
Промежуточное соединение 38А: метил-6-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-2-карбоксилат



Промежуточное соединение 38А получали (6,20 г, 75,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2С, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 2В (8,74 г, 31,90 ммоль) и 6-хлорпиперазин-2-карбоксилат (5,00 г, 29,00 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,34 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 7,76 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,53 Гц, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,26 (s, 1H). ЖХМС (методика-Г): время удерживания 1,15 мин, [M+H] 285,2.

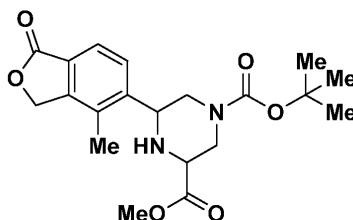
Промежуточное соединение 38В: метил-6-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-2-карбоксилат

043056



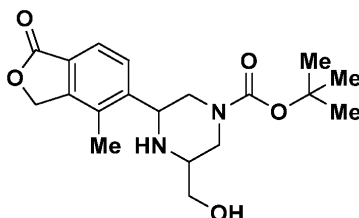
Промежуточное соединение 38B получали (4,00 г, 97,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2-I, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 38A (4,00 г, 14,07 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,25 - 2,32 (m, 4H), 2,54 - 2,62 (m, 1H), 2,82 (d, J=12,55 Гц, 1H), 3,10 (d, J=12,05 Гц, 1H), 3,54 - 3,60 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,06 (d, J=8,03 Гц, 1H), 5,32 - 5,43 (m, 2H), 7,62 - 7,71 (m, 1H), 7,76 - 7,83 (m, 1H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,49 мин, [M+H] 291,5.

Промежуточное соединение 38C: 1-(трет-бутил-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1,3-дикарбоксилат



Промежуточное соединение 38C получали (4,50 г, 95,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 18B-II, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 38B (3,50 г, 12,06 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,31 - 1,51 (m, 9H), 2,26 - 2,39 (m, 3H), 2,74 - 2,95 (m, 1H), 3,06 (br. s., 1H), 3,58 (d, J=8,03 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,82 - 3,94 (m, 1H), 4,03 (d, J=8,53 Гц, 1H), 4,13 - 4,28 (m, 1H), 5,38 - 5,46 (m, 2H), 7,64 - 7,76 (m, 1H), 7,82 (d, J=7,53 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,17 мин, [M+H] 391,6.

Промежуточное соединение 38D-I, II, III и IV: трет-бутил-3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 38C (6,20 г, 11,12 ммоль) в смеси THF (50 мл) и EtOH (50 мл) добавляли LiCl (0,94 г, 22,23 ммоль) и NaBH₄ (0,84 г, 22,23 ммоль) в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Полученную смесь гасили добавлением 10% водного раствора бикарбоната натрия (150 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ [Sunfire OBD (250×30 ID) 5 микрон; растворитель А: 10 mM ацетат аммония в воде, растворитель В: ацетонитрил, градиент: 30-100% В в течение 16 мин, поток: 25 мл/мин] с получением диастереомера I и II. Диастереомер I разделяли на два отдельных энантиомера методом сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) [Chiralpak ADH (250×4,6 мм) 5 микрон; 0,2% NH₄OH в MeOH, поток: 3,0 мл/мин. Температура: 30°C, УФ: 210 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 2,67 мин), обозначенное как промежуточное соединение 38D-I, получали (1,10 г, 27,30%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,42 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 2,78 (dd, J=10,79, 3,26 Гц, 1H), 3,37 - 3,43 (m, 3H), 3,79 - 4,11 (m, 4H), 4,73 (br. s., 1H), 5,41 (s, 2H), 7,69 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,03 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,97 мин, [M+H] 363,2. Хиральная чистота (методика-XII): время удерживания 2,69 мин, 100% э.и. SOR: [α]_D²⁵=-26,00 (с 0,1, MeOH).

Второе элюированное соединение (время удерживания 3,72 мин), обозначенное как промежуточное соединение 38D-II, получали (1,10 г, 27,30%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,42 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 2,78 (dq, J=13,62, 2,99 Гц, 1H), 3,38 - 3,44 (m, 3H), 3,82 - 4,12 (m, 4H), 4,74 (br. s., 1H), 5,41 (s, 2H), 7,69 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,03 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 спо-

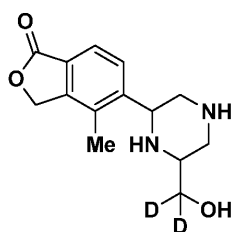
собного к обмену протона). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,97 мин, [M+H] 363,2. Хиральная чистота (методика-XII): время удерживания 3,81 мин, 100% э.и.

Диастереомер II разделяли на два отдельных энантиомера методом СФХ [Luxcellulose-2 (250x21,5 мм) 5 микрон; 0,2% NH₄OH в MeOH+ACN (1:1) поток: 3,0 г/мин. Температура: 30°C, УФ: 235 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 6,64 мин), обозначенное как промежуточное соединение 38D-III, получали (0,25 г, 6,21%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,41 (s, 9H), 2,26 - 2,37 (m, 3H), 2,96 (br. s., 1H), 3,39 (br. s., 2H), 3,57 (d, J=10,54 Гц, 2H), 3,70 - 3,92 (m, 3H), 4,67 (br. s., 1H), 5,40 (s, 2H), 7,68 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,84 (d, J=8,03 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,92 мин, [M+H] 363,2. Хиральная чистота (методика-XIX): время удерживания 6,69 мин, 100% э.и. SOR: [α]_D²⁵=+ 26,00 (с 0,1, MeOH). Второе элюированное соединение (время удерживания 8,49 мин), обозначенное как промежуточное соединение 38D-IV, получали в виде белого твердого вещества (0,25 г, 6,21%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,41 (s, 9H), 2,28 - 2,36 (m, 3H), 2,96 (br. s., 1H), 3,35 - 3,46 (m, 2H), 3,58 (br. s., 3H), 3,75 (d, J=14,05 Гц, 1H), 4,67 (t, J=5,27 Гц, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,68 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,84 (d, J=8,03 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,92 мин, [M+H] 363,2. Хиральная чистота (методика-XIX): время удерживания 8,62 мин, 100% э.и.

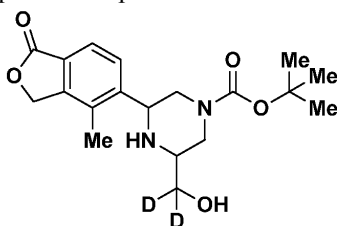
Промежуточное соединение 38-I.

К раствору промежуточного соединения 38D-I (1,50 г, 4,14 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 4 н HCl в диоксане (20 мл, 80 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и концентрировали досуха. Остаток разбавляли MeOH (100 мл), охлаждали до 0°C и и ее продували аммиаком в течение 5 мин. Полученный прозрачный раствор концентрировали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 38-I (1,00 г, 92,00%). Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,31 (s, 3H), 2,59 - 2,77 (m, 2H), 2,82 - 2,95 (m, 2H), 3,38 - 3,44 (m, 2H), 3,73 (br. s., 1H), 3,87 (d, J=11,04 Гц, 1H), 4,04 - 4,23 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,70 (d, J=7,53 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,03 Гц, 1H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,40 мин, [M+H] 263,2. Для определения стереохимии промежуточного соединения 38-I, 5-((2R,6R)-4-(4-бромбензоил)-6-(гидроксиметил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он получали в соответствии с описанной в литературе методикой (US2002/156081A1, 2002) и абсолютную конфигурацию определяли методом монокристаллической рентгеновской дифрактометрии.

Промежуточное соединение 39-I: 5-(6-(гидроксиметил-d₂)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



Промежуточное соединение 39A-I, II, III и IV: трет-бутил-3-(гидроксиметил-d₂)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 39A-I, II, III и IV получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 38A-I, II, III и IV, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 38C (1,40 г, 2,51 ммоль и NaBD₄ (0,21 г, 5,02 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ [Sunfire OBD (250x30 ID) 5 микрон; растворитель A: 10 mM ацетат аммония в воде, растворитель B: ацетонитрил, градиент: 30-100% B в течение 16 мин, поток: 25 мл/мин] с получением диастереомера I и II. Диастереомер I разделяли на два отдельных энантиомера методом СФХ [Chiralpak ADH (250x4,6 мм) 5 микрон; 0,2% NH₄OH в MeOH, поток: 3,0 г/мин. Температура: 30°C, УФ: 210 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 2,67 мин), обозначенное как промежуточное соединение 39A-I, получали (0,20 г, 21,80%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,43 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 2,39 - 2,47 (m, 2H), 2,65 - 2,81 (m, 2H), 3,86 - 4,14 (m, 3H), 4,72 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,70 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,03 Гц, 1H). ЖХМС (методика-I):

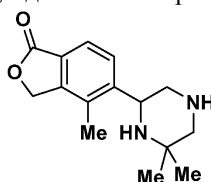
время удерживания 0,97 мин, [M+H] 365,3. Хиральная чистота (методика-XII): время удерживания 2,27 мин, 100% э.и. Второе элюированное соединение (время удерживания 3,72 мин), обозначенное как промежуточное соединение 39А-II, получали (0,20 г, 21,80%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,43 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 2,38 - 2,47 (m, 2H), 2,67 - 2,83 (m, 2H), 3,84 - 4,08 (m, 3H), 4,69 - 4,75 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,70 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,03 Гц, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,97 мин, [M+H] 365,3. Хиральная чистота (методика-XII): время удерживания 2,97 мин, 95,40% э.и.

Диастереомер II разделяли на два отдельных энантиомера методом СФХ [Luxcellulose-2 (250×21,5 мм) 5 микрон; 0,2% NH₄OH в MeOH+ACN (1:1) поток: 70,0 г/мин. Температура: 30°C, УФ: 235 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 6,59 мин), обозначенное как промежуточное соединение 39А-III, получали (0,05 г, 5,47%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,42 (s, 9H), 2,28 - 2,36 (m, 3H), 2,64 - 2,74 (m, 2H), 2,87 - 3,02 (m, 1H), 3,18 (s, 2H), 3,70 - 3,94 (m, 2H), 4,26 (d, J=9,54 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,69 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,03 Гц, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,93 мин, [M+H] 365,3. Хиральная чистота (методика-XIX): время удерживания 6,56 мин, 100% э.и. Второе элюированное соединение (время удерживания 8,32 мин), обозначенное как промежуточное соединение 39А-IV, получали (0,05 г, 5,47%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,42 (s, 9H), 2,28 - 2,37 (m, 3H), 2,66 - 2,72 (m, 2H), 2,87 - 3,02 (m, 1H), 3,18 (s, 2H), 3,70 - 3,94 (m, 2H), 4,26 (d, J=10,54 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,69 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,53 Гц, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,93 мин, [M+H] 365,3. Хиральная чистота (методика-XIX): время удерживания 8,32 мин, 98% э.и.

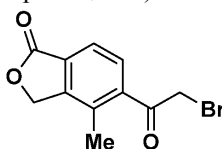
Промежуточное соединение 39-1.

Промежуточное соединение 39-1 получали (0,13 г, 93,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 38-I, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 39А-I (0,20 г, 0,55 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,34 (s, 3H), 2,57 - 2,69 (m, 2H), 3,17 (d, J=10,54 Гц, 1H), 3,21 - 3,31 (m, 2H), 4,59 (d, J=9,54 Гц, 1H), 4,96 (br. s., 1H), 5,33 - 5,48 (m, 2H), 7,70 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,03 Гц, 1H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,39 мин, [M+H] 265,2.

Промежуточное соединение 40-I: 5-(6,6-диметилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он

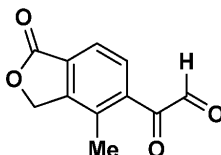


Промежуточное соединение 40А: 5-(2-бромацетил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



Синтезировали в соответствии со сходной описанной в литературе методикой (WO 2010/129379 A1, 2010).

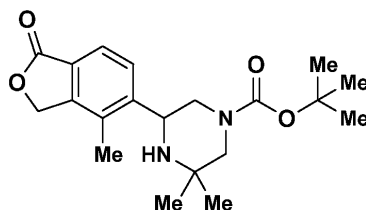
Промежуточное соединение 40В: 2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2-оксоацетальдегид



К раствору промежуточного соединения 40А (2,65 г, 7,88 ммоль) в смеси DMSO (15 мл) и воды (0,142 мл) добавляли 48% HBr в воде (0,018 мл, 0,158 ммоль) и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 5 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл), подщелачивали 10% водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 40В (1,00 г, 43,50%) в виде беловатого твердого вещества. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,29 (s, 3H), 5,54 (br. s., 2H), 7,20 (dd, J=8,07, 0,98 Гц, 1H), 7,74 - 7,88 (m, 1H), 7,95 (d, J=8,31 Гц, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,82 мин, [M-H] 203,0.

Промежуточное соединение 40С: трет-бутил-3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензо-

фуран-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат

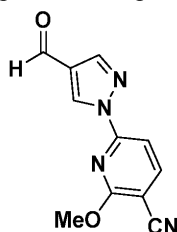


К раствору промежуточного соединения 40В (0,95 г, 3,72 ммоль) в смеси THF (24 мл) и MeOH (6 мл) добавляли 2-метилпропан-1,2-диамин (0,33 г, 3,72 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли NaBH_4 (0,28 г, 7,44 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли TEA (1,556 мл, 11,17 ммоль) с последующим добавлением VOAc_2O (0,864 мл, 3,72 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали добавлением DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 50% EtOAc/н-гексан) с получением рацемата (1,10 г). Рацемат разделяли на два отдельных энантиомера методом СФХ [Chiralpak ADH (250×21,5 мм) 5 микрон; 0,2% NH_4OH в MeOH+ACN (1:1), поток; 3,0 г/мин. Температура: 30°C, УФ: 235 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 3,02 мин), обозначенное как промежуточное соединение 40С-I, получали (0,40 г, 29,80%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,13 (d, $J=16,56$ Гц, 6H), 1,37 - 1,48 (m, 9H), 2,34 (s, 3H), 2,64 - 2,77 (m, 2H), 3,71 (br. s., 1H), 3,97 (br. s., 1H), 4,26 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 5,33 - 5,48 (m, 2H), 7,70 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,61 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 361,4. Хиральная чистота (методика-XII): время удерживания 3,04 мин, 100% э.и. Второе элюированное соединение (время удерживания 4,42 мин), обозначенное как промежуточное соединение 40С-II, получали (0,40 г, 29,80%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,13 (d, $J=16,56$ Гц, 6H), 1,44 (s, 9H), 2,30 - 2,40 (m, 3H), 2,68 (d, $J=2,01$ Гц, 2H), 3,73 (br. s., 1H), 3,94 (s, 1H), 4,26 (d, $J=9,54$ Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,70 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=8,03$ Гц, 1H) (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,61 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 361,4. Хиральная чистота (методика-XII): время удерживания 4,44 мин, 100% э.и.

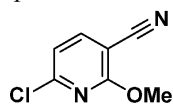
Промежуточное соединение 40-I.

Промежуточное соединение 40-I получали (0,26 г, 90,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 38-I, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 40С-I (0,40 г, 1,11 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,06 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,46 (dd, $J=12,01, 10,51$ Гц, 1H), 2,54 - 2,60 (m, 1H), 2,64 - 2,71 (m, 1H), 2,95 (dt, $J=12,01, 1,50$ Гц, 1H), 4,31 (dd, $J=10,51, 2,75$ Гц, 1H), 5,12 - 5,20 (m, 2H), 7,63 - 7,70 (m, 1H), 7,71 - 7,78 (m, 1H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,47 мин, $[\text{M}-\text{H}]$ 261,3.

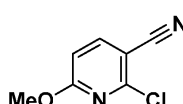
Промежуточное соединение 41: 6-(4-формил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метоксиникотинитрил



Промежуточное соединение 41А: 6-хлор-2-метоксиникотинитрил и промежуточное соединение 41В: 2-хлор-6-метоксиникотинитрил



41A



41B

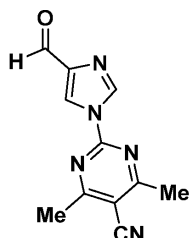
К раствору 2,6-дихлорникотинитрила (0,50 г, 2,89 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли метоксид натрия (0,62 г, 2,89 ммоль) при температуре окружающей среды и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали досуха в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым рас-

твором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ [XBridge Phenyl (250×21,2 ID) 5 микрон; растворитель А: 0,1% TFA в воде, растворитель В: ацетонитрил, градиент: 0-100% В в течение 20 мин, поток: 20 мл/мин, УФ 220 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 15,34 мин), обозначенное как промежуточное соединение 41А, получали (0,10 г, 19,70%) в виде белого твердого вещества, ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 4,08 (s, 3H), 7,02 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,82 (d, J=7,83 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,94 мин, [M+1H] 169,2. Второе элюированное соединение (время удерживания 16,74 мин), обозначенное как промежуточное соединение 41В, получали (0,04 г, 1,64%) в виде беловатого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,95 (s, 3H), 7,07 (s, 1H), 8,29 (d, J=8,53 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,89 мин, [M+1H] 169,2. Структуру промежуточного соединения 41А и 41В определяли методом монокристаллической рентгеновской дифрактометрии.

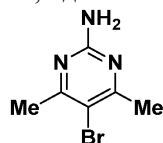
Промежуточное соединение 41.

Промежуточное соединение 41 получали (0,15 г, 62,20%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 11, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 41А (0,16 г, 0,98 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,15 (s, 3H), 7,65 - 7,67 (d, J=6 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,45 - 8,47 (d, J=6 Гц, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,99 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 42: 2-(4-формил-1H-имидазол-1-ил)-4,6-диметилпиримидин-5-карбонитрил

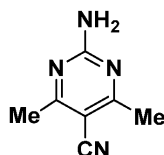


Промежуточное соединение 42А: 5-бром-4,6-диметилпиримидин-2-амин



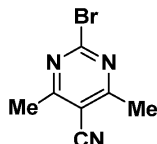
Синтезировали в соответствии с описанными в литературе методиками (WO 2011/103536 A1, 2011).

Промежуточное соединение 42В: 2-амино-4,6-диметилпиримидин-5-карбонитрил



К раствору промежуточного соединения 42А (6,00 г, 29,70 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли цианид меди (I) (3,99 г, 44,55 ммоль) и полученную смесь нагревали при 180°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (100 мл). Полученную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 42В (3,00 г, 54,00%). Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,32-2,41 (m, 6H), 7,533 (s, 2H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,72 мин, [M+H] 149,1.

Промежуточное соединение 42С: 2-бром-4,6-диметилпиримидин-5-карбонитрил



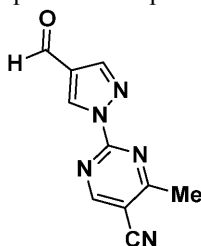
К раствору изоамилнитрита (4,91 мл, 36,4 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) при 0°C добавляли бромид меди (II) (8,14 г, 36,40 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин и добавляли промежуточное соединение 42В (2,70 г, 18,22 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и перемешивание продолжали в течение 3 ч. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 10-20% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 42С (0,90 г, 23,90%). ¹Н ЯМР (400

МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,50-2,63 (m, 6H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,692 мин, [M+H] 211,9.

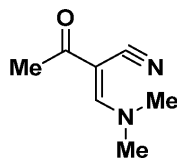
Промежуточное соединение 42.

К раствору 1H-имидазол-4-карбальдегида (0,50 г, 5,20 ммоль) и промежуточного соединения 42С (1,10 г, 5,20 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли триэтиламин (2,18 мл, 15,61 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Полученную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 40% EtOAc/ н-гексан) с получением промежуточного соединения 42 (0,25 г, 21,14%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,89-2,73 (s, 6H), 8,80 (s, 2H), 9,88 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,41 мин, [M+H] 228,2.

Промежуточное соединение 43: 2-(4-формил-1H-пиразол-1-ил)-4-метилпиримидин-5-карбонитрил

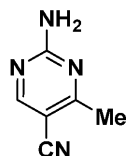


Промежуточное соединение 43А: (Е)-2-((диметиламино)метил)-3-оксобутаннитрил



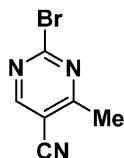
К раствору 3-оксобутаннитрила (10,00 г, 120,00 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли DMF-DMA (19,34 мл, 144,00 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали досуха в условиях пониженного давления, разбавляли н-гексаном (200 мл). Твердый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 43А (13,00 г, 78,00%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,17 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 7,83 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,54 мин, [M+H] 139,2.

Промежуточное соединение 43В: 2-амино-4-метилпиримидин-5-карбонитрил



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 43А (12,00 г, 87,00 ммоль) в EtOH (25 мл) добавляли гуанидинкарбонат (31,30 г, 174,00 ммоль) и ацетат натрия (21,37 г, 261,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали досуха и разбавляли н-гексаном (200 мл). Твердый осадок отфильтровывали, промывали EtOH (30 мл) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 43В (9,50 г, 82,00%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,38 (s, 3H), 7,62 (s, 2H), 8,53 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,54 мин, [M+H] 135,1.

Промежуточное соединение 43С: 2-бром-4-метилпиримидин-5-карбонитрил



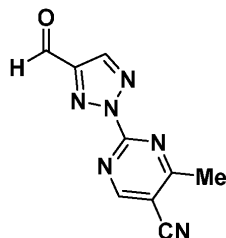
К раствору промежуточного соединения 43В (5,00 г, 37,30 ммоль) в смеси THF (75 мл) и DMF (15 мл) добавляли бромид меди (II) (16,65 г, 74,50 ммоль), изоамилнитрит (7,53 мл, 55,9 ммоль) при температуре окружающей среды и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали досуха в условиях пониженного давления, разбавляли DCM (200 мл), твердый осадок отфильтровывали и промывали THF (200 мл). Объединенный органический фильтрат промывали 10% водным раствором бикарбоната натрия (150 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-120 г, 0-15% EtOAc/ н-гексан) с получением промежуточного соединения 43С (0,75 г, 10,00%). ¹H ЯМР

(400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,65 (s, 3H), 9,08 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,92 мин, [M+2H] 199,1.

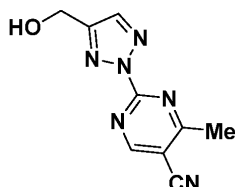
Промежуточное соединение 43.

Промежуточное соединение 43 получали (0,04 г, 14,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 15С, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 43С (0,30 г, 1,56 ммоль) и 1Н-пиразол-4-карбальдегид (0,18 г, 1,89 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,66 (s, 3H), 8,37 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,00 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,74 мин, [M+H] 214,1.

Промежуточное соединение 44: 2-(4-формил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метилпиримидин-5-карбонитрил



Промежуточное соединение 44А: 2-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метилпиримидин-5-карбонитрил

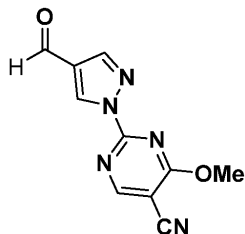


К раствору (2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (0,75 г, 0,76 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (1,08 г, 7,81 ммоль), промежуточное соединение 43С (0,10 г, 0,50 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 44А (0,02 г, 18,00%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,75 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,74 мин, [M-H] 215,1.

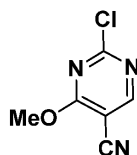
Промежуточное соединение 44.

Промежуточное соединение 44 получали (0,19 г, 77,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 44А (0,25 г, 1,16 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (0,61 г, 1,44 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,80 (s, 3H), 8,80 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 10,23 (s, 1H). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,59 мин, [M+H] 215,1.

Промежуточное соединение 45: 2-(4-формил-1Н-пиразол-1-ил)-4-метоксипиримидин-5-карбонитрил



Промежуточное соединение 45А: 2-хлор-4-метоксипиримидин-5-карбонитрил



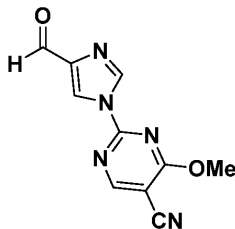
Синтезировали в соответствии с описанными в литературе методиками (US2015/291629 A1, 2015).

Промежуточное соединение 45.

Промежуточное соединение 45 получали (0,15 г, 55,00%) в виде беловатого твердого вещества с ис-

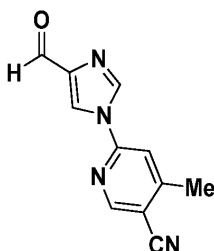
пользованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 11, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 45А (0,20 г, 1,18 ммоль) и 1Н-пиразол-4-карбальдегид (0,17 г, 1,77 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,20 (s, 3H), 8,38 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,00 (s, 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,75 мин, [M+H] 230,1.

Промежуточное соединение 46: 2-(4-формил-1Н-имидазол-1-ил)-4-метоксипиримидин-5-карбонитрил



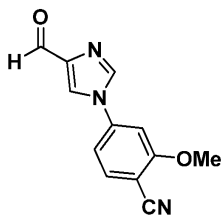
Промежуточное соединение 46 получали (0,75 г, 55,50%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 11, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 45А (1,00 г, 5,90 ммоль) и 1Н-имидазол-4-карбальдегид (1,13 г, 11,79 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,23 (s, 3H), 8,84 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,88 (s, 1H). ЖХМС (методика-И): время удерживания 0,80 мин, [M+H] 230,2.

Промежуточное соединение 47: 6-(4-формил-1Н-имидазол-1-ил)-4-метилникотинитрил



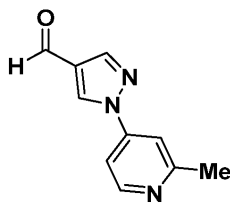
Промежуточное соединение 47 получали (0,10 г, 9,28%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 15С, и используя в качестве исходных соединений 6-бром-4-метилникотинитрил (1,0 г, 5,08 ммоль) и 1Н-имидазол-4-карбальдегид (0,61 г, 6,34 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,59 (s, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,86 (s, 1H). ЖХМС (методика-Л): время удерживания 0,73 мин, [M+H] 213,1.

Промежуточное соединение 48: 4-(4-формил-1Н-имидазол-1-ил)-2-метоксибензонитрил



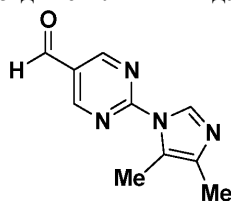
К перемешиваемому раствору 1Н-имидазол-4-карбальдегида (1,00 г, 10,41 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 4-бром-2-метоксибензонитрил (2,20 г, 10,41 ммоль), N,N-диметилглицин (1,073 г, 10,41 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,39 г, 10,41 ммоль) с последующим добавлением йодида меди (I) (1,98 г, 10,41 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч в герметично укупоренной пробирке. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали досуха в вакууме, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали добавлением DCM (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 48 (0,80 г, 33,80%) в виде коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,04 (s, 3H), 7,56 (dd, J=8,35, 1,95 Гц, 1H), 7,66 (d, J=1,44 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,41 Гц, 1H), 8,67 - 8,72 (m, 1H), 8,85 - 8,89 (m, 1H), 9,84 - 9,87 (m, 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,76 мин, [M+H] 228,1.

Промежуточное соединение 49: 1-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

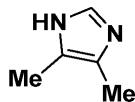


Промежуточное соединение 49 получали (0,50 г, 49,50%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 48, и используя в качестве исходных соединений 4-бром-2-метилпиридин (1,00 г, 5,81 ммоль) и 1Н-пиразол-4-карбальдегид (0,84 г, 8,72 ммоль). Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик. ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,69 мин, [M+H] 188,2.

Промежуточное соединение 50: 2-(4,5-диметил-1Н-имидазол-1-ил)пиримидин-5-карбальдегид



Промежуточное соединение 50А: 4,5-диметил-1Н-имидазол



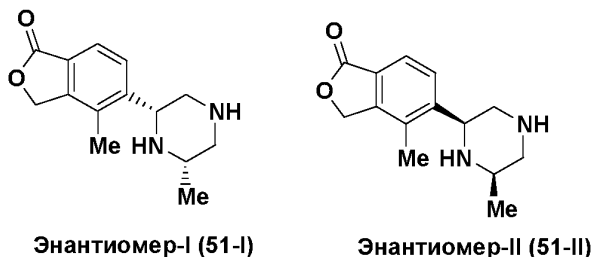
Синтезировали в соответствии с описанными в литературе методиками (Angewandte Chemie, 49, (2010), 5322 - 5326).

Промежуточное соединение 50.

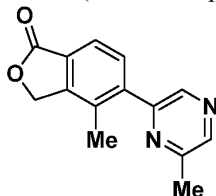
К раствору 4,5-диметил-1Н-имидазола (0,15 г, 1,60 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли K_2CO_3 (0,44 г, 3,21 ммоль), 2-бромпиримидин-5-карбальдегид (0,20 г, 1,07 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через Celite®.

Фильтрат упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 40% EtOAc/ н-гексан) с получением промежуточного соединения 50 (0,18 г, 86,00%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,13 (d, J=0,49 Гц, 3H), 2,16 (s, 3H), 8,47 (s, 1H), 9,27 (s, 2H), 10,11 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 51-I: 4-метил-5-((2R,6S)-6-метилпиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он и промежуточное соединение 51-II: 4-метил-5-((2S,6R)-6-метилпиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он



Промежуточное соединение 51А: 4-метил-5-((6-метилпиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он



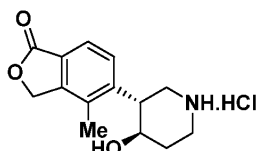
Промежуточное соединение 51А получали (14,00 г, 80,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2С, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 2В (20,00 г, 7,3,00 ммоль) и 2-хлор-6-метилпиперазин (9,38 г, 73,0 ммоль). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,23 (s, 3H), 2,59 (s, 3H) 5,50 (s, 2H), 7,69 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,83 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,69 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время

удерживания 1,41 мин, [M+H] 241,2.

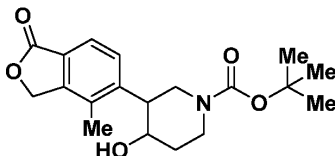
Промежуточное соединение 51-I и 51-II.

Промежуточное соединение 51-I и 51-II получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2-I и 2-II, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 51A (10,00 г, 41,6 ммоль). Рацемат разделяли на два отдельных энантиомера методом СФХ [Chiralpak IC (250×4,6 мм) 5 микрон; 0,2% NH₄OH в MeOH+ACN (1:1), поток: 1,2 мл/мин. Температура: 30°C, УФ: 235 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 4,83 мин), обозначенное как промежуточное соединение 51-I, получали (3,50 г, 41,00%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,96 (d, J=6,02 Гц, 3H) 2,14 - 2,22 (m, 2H) 2,29 (s, 3H) 2,74 - 2,84 (m, 3H) 4,02 (dd, J=10,04, 2,51 Гц, 1H) 5,38 (s, 2H) 7,65 (d, J=8,03 Гц, 1H) 7,81 (d, J=8,03 Гц, 1H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,636 мин, [M+H] 247,2. Хиральная чистота (методика-XXVII): время удерживания 4,86 мин, 99,30% э.и. SOR: [α]²⁵_D= -38,00 (с 0,10, MeOH). Для определения стереохимии промежуточного соединения 51-I, 5-((2R,6S)-4-(3,5-дибромбензоил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он получали в соответствии с описанной в литературе методикой (WO2011/012896, 2011) и абсолютную конфигурацию определяли методом монокристаллической рентгеновской дифрактометрии. Второе элюированное соединение (время удерживания 6,12 мин), обозначенное как промежуточное соединение 51-II, получали (3,10 г, 36,00%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,97 (d, J=6,02 Гц, 3H), 2,12 - 2,26 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,74 - 2,84 (m, 3H), 4,02 (dd, J=10,04, 2,51 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,65 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,03 Гц, 1H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,548 мин, [M+H] 247,2. Хиральная чистота (методика-XXVII): время удерживания 5,96 мин, 96,00% э.и. SOR: [α]²⁵_D= +32,00 (с 0,10, MeOH).

Промежуточное соединение 52-I: 5-((3R,4R)-4-гидроксипиперидин-3-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-онгидрохлорид



Промежуточное соединение 52A-I, II, III и IV: трет-бутил-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



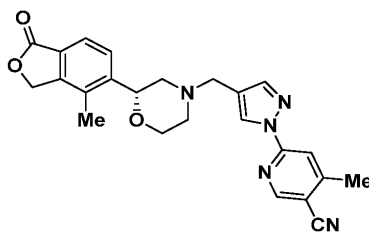
К раствору промежуточного соединения 4A (4,00 г, 11,58 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли NaBH₄ (1,46 г, 23,16 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления и разбавляли водой (100 мл). Твердый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением диастереомера I (2,7 г). Фильтрат экстрагировали добавлением 10% MeOH в DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением диастереомера II (0,8 г). Диастереомер I разделяли на два отдельных энантиомера методом СФХ [Lux cellulose-2 (250×4,6 мм) 5 микрон; 0,2% NH₄OH в MeOH, поток: 1,2 мл/мин. Температура: 30°C, УФ: 240 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 3,98 мин), обозначенное как промежуточное соединение 52A-I, получали (1,20 г, 30,00%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,42 (s, 9H), 1,89 - 1,98 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,82 (d, J=9,54 Гц, 3H), 3,17 (d, J=4,02 Гц, 1H), 3,78 (br. s., 1H), 3,95 (br. s., 2H), 4,70 (br. s., 1H), 5,40 (s, 2H), 7,55 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,03 Гц, 1H). Хиральная чистота (методика-XXVIII): время удерживания 3,98 мин, 100% э.и. SOR: [α]²⁵_D= -38,00 (с 0,1, MeOH). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось. Второе элюированное соединение (время удерживания 5,85 мин), обозначенное как промежуточное соединение 52A-II, получали (1,30 г, 32,30%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,42 (s, 9H), 1,89 - 1,98 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,82 (d, J=9,54 Гц, 3H), 3,17 (d, J=4,02 Гц, 1H), 3,78 (br. s., 1H), 3,95 (br. s., 2H), 4,70 (br. s., 1H), 5,40 (s, 2H), 7,55 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,03 Гц, 1H). Хиральная чистота (методика-XXVIII): время удерживания 5,85 мин, 99,3% э.и. ЖХМС: соединение плохо ионизировалось. Диастереомер II разделяли на два отдельных энантиомера с использованием сходной методики СФХ, что и для диастереомера I. Первое элюированное соединение (время удерживания 8,61 мин), обозначенное как промежуточное соединение 52A-III, получали (0,20 г, 5,00%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,40 (s, 9H), 1,64 - 1,82 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 3,06 (d, J=11,04 Гц, 1H), 3,17 (d, J=5,52 Гц, 1H), 3,52 (br. s., 1H), 3,81 (br. s., 2H),

3,97 (br. s., 1H), 4,82 (br. s., 1H), 5,39 (s, 2H), 7,56 (br. s., 1H), 7,59 - 7,65 (m, 1H). Хиральная чистота (методика-XXVIII): время удерживания 8,61 мин, 100% э.и. ЖХМС: соединение плохо ионизировалось. Второе элюированное соединение (время удерживания 9,82 мин), обозначенное как промежуточное соединение 52A-IV, получали (0,21 г, 5,20%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,40 (s, 9H), 1,64 - 1,82 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 3,06 (d, J=11,04 Гц, 1H), 3,17 (d, J=5,52 Гц, 1H), 3,52 (br. s., 1H), 3,81 (br. s., 2H), 3,97 (br. s., 1H), 4,82 (br. s., 1H), 5,39 (s, 2H), 7,56 (br. s., 1H), 7,59 - 7,65 (m, 1H). Хиральная чистота (методика-XXVIII): время удерживания 9,82 мин, 97,80% э.и. ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 52-I.

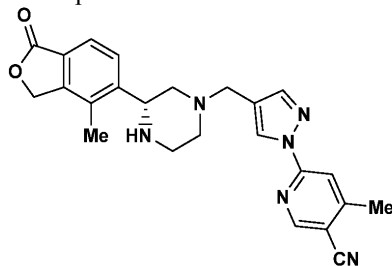
К раствору промежуточного соединения 52A-I (1,20 г, 3,45 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли 4н. HCl в диоксане (12,95 мл, 51,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали досуха, промывали диэтиловым эфиром (2×50 мл) и сушили в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 52-I (0,90 г, 92,00%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,72 - 1,85 (m, 1H), 2,08 (d, J=13,05 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 3,08 (d, J=9,04 Гц, 2H), 3,12 - 3,20 (m, 2H), 3,97 (br. s., 1H), 4,99 (br. s., 1H), 5,40 (d, J=5,52 Гц, 2H), 7,61 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,03 Гц, 1H), 8,96 (br. s., 1H), 9,05 (br. s., 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D) время удерживания 0,395 мин, [M+H] 248,0. Для определения стереохимии промежуточного соединения 52-I, 5-((3R,4R)-1-(4-бромбензоил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он получали в соответствии с описанной в литературе методикой (WO2011/012896, 2011) и абсолютную конфигурацию определяли методом монокристалльной рентгеновской дифрактометрии.

Пример 1-I: (R)-4-метил-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)нитроцианид



К раствору промежуточного соединения 6 (0,05 г, 0,23 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли промежуточное соединение 3-I (0,05 г, 0,23 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. NaCNBH₃ (0,04 г, 0,71 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 12 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом ВЭЖХ [XBridge C18 (19×150 мм) 5 микрон; растворитель А: 0,1% TFA; растворитель В: ацетонитрил, градиент: 10-100% В в течение 25 мин, поток: 15 мл/мин, время удерживания 1,60 мин, УФ 220 нм] с получением соединения согласно примеру 1-I (0,02 г, 17,10%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,86 - 1,96 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,23 - 2,29 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,81 (d, J=11,74 Гц, 1H), 2,92 (d, J=11,49 Гц, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,71 - 3,81 (m, 1H), 3,99 (d, J=9,54 Гц, 1H), 4,81 (d, J=8,07 Гц, 1H), 5,38 (d, J=4,89 Гц, 2H), 7,57 - 7,63 (m, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,83 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-А): время удерживания 1,25 мин, [M+H] 430,0, чистота: 100%. (методика-В): время удерживания 1,90 мин, [M+H] 430,0, чистота: 98,3%. Хиральная чистота (методика-I): время удерживания 10,04 мин, 100% э.и.

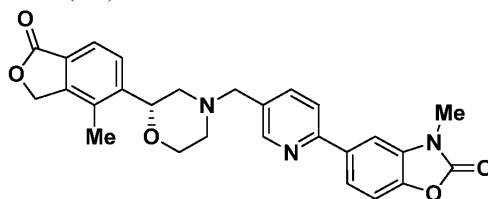
Пример 2-I: (R)-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)нитроцианид



Соединение согласно примеру 2-I получали (0,11 г, 21,36%) в виде белого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 1-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 6 (0,25 г, 1,17 ммоль) и промежуточное соединение 2-I. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,79 (t, J=10,29 Гц, 1H), 2,03 - 2,18 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,66 - 2,67 (m, 4H), 2,79 (t, J=9,04 Гц, 2H), 2,84 - 2,92 (m, 1H), 2,94 - 3,05 (m, 1H), 3,45 - 3,59 (m, 2H), 4,06

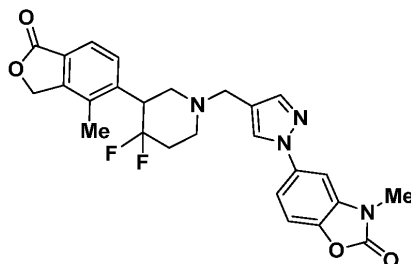
(d, J=9,54 Гц, 1H), 5,36 (d, J=1,51 Гц, 2H), 7,63 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,82 (s, 1H). ВЭЖХ (методика-F): время удерживания 5,62 мин, чистота: 98,55%. (методика-G): время удерживания 5,62 мин, чистота: 98,55%. ЖХМС (методика-H): время удерживания 1,82 мин, [M+H] 429,0. Хиральная чистота (методика-VII): время удерживания 4,29 мин, 100% э.и.

Пример 3-1: (R)-3-метил-5-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)пиридин-2-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он



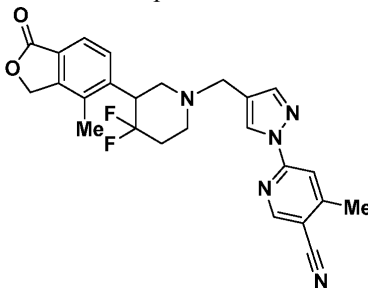
Соединение согласно примеру 3-I получали (0,006 г, 5,13%) в виде белого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 8 (0,06 г, 0,24 ммоль) и промежуточное соединение 5-I. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,99 (t, J=10,76 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,26 - 2,35 (m, 1H), 2,79 (d, J=11,25 Гц, 1H), 2,90 (d, J=10,52 Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,74 - 3,83 (m, 1H), 4,01 (d, J=11,49 Гц, 1H), 4,85 (d, J=8,80 Гц, 1H), 5,38 (d, J=3,67 Гц, 2H), 7,43 (d, J=8,56 Гц, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 7,83 - 7,92 (m, 2H), 7,96 (d, J=1,47 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,56 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-A): время удерживания 1,21 мин, [M+H] 472,2, чистота: 100%. (методика-B): время удерживания 1,83 мин, [M+H] 472,2, чистота: 99,40%. Хиральная чистота (методика-XVIII): время удерживания 24,29 мин, 100% э.и.

Пример 4: 5-(4-((4,4-дифтор-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он



Соединение согласно примеру 4 получали (0,01 г, 13,77%), с использованием промежуточного соединения 4 (0,05 г, 0,15 ммоль) в соответствии с методикой, сходной с протоколом синтеза, описанным для промежуточного соединения 6. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,16 (br. s., 2H), 2,29 (s, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,65 - 2,73 (m, 1H), 2,90 (br. s., 1H), 3,01 (br. s., 1H), 3,39 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,68 - 3,80 (m, 1H), 5,40 (q, J=15,41 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,56 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,56, 2,20 Гц, 1H), 7,62 - 7,68 (m, 2H), 7,69 - 7,71 (m, 1H), 7,74 (d, J=2,20 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-A): время удерживания 1,29 мин, [M+H] 495,0, чистота: 94,70%. (методика-B): время удерживания 1,87 мин, [M+H] 495,1, 95,90%.

Пример 5: 6-(4-((4,4-дифтор-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил

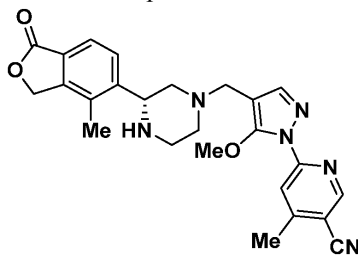


Соединение согласно примеру 5 получали (0,01 г, 12,92%), с использованием промежуточного соединения 6 (0,04 г, 0,19 ммоль) и промежуточное соединение 4С в соответствии с методикой, сходной с протоколом синтеза, описанным для соединения согласно примеру 1-I.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,34 (s, 3H), 2,44 (br. s., 2H), 2,66 (s, 3H), 3,04 (d, J=10,58 Гц, 1H), 3,22 (t, J=2,46 Гц, 1H), 3,64 (t, J=15,86 Гц, 2H), 4,09 - 4,18 (m, 1H), 4,20 - 4,40 (m, 2H), 5,26 - 5,33 (m, 2H), 7,48 (d, J=8,69 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,31 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). ¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. - 96,34, - 110,26. ЖХМС/ВЭЖХ (методика-A): время удерживания 1,375 мин, [M+H] 464,0, чистота: 95,80%. (методика-B): время удерживания 2,11 мин, [M+H] 464,0, 95,20%.

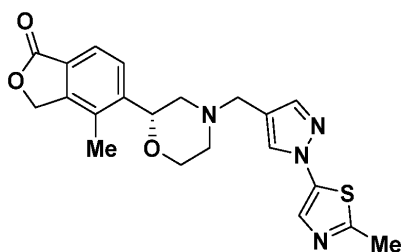
Пример 6-I: (R)-6-(5-метокси-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-

ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил



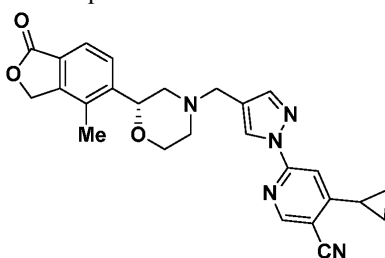
Соединение согласно примеру 6-I получали (0,02 г, 22,08%), в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 1-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 9 (0,05 г, 0,20 ммоль) и промежуточное соединение 2-I. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,87 (t, J=10,76 Гц, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,80 (d, J=10,76 Гц, 2H), 2,85 - 2,93 (m, 1H), 2,99 (d, J=10,03 Гц, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,09 (d, J=10,27 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 7,64 (d, J=8,07 Гц, 1H), 7,73 - 7,78 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), (способных к обмену протонов не наблюдалось). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-A): время удерживания 1,31 мин, [M+H] 459, чистота: 100%. (методика-B): время удерживания 1,78 мин, [M+H] 459, чистота: 99,40%. Хиральная чистота (методика-XV): время удерживания 9,83 мин, 82,80% э.и.

Пример 7-I: (R)-4-метил-5-(4-((1-(2-метилтиазол-5-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изо-бензофуран-1(3H)-он



Соединение согласно примеру 7-I получали (0,02 г, 17,25%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 14-I (0,10 г, 0,319 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,87 - 1,95 (m, 1H), 2,16 - 2,22 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,80 (d, J=11,00 Гц, 1H), 2,91 (d, J=11,74 Гц, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,71 - 3,80 (m, 1H), 3,99 (dd, J=11,49, 2,20 Гц, 1H), 4,81 (dd, J=10,03, 2,20 Гц, 1H), 5,33 - 5,44 (m, 2H), 7,59 - 7,70 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-A): время удерживания 1,06 мин, [M+H] 411,1, чистота: 100%. (методика-B): время удерживания 1,52 мин, [M+H] 411,1, чистота: 99,60%. Хиральная чистота (методика-XVI): время удерживания 11,36 мин, 100% э.и.

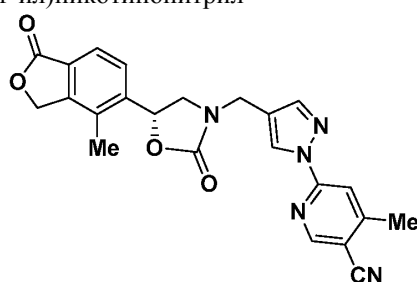
Пример 8-I: (R)-4-циклопропил-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинитрил



Соединение согласно примеру 8-I получали (0,003 г, 4,27%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 14-I (0,05 г, 0,16 ммоль) и промежуточное соединение 10 (0,05 г, 0,23 ммоль).

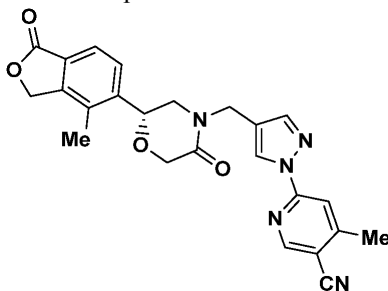
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,02 - 1,11 (m, 2H), 1,26 - 1,40 (m, 2H), 2,19 - 2,30 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,90 (d, J=11,49 Гц, 2H), 4,18 (d, J=11,25 Гц, 4H), 5,05 (br. s., 1H), 5,33 - 5,52 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,07 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,72 - 8,90 (m, 2H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-A): время удерживания 1,40 мин, [M+H] 456,1, чистота: 100%. (методика-B): время удерживания 2,09 мин, [M+H] 456,1, чистота: 94,50%. Хиральная чистота (методика-V): время удерживания 10,54 мин, 100% э.и.

Пример 9-I: (R)-4-метил-6-(4-((5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил



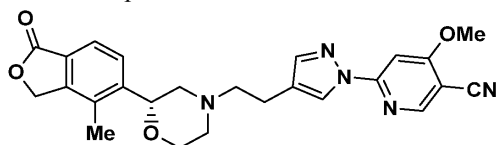
К раствору промежуточного соединения 12-I (0,06 г, 0,149 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли дипиридил-2-карбонат (0,03 мг, 0,15 ммоль), TEA (0,04 мл, 0,29 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ [XBridge C18 (19×150 мм) 5 мкм; растворитель А: 10 mM ацетат аммония, растворитель В: метанол, градиент: 15-57% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 15 мл/мин, время удерживания 2,70 мин, УФ 220 нм] с получением соединения согласно примеру 9-I (0,13 г, 19,34%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,23 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 4,10 (t, J=9,04 Гц, 1H), 4,28 - 4,53 (m, 3H), 5,35 - 5,48 (m, 2H), 5,97 (dd, J=9,04, 7,03 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,74 (d, J=7,53 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,00 (d, J=1,00 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,85 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-А): время удерживания 1,69 мин, [M+H] 430,1, чистота: 95,30%. (методика-В): время удерживания 1,70 мин, [M+H] 430,1, чистота: 94,30%. Хиральная чистота (методика-Х): время удерживания 5,58 мин, 100% э.и.

Пример 10-I: (R)-4-метил-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-5-оксоморфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 13-I (0,05 г, 0,11 ммоль) в THF (10 мл) добавляли три-н-бутилфосфин (0,08 мл, 0,32 ммоль) с последующим добавлением диизопропилазоди-карбоксилата (0,04 мл, 0,22 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и разбавляли водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали добавлением этилацетата (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ [XBridge Phenyl (19×250 мм) 5 микрон; растворитель А: 10 mM CH₃COONH₄-PH-4,5, растворитель В: ацетонитрил; градиент: 40-65% в течение 24 мин; поток: 17 мл/мин, время удерживания 11,24 мин, УФ 254 нм] с получением соединения согласно примеру 10-I (0,001 г, 2,50%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,29 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,36 - 3,46 (m, 1H), 3,57 (dd, J=12,23, 3,18 Гц, 1H), 4,28 - 4,51 (m, 3H), 4,60 (d, J=14,92 Гц, 1H), 5,29 (dd, J=10,52, 3,42 Гц, 1H), 5,34 - 5,50 (m, 2H), 7,58 - 7,66 (m, 1H), 7,67 - 7,76 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,85 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-А): время удерживания 1,67 мин, [M+H] 444,1, чистота: 100%. (методика-В): время удерживания 1,65 мин, [M+H] 444,1, чистота: 100%. Хиральная чистота (методика-И): время удерживания 22,89 мин, 100% э.и.

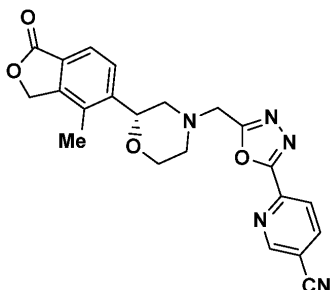
Пример 11-I: (R)-4-метокси-6-(4-(2-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)этил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил



Соединение согласно примеру 11-I получали (0,05 г, 32,65%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 1-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 15 (0,07 г, 0,31 ммоль) и промежуточное соединение 3-I. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,85 - 2,00 (m, 1H), 2,22 - 2,33 (m, 3H), 2,60 (br. s., 3H), 2,71 (d, J=5,87 Гц, 2H), 2,89 (d,

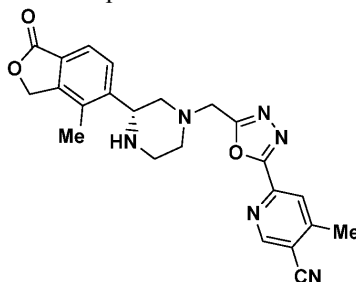
$J=11,98$ Гц, 1H), 2,99 (d, $J=11,49$ Гц, 1H), 3,75 (t, $J=11,13$ Гц, 1H), 4,00 (d, $J=10,03$ Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,80 (d, $J=10,03$ Гц, 1H), 5,30 - 5,51 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,60 - 7,76 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,73 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-А): время удерживания 1,29 мин, $[M+H]$ 460,1, чистота: 98,12%. (методика-В): время удерживания 1,95 мин, $[M+H]$ 460,1, чистота: 97,20%. Хиральная чистота (методика-І): время удерживания 10,17 мин, 100% э.и.

Пример 12-І: (R)-6-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)никотинитрил



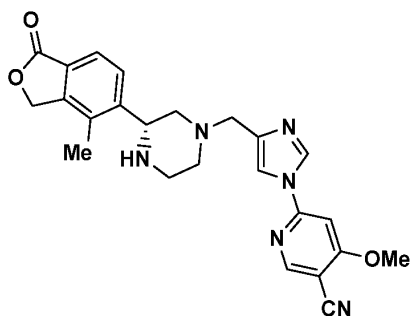
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16 (0,04 г, 0,18 ммоль) и промежуточного соединения 3-І (0,04 г, 0,18 ммоль) в АСN (5 мл) добавляли K_2CO_3 (0,07 г, 0,54 ммоль) с последующим добавлением KI (0,003 г, 0,02 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×15 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали методом ВЭЖХ [XBridge C18 (19×150 мм) 5 микрон; растворитель А: 0,1% трифторуксусная кислота; растворитель В: ацетонитрил; градиент: 5-32% в течение 20 мин, поток: 15 мл/мин, время удерживания 10,63 мин, УФ 220 нм] с получением соединения согласно примеру 12-І (0,058 г, 76,31%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 2,18 (t, $J=10,64$ Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,39 - 2,48 (m, 1H), 2,89 (d, $J=11,00$ Гц, 1H), 3,05 (d, $J=11,49$ Гц, 1H), 3,69 - 3,84 (m, 1H), 3,96 - 4,12 (m, 3H), 4,85 (dd, $J=9,90, 2,08$ Гц, 1H), 5,31 - 5,47 (m, 2H), 7,57 - 7,63 (m, 1H), 7,65 - 7,73 (m, 1H), 8,35 (dd, $J=8,31, 0,98$ Гц, 1H), 8,57 (dd, $J=8,19, 2,08$ Гц, 1H), 9,23 (dd, $J=2,08, 0,86$ Гц, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-А): время удерживания 1,26 мин, $[M+H]$ 418,1, чистота: 100%. (методика-В): время удерживания 1,41 мин, $[M+H]$ 418,0, чистота: 100%. Хиральная чистота (методика-VII): время удерживания 17,41 мин, 100% э.и.

Пример 13-І: (R)-4-метил-6-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)никотинитрил



Соединение согласно примеру 13-І получали (0,02 г, 21,80%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 12-І, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 17 (0,04 г, 0,17 ммоль) и промежуточное соединение 2-І. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 2,00 - 2,10 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,63 (s, 4H), 2,89 (t, $J=10,76$ Гц, 4H), 2,97 - 3,06 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 4,11 (d, $J=8,56$ Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,65 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,11 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-А): время удерживания 1,12 мин, $[M+H]$ 431,1, чистота: 100%. (методика-В): время удерживания 1,66 мин, $[M+H]$ 431,1, чистота: 99,56%. Хиральная чистота (методика-V): время удерживания 8,77 мин, 100% э.и.

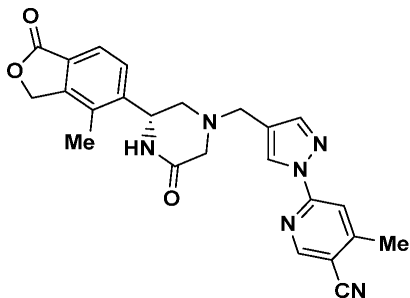
Пример 14-I: (R)-4-метокси-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)никотинитрил



Соединение согласно примеру 14-I получали (0,10 г, 20,13%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 1-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 11 (0,25 г, 1,10 ммоль) и промежуточное соединение 2-I.

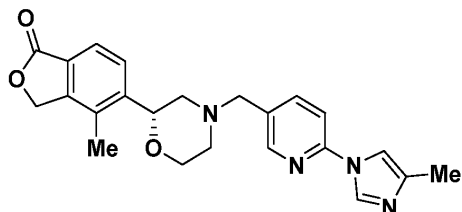
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,89 (br. s., 1H), 2,19 (br. s., 1H), 2,27 (s, 3H), 2,81 - 3,05 (m, 5H), 3,50 (s, 2H), 4,03 - 4,14 (m, 4H), 5,37 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,58 (d, $J=1,22$ Гц, 1H), 8,74 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-A): время удерживания 0,99 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 445,1, чистота: 100%. (методика-B): время удерживания 1,28 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 445,0, чистота: 99,56%. Хиральная чистота (методика-V): время удерживания 7,10 мин, 84,55% э.и.

Пример 15-I: (R)-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-5-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил



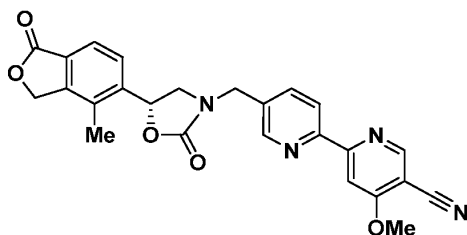
Соединение согласно примеру 15-I получали (0,008 г, 12,95%) в виде белого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 1-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 6 (0,03 г, 0,14 ммоль) и промежуточное соединение 19-I. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,22 (s, 3H), 2,41 (dd, $J=11,62$, 6,24 Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,90 (dd, $J=11,98$, 4,16 Гц, 1H), 3,05 - 3,22 (m, 2H), 3,47 - 3,65 (m, 2H), 4,94 (br. s., 1H), 5,21 - 5,34 (m, 1H), 5,36 - 5,46 (m, 1H), 7,56 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,68 - 7,80 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,76 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-A): время удерживания 1,23 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 443,1, чистота: 96,48%. (методика-B): время удерживания 1,51 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 443,1, чистота: 100%. Хиральная чистота (методика-V): время удерживания 12,48 мин, 92% э.и.

Пример 16-I: (R)-4-метил-5-(4-((6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он



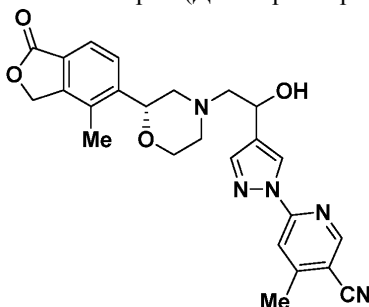
Соединение согласно примеру 16-I получали (0,01 г, 9,26%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 23-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 20 (0,05 г, 0,26 ммоль) и промежуточное соединение 3-I. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,17 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,23 - 2,36 (m, 2H), 2,77 (d, $J=11,25$ Гц, 1H), 2,87 (d, $J=11,98$ Гц, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,69 - 3,85 (m, 1H), 3,99 (d, $J=9,54$ Гц, 1H), 4,82 (d, $J=7,58$ Гц, 1H), 5,26 - 5,45 (m, 2H), 7,54 - 7,75 (m, 4H), 7,92 (dd, $J=8,31$, 2,20 Гц, 1H), 8,39 (s, 2H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-A): время удерживания 0,83 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 405,1, чистота: 99,20%. (методика-B): время удерживания 1,56 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 405,0, чистота: 95,99%. Хиральная чистота (методика-X): время удерживания 12,55 мин, 96,10% э.и.

Пример 17-I: (R)-4-метокси-5'-((5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-[2,2'-бипиридин]-5-карбонитрил



Раствор промежуточного соединения 23-I (0,15 г, 0,35 ммоль) в THF (20 мл) при 70°C добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (0,06 г, 0,38 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали добавлением DCM (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом ВЭЖХ [Intertsil ODS (250×10 мм) 5 микрон; растворитель А: 10 mM NH₄OAc в H₂O, растворитель В: ацетонитрил, градиент: 20-65% в течение 14 мин, поток: 17 мл/мин время удерживания 15,06 мин, УФ 254 нм] с получением соединения согласно примеру 17-I (0,02 г, 8,68%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,22 (s, 3H), 4,03 - 4,07 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,51 (d, J=16,00 Гц, 1H), 4,62 (d, J=16,00 Гц, 1H), 5,22 - 5,48 (m, 2H), 6,02 (t, J=8,19 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,56 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,07 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,07 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,43 (d, J=8,07 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,92 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ: (методика-А) время удерживания: 1,59 мин, [M+1]: 457,1, чистота: 100%. (методика-В) время удерживания: 1,65 мин, [M+1]: 457,0, чистота: 100%. Хиральная чистота (методика-ХVII): время удерживания 6,39 мин, 100% э.и.

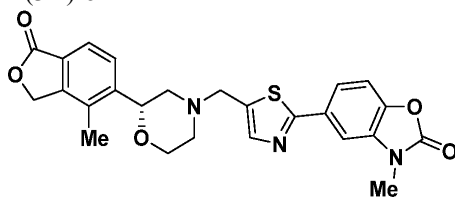
Пример 18-I: 6-(4-(1-гидрокси-2-((R)-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)этил)-1H-пирозол-1-ил)-4-метилникотинитрил (Диастереомер-I & II)



К раствору промежуточного соединения 24 (0,12 г, 0,53 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли промежуточное соединение 3-I (0,12 г, 0,53 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 48 ч. Этанол упаривали в условиях пониженного давления и остаток очищали методом ВЭЖХ [XBridge Phenyl (250×19 ID) 5 микрон; растворитель А: 10 mM NH₄HCO₃-PH-9,5, растворитель В: ацетонитрил; градиент: 0-62% в течение 15 мин; поток: 16 мл/мин, УФ 254 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 15,33 мин), обозначенное как соединение согласно примеру 18-I Dia-I (Диастереомер-I) получали (0,009 г, 19,00%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,01 - 2,08 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,31 - 2,34 (m, 1H), 2,36 (d, J=3,01 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,65 - 2,68 (m, 1H), 2,85 (d, J=10,80 Гц, 1H), 3,07 (d, J=10,80 Гц, 1H), 3,72 - 3,80 (m, 1H), 3,95 - 4,03 (m, 1H), 4,79 (d, J=9,54 Гц, 1H), 4,85 (d, J=6,53 Гц, 1H), 5,22 (d, J=5,02 Гц, 1H), 5,39 (d, J=4,52 Гц, 2H), 7,62 (d, J=8,00 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,00 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,84 (s, 1H). ЖХМС (методика-Н): время удерживания 1,93 мин, [M+H] 460,1, чистота: 98,60%. ВЭЖХ (методика-Ф): время удерживания 5,12 мин, чистота: 99,14%. (методика-Г): время удерживания 6,03 мин, чистота: 99,42%. Хиральная чистота (методика-Х): время удерживания 10,19 мин, 97,70% э.и.

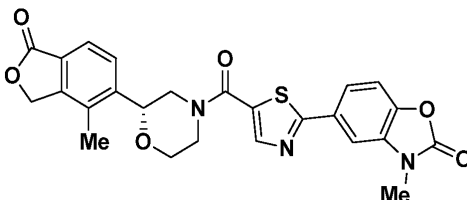
Второе элюированное соединение (время удерживания 17,02 мин), обозначенное как соединение согласно примеру 18-I Dia-II (Диастереомер-II), получали (0,008 г, 16,00%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,01 - 2,08 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,31 - 2,34 (m, 1H), 2,36 (d, J=3,01 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,65 - 2,68 (m, 1H), 2,96 (t, J=11,80 Гц, 2H), 3,72 - 3,80 (m, 1H), 3,95 - 4,03 (m, 1H), 4,79 (d, J=9,54 Гц, 1H), 4,85 (d, J=6,53 Гц, 1H), 5,22 (d, J=5,02 Гц, 1H), 5,39 (d, J=4,52 Гц, 2H), 7,62 (d, J=8,00 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,00 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,84 (s, 1H). ЖХМС (методика-Н): время удерживания 1,92 мин, [M+H] 460,1, чистота: 95,43%. ВЭЖХ (методика-Ф): время удерживания 5,11 мин, чистота: 90,01%. (методика-Г): время удерживания 6,00 мин, чистота: 88,76%. Хиральная чистота (методика-Х): время удерживания 12,55 мин, 96,10% э.и.

Пример 19-I: (R)-3-метил-5-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)тиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он



Соединение согласно примеру 19-I получали (0,01 г, 16,97%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 3-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 25-I (0,10 г, 0,12 ммоль) и промежуточное соединение 8. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,94 - 2,07 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,28 - 2,37 (m, 1H), 2,83 - 2,91 (m, 1H), 2,96 (d, J=11,74 Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,72 - 3,83 (m, 1H), 3,87 (s, 2H) 4,03 (d, J=9,29 Гц, 1H), 4,83 (s, 1H), 5,38 (d, J=2,45 Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,31 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H) 7,69 (s, 1H) 7,70 (dd, J=8,00 Гц, 1,60 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H) 7,79 (d, J=1,71 Гц, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-A): время удерживания 1,23 мин, [M+H] 478,1, чистота: 99,56%. (методика-B): время удерживания 1,89 мин, [M+H] 478,0, чистота: 99,59%. Хиральная чистота (методика-X): время удерживания 9,67 мин, 100% э.и.

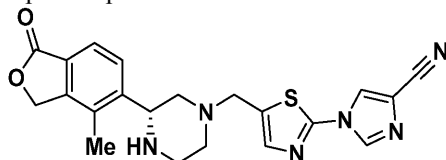
Пример 20-I: (R)-3-метил-5-(5-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолин-4-карбонил)тиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он



Соединение согласно примеру 20-I получали (0,01 г, 5,29%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 3-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 26-I (0,15 г, 0,35 ммоль) и промежуточное соединение 8.

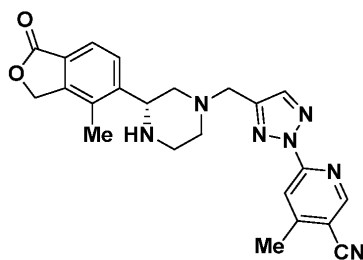
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,08 (s, 3H), 2,20 - 2,37 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,83 (dd, J=11,49, 8,80 Гц, 1H), 4,12 (d, J=9,78 Гц, 1H), 4,15 - 4,31 (br. s., 1H), 4,94 (d, J=10,03 Гц, 1H), 5,42 (br. s., 2H), 7,49 (d, J=8,07 Гц, 1H), 7,66 - 7,83 (m, 3H), 7,87 (d, J=1,71 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-A): время удерживания 1,71 мин, [M+H] 492,1, чистота: 96,82%. (методика-B): время удерживания 1,73 мин, [M+H] 492,0, чистота: 97,44%. Хиральная чистота (методика-XVI): время удерживания 3,40 мин, 100% э.и.

Пример 21-I: (R)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)-1H-имидазол-4-карбонитрил



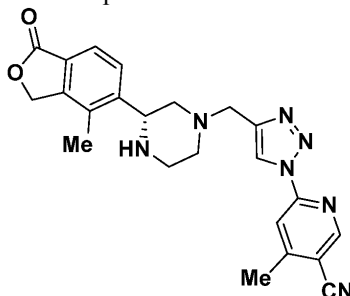
Соединение согласно примеру 21-I получали (0,006 г, 9,11%) в виде белого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 1-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 27 (0,03 г, 0,17 ммоль) и промежуточное соединение 2-I. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,84 - 2,00 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,78 - 2,94 (m, 4H), 3,02 (d, J=12,23 Гц, 1H), 3,69 - 3,85 (m, 2H), 4,07 (d, J=8,56 Гц, 1H), 5,27 - 5,41 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,66 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,58 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), (способных к обмену протонов не наблюдалось). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-A): время удерживания 1,07 мин, [M+H] 421,1, чистота: 100%. (методика-B): время удерживания 1,32 мин, [M+H] 421,0, чистота: 100%. Хиральная чистота (методика-XVIII): время удерживания 11,69 мин, 100% э.и.

Пример 22-I: (R)-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил



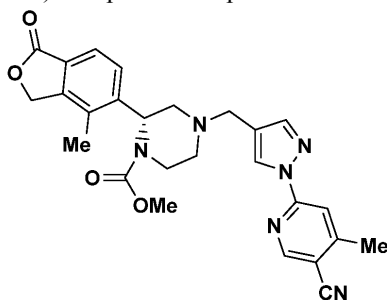
Соединение согласно примеру 22-I получали (0,01 г, 10,83%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 1-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 28 (0,04 г, 0,19 ммоль) и промежуточное соединение 2-I (0,05 г, 0,206 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,87 - 1,95 (m, 1H), 2,17 - 2,23 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,80 - 3,03 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 4,10 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 5,37 (d, $J=2,45$ Гц, 2H), 7,65 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), (Наблюдался способный к обмену протон). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-A): время удерживания 1,15 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 430, чистота: 96,70%. (методика-B): время удерживания 1,36 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 430, чистота: 100%. Хиральная чистота (методика-XVIII): время удерживания 26,46 мин, 100% э.и.

Пример 23-I: (R)-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил



Соединение согласно примеру 23-I получали (0,008 г, 8,83%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 1-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 30 (0,04 г, 0,19 ммоль) и промежуточное соединение 2-I. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,86 - 1,95 (m, 1H), 2,15 - 2,29 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,81 - 3,03 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 4,09 (d, $J=9,54$ Гц, 1H), 5,32 - 5,43 (m, 2H), 7,64 (d, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), (способных к обмену протонов не наблюдалось). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-A): время удерживания 1,43 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 430,0, чистота: 98,88%, (методика-B): время удерживания 1,23 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 430,1, чистота: 98,70%. Хиральная чистота (методика-IX): время удерживания 12,83 мин. 98,50% э.и.

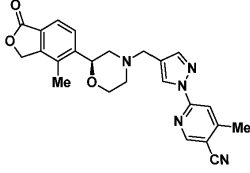
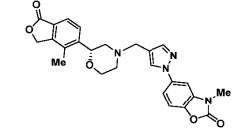
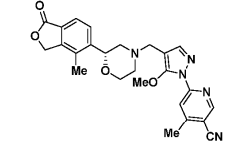
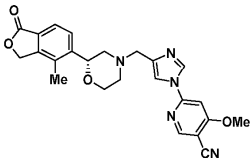
Пример 24-I: Метил-(R)-4-((1-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-1H-пирозол-4-ил)метил)-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат

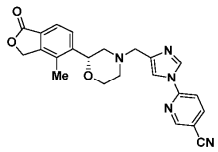
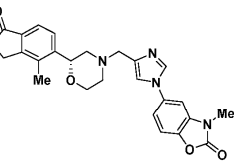
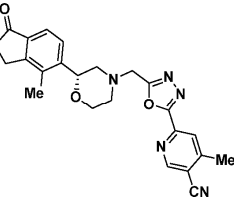
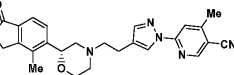


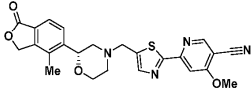
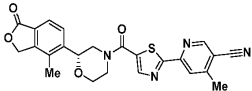
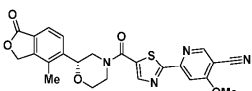
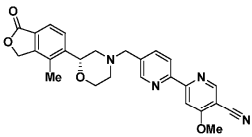
К перемешиваемому раствору соединения согласно примеру 2-I (0,03 г, 0,06 ммоль) в DCM (3,00 мл) при 0°C добавляли ТЕА (0,03 мл, 0,18 ммоль) с последующим добавлением метилхлорформиата (4,52 мкл, 0,06 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали добавлением DCM (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом ВЭЖХ [XBridge C18 (19×150 мм) 5 микрон; растворитель А: 10 mM ацетат аммония; растворитель В: ацетонитрил, градиент: 20-100% В в течение 15 мин, поток: 15 мл/мин, время удерживания 2,80 мин, УФ 220 нм] с получением соединения согласно примеру 24-I (0,003 г, 9,15%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,19 (br. s., 1H), 2,20 - 2,26 (m, 3H), 2,46 (d, $J=4,89$ Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,89 - 3,05 (m, 2H), 3,43 - 3,54 (m, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,87 (d, $J=11,98$ Гц, 1H), 5,25 - 5,33 (m, 1H), 5,34 - 5,43 (m, 2H), 7,69 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,78 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-A): время удерживания

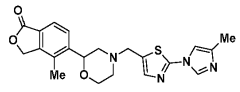
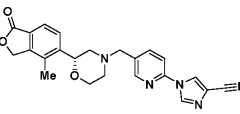
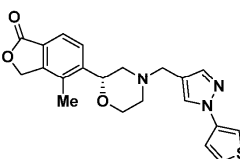
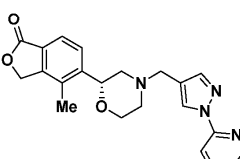
1,26 мин, [M+H] 487,1, чистота: 98,94%. (методика-В): время удерживания 2,02 мин, [M+H] 487,1, чистота: 100%. Хиральная чистота (методика-Х): время удерживания 25,56 мин, 86,55% э.и.

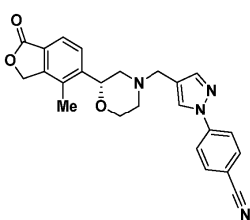
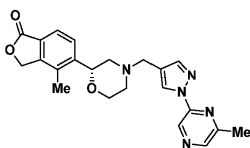
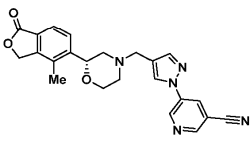
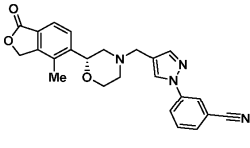
Соединения согласно примерам, указанным в табл. 1, синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примерах 1 - 24-I.

Пример	Структура	Наименование	ЖХМС (M+H) ⁺	ВЭЖХ/ЖХМС С Методика: RT (мин.), Чистота	ЯМР
1-II		(S)-4-метил-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил	468,1	A: 1,27, 97,90% B: 1,89, 97,30% XVIII: 18,26, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,86 - 1,96 (m, 1 H), 2,18 - 2,29 (m, 4 H), 2,58 (s, 3 H), 2,81 (d, J = 11,74 Гц, 1 H), 2,92 (d, J = 11,49 Гц, 1 H), 3,56 (s, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,99 (d, J = 9,54 Гц, 1 H), 4,81 (d, J = 8,07 Гц, 1 H), 5,38 (d, J = 4,89 Гц, 2 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H).
25-I		(R)-3-метил-5-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он	461,1	A: 1,16, 96,80% B: 1,66, 98,20% XIV: 11,59, 100% э.и.	400 МГц, DMSO-d ₆ : δ 2,29 (s, 3 H), 3,03-3,41 (m, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 3,96 (d, J = 12,40 Гц, 2 H), 4,23-4,32 (m, 3 H), 5,11 (d, J = 10,40 Гц, 1 H), 5,43 (d, J = 4,00 Гц, 2 H), 7,47 (d, J = 8,80 Гц, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,40, 8,60 Гц, 1 H), 7,67 (d, J = 8,00 Гц, 1 H), 7,73 (d, J = 2,00 Гц, 1 H), 7,77 (d, J = 7,60 Гц, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H).
26-I		(R)-6-(5-метокси-4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил	460,1	A: 1,40, 100% B: 2,12, 100% XIV: 11,66, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 2,28 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 3,01 - 3,26 (m, 3 H), 3,83 - 3,95 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 4,10 - 4,31 (m, 3 H), 4,99 - 5,12 (m, 1 H), 5,42 (d, J = 3,51 Гц, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,72 - 7,77 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,67 - 8,78 (m, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,15 - 10,34 (m, 1 H).
27-I		(R)-4-метокси-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-имидазол-1-ил)никотинонитрил	446,1	A: 1,57, 100% B: 1,19, 99,86% V: 8,64, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,98-2,0 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,27 - 2,36 (m, 1 H), 2,79 - 2,90 (m, 1 H), 2,95 - 3,02 (m, 1 H), 3,55 (br. s., 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,96 - 4,03 (m, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 4,80 - 4,83 (m, 1 H), 5,39 (d, J = 4,28 Гц, 2 H), 7,58 - 7,64 (m, 2 H), 7,65 - 7,69 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H).

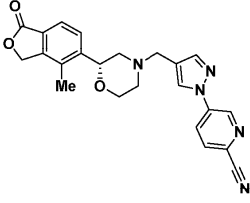
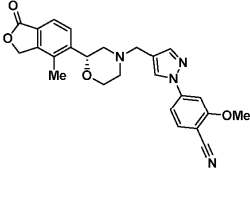
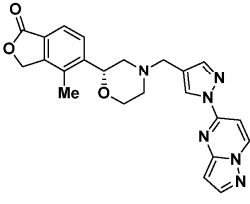
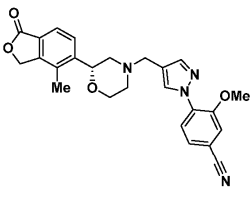
28-I		(<i>R</i>)-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-имидазол-1-ил)никотинитрил	416,1	A: 1,43, 96,32% V: 8,62, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,93 - 2,03 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,26 - 2,34 (m, 1 H), 2,82 - 2,88 (m, 1 H), 2,93 - 3,01 (m, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 3,94 - 4,01 (m, 1 H), 4,79 - 4,84 (m, 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 4,46 Гц, 2 H), 7,59 - 7,63 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,02 (d, <i>J</i> = 8,68 Гц, 1 H), 8,50 (d, <i>J</i> = 2,26 Гц, 1 H), 8,59 (d, <i>J</i> = 1,10 Гц, 1 H), 8,96 (d, <i>J</i> = 2,08 Гц, 1 H).
29-I		(<i>R</i>)-3-метил-5-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-имидазол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он	461,1	A: 1,43, 98,01% B: 1,08, 99,47% V: 10,25, 99,38% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,95 - 2,03 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,84 - 2,91 (m, 1 H), 2,97 - 3,03 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,39-3,40 (m, 1 H), 3,50 - 3,53 (m, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,96 - 4,03 (m, 1 H), 4,81 (dd, <i>J</i> = 10,12, 1,80 Гц, 1 H), 5,33 - 5,35 (m, 2 H), 7,36 (d, <i>J</i> = 2,26 Гц, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 2,20 Гц, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 4 H), 8,17 (d, <i>J</i> = 1,22 Гц, 1 H).
30-I		(<i>R</i>)-4-метил-6-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)никотинитрил	432,1	A: 1,39, 98,15% B: 1,54, 97,20% X: 6,62, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,22 - 2,33 (m, 4 H), 2,57 (br. s., 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,96 (d, <i>J</i> = 10,76 Гц, 1 H), 3,11 (d, <i>J</i> = 11,74 Гц, 1 H), 3,75 - 3,86 (m, 1 H), 4,04 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1 H), 4,13 (br. s., 2 H), 4,79 - 4,93 (m, 1 H), 5,40 (d, <i>J</i> = 2,93 Гц, 2 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H).
31-I		(<i>R</i>)-4-метил-6-(4-(2-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)этил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил	444,1	A: 1,84, 99,37% B: 2,04, 99,95% XIX: 9,24, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,86 - 2,00 (m, 1 H), 2,17 - 2,26 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,58 - 2,64 (m, 4 H), 2,68 - 2,77 (m, 2 H), 2,83 - 2,92 (m, 2 H), 2,99 (d, <i>J</i> = 11,25 Гц, 1 H), 3,69 - 3,83 (m, 1 H), 4,00 (d, <i>J</i> = 11,00 Гц, 1 H), 4,80 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 5,29 - 5,46 (m, 2 H), 7,66 (q, <i>J</i> = 8,07 Гц, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,79 - 8,87 (m, 1 H).

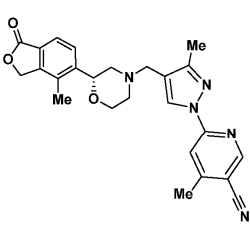
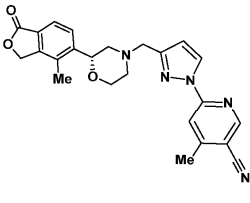
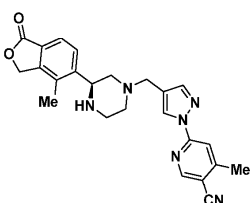
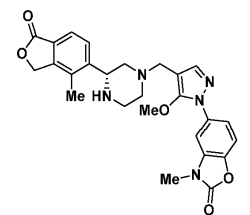
32-I		(<i>R</i>)-4-метокси-6-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофур-ан-5-ил)морфолино)метил)тиазол-2-ил)никотинонитрил	463,1	A: 1,31, 100% B: 1,98, 99,23% XV: 11,34, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,02 (t, <i>J</i> = 10,64 Гц, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,28 - 2,37 (m, 1 H), 2,82 - 3,00 (m, 2 H), 3,68 - 3,88 (m, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 4,02 (d, <i>J</i> = 13,21 Гц, 1 H), 4,13 (s, 3 H), 4,84 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 5,30 - 5,45 (m, 2 H) 7,63 (s, 1 H), 7,66 - 7,72 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,90 - 8,01 (m, 1 H), 8,87 (s, 1 H).
33-I		(<i>R</i>)-4-метил-6-(5-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолин-4-карбонил)тиазол-2-ил)никотинонитрил	461,2	A: 1,61, 99,48% A: 1,62, 100% V: 16,99, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,20 (s, 3 H), 2,27 (br. s., 2 H), 2,32 - 2,36 (m, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,66 - 2,70 (m, 1 H), 3,79 - 3,88 (m, 1 H), 4,11 (br. s., 1 H), 4,95 (d, <i>J</i> = 9,05 Гц, 1 H), 5,41 (br. s., 2 H), 7,68 - 7,76 (m, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H).
34-I		(<i>R</i>)-4-метокси-6-(5-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофур-ан-5-ил)морфолин-4-карбонил)тиазол-2-ил)никотинонитрил	477,1	A: 1,82, 96,63% B: 1,81, 96,20% V: 17,05, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,20 (s, 3 H), 2,27 (br. s., 2 H), 2,31 - 2,35 (m, 1 H), 2,67 (br. s., 1 H), 3,83 (t, <i>J</i> = 11,62 Гц, 1 H), 4,04 - 4,11 (m, 1 H), 4,14 (s, 3 H), 4,94 (d, <i>J</i> = 7,58 Гц, 1 H), 5,40 (br. s., 2 H), 7,65 - 7,78 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H).
35-I		(<i>R</i>)-4-метокси-5'-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-[2,2'-бипиридин]-5-карбонитрил	457,1	A: 1,27, 94,23% B: 1,95, 95,37% X: 10,00, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,24 (s, 3 H), 2,27-2,36 (m, 1 H), 2,76 - 2,85 (m, 1 H), 2,89 - 2,95 (m, 1 H), 3,68 - 3,77 (m, 1 H), 3,78 (br. s., 2 H), 3,95 - 4,05 (m, 1 H), 4,64 (d, <i>J</i> = 5,02 Гц, 1 H), 4,13 (s, 3 H), 4,98 (br. s., 1 H), 5,34 - 5,47 (m, 2 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 7,34 Гц, 1 H), 8,06 (br. s., 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,48 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1 H), 8,77 (br. s., 1 H), 8,94 (s, 1 H).

36-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((2-(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	411,1	A: 0,88, 96,07% B: 1,59, 94,02% XIV: 6,91, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,16 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,22 - 2,43 (m, 2H), 2,85 (d, <i>J</i> = 11,00 Гц, 1 H), 2,95 (d, <i>J</i> = 11,25 Гц, 1 H), 3,73 (d, <i>J</i> = 9,78 Гц, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 4,02 (d, <i>J</i> = 9,78 Гц, 1 H), 4,80 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H) 5,33 - 5,47 (m, 2 H), 7,49 (s, 2 H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 8,24 (s, 1 H).
37-I		(<i>R</i>)-1-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)пиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-карбонитрил	390,0	A: 0,92, 95,02% B: 1,18, 95,73% X: 2,76, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,23 (s, 3 H), 2,24 - 2,36 (m, 2 H), 2,77 (d, <i>J</i> = 11,49 Гц, 1 H), 2,89 (d, <i>J</i> = 11,74 Гц, 1 H), 3,66 (s, 2 H), 3,72 - 3,86 (m, 1 H), 4,00 (d, <i>J</i> = 11,74 Гц, 1 H), 4,75 - 4,93 (m, 1 H), 5,29 - 5,46 (m, 2 H), 7,52 - 7,73 (m, 2 H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1 H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 8,31, 2,20 Гц, 1 H), 8,50 (d, <i>J</i> = 2,20 Гц, 1 H), 8,74 (d, <i>J</i> = 1,22 Гц, 1 H), 8,91 (d, <i>J</i> = 1,22 Гц, 1 H).
38-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((1-(тиофен-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	396,2,0	A: 0,96 96,60% B: 1,50, 97,10% XVIII: 9,15, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,83 - 1,96 (m, 1 H), 2,18 - 2,21 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 11,49 Гц, 1 H), 2,92 (d, <i>J</i> = 11,49 Гц, 1 H), 3,50 (br. s., 2 H), 3,69 - 3,82 (m, 1 H), 3,99 (d, <i>J</i> = 11,74 Гц, 1 H), 4,81 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1 H), 5,34 - 5,44 (m, 2 H), 7,50 - 7,56 (m, 1 H), 7,58 - 7,70 (m, 5 H), 8,29 (s, 1 H).
39-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((1-(пиразин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	392,2	A: 0,77, 95,20% B: 1,31, 95,20% XVIII: 21,35, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,83 - 1,96 (m, 1 H), 2,18 - 2,21 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 11,49 Гц, 1 H), 2,92 (d, <i>J</i> = 11,49 Гц, 1 H), 3,50 (br. s., 2 H), 3,69 - 3,82 (m, 1 H), 3,99 (d, <i>J</i> = 11,74 Гц, 1 H), 4,82 (dd, <i>J</i> = 10,03, 2,20 Гц, 1 H), 5,33 - 5,45 (m, 2 H), 7,57 - 7,69 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 8,49 - 8,56 (m, 2 H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,45 Гц, 1 H), 9,20 (d, <i>J</i> = 1,22 Гц, 1 H).

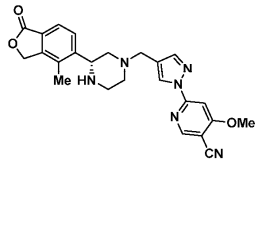
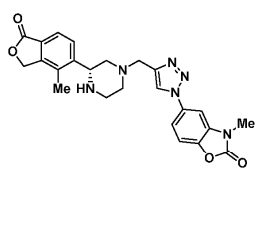
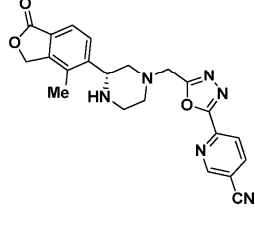
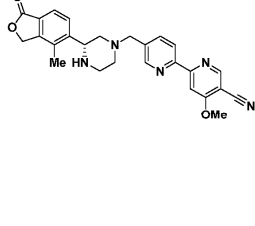
40-I		(<i>R</i>)-4-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидрозобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрил	415,2	A: 1,00, 96,90% B: 1,55, 96,50% XVIII: 11,29, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,92 (t, <i>J</i> = 10,76 Гц, 1 H), 2,18 – 2,21 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 11,25 Гц, 1 H), 2,93 (d, <i>J</i> = 10,76 Гц, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,71 – 3,81 (m, 1 H), 3,99 (d, <i>J</i> = 9,29 Гц, 1 H), 4,81 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 5,32 – 5,43 (m, 2 H), 7,58 – 7,70 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,92 – 8,00 (m, 2 H), 8,00 – 8,06 (m, 2 H), 8,60 (s, 1 H)
41-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((1-(6-метилпиразин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	406,2	A: 0,87, 99,10% B: 1,44, 98,50% XVIII: 20,05, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,84 – 1,97 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,76 – 2,85 (m, 2 H), 2,90 – 2,98 (m, 1 H), 3,58 (s, 2 H), 3,72 – 3,84 (m, 1 H), 3,96 – 4,03 (m, 1 H), 4,78 – 4,87 (m, 1 H), 5,39 (d, <i>J</i> = 4,89 Гц, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 14,92 Гц, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,47 – 8,52 (m, 2 H), 8,99 (s, 1 H).
42-I		(<i>R</i>)-5-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидрозобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил	416,2	A: 0,86, 93,10% B: 1,50, 97,10%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,87 – 2,01 (m, 1 H), 2,22 – 2,29 (m, 4 H), 2,82 (br. s., 1 H), 2,94 (d, <i>J</i> = 11,04 Гц, 1 H), 3,55 (s, 2 H), 3,77 (dd, <i>J</i> = 11,55, 9,04 Гц, 1 H), 4,01 (d, <i>J</i> = 9,54 Гц, 1 H), 4,82 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 5,34 – 5,42 (m, 2 H), 7,59 – 7,74 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,71 – 8,78 (m, 1 H), 8,93 (d, <i>J</i> = 1,51 Гц, 1 H), 9,38 (d, <i>J</i> = 2,51 Гц, 1 H).
43-I		(<i>R</i>)-3-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидрозобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрил	415,2	A: 1,02, 97,60% B: 1,57, 96,70% XVIII: 11,61, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,88 (s, 1 H), 2,22 – 2,28 (m, 3 H), 2,83 (d, <i>J</i> = 11,55 Гц, 1 H), 2,94 (d, <i>J</i> = 10,54 Гц, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,77 (dd, <i>J</i> = 11,29, 9,29 Гц, 2 H), 4,01 (d, <i>J</i> = 9,54 Гц, 1 H), 4,82 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 5,39 (d, <i>J</i> = 4,52 Гц, 2 H), 7,59 – 7,78 (m, 5 H), 8,19 (dt, <i>J</i> = 8,03, 1,76 Гц, 1 H), 8,31 (d, <i>J</i> = 1,51 Гц, 1 H), 8,57 (s, 1 H).

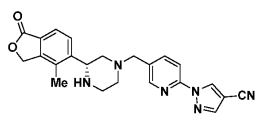
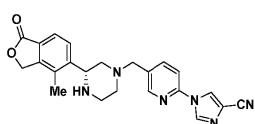
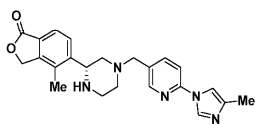
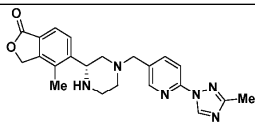
44-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	391,2	A: 0,54, 99,20% B: 1,18, 98,9%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,88 - 1,96 (m, 1 H), 2,24 (s, 4 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 11,04 Гц, 1 H), 2,93 (d, <i>J</i> = 11,55 Гц, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,72 - 3,80 (m, 1 H), 4,00 (dd, <i>J</i> = 11,29, 1,76 Гц, 1 H), 4,82 (dd, <i>J</i> = 10,04, 2,51 Гц, 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 4,52 Гц, 2 H), 7,65 - 7,69 (m, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 7,85 (s, 2 H), 8,63 (s, 3 H).
45-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	468,2	A: 0,86, 99,30% B: 1,32, 97,80%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,87 - 2,01 (m, 1 H), 2,22 - 2,29 (m, 3 H), 2,34 (dt, <i>J</i> = 3,76, 1,63 Гц, 1 H), 2,82 (br. s., 1 H), 2,94 (d, <i>J</i> = 11,04 Гц, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 3,55 (s, 2 H), 3,77 (dd, <i>J</i> = 11,55, 9,04 Гц, 1 H), 4,01 (d, <i>J</i> = 9,54 Гц, 1 H), 4,82 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 5,34 - 5,42 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 6 H), 8,22 (s, 1 H).
46-I		(<i>R</i>)-2-метил-4-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрил	429,2	A: 1,09, 98,60% B: 1,68, 98,20% XVIII: 13,04, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,87 - 1,97 (m, 1 H), 2,24 (s, 4 H), 2,55 (s, 3 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 11,55 Гц, 1 H), 2,92 (d, <i>J</i> = 11,55 Гц, 1 H), 3,52 (br. s., 2 H), 3,76 (t, <i>J</i> = 11,04 Гц, 1 H), 4,00 (d, <i>J</i> = 10,04 Гц, 1 H), 4,81 (d, <i>J</i> = 9,04 Гц, 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 4,52 Гц, 2 H), 7,59 - 7,69 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,51 - 8,59 (m, 3 H), 9,19 (s, 1 H).
47-I		(<i>R</i>)-3-метил-4-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрил	429,2	A: 1,01, 97,80% B: 1,56, 99,10%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,91 (t, <i>J</i> = 11,04 Гц, 1 H), 2,24 (s, 4 H), 2,33 (s, 3 H), 2,83 (d, <i>J</i> = 11,04 Гц, 1 H), 2,94 (d, <i>J</i> = 11,04 Гц, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,76 (td, <i>J</i> = 11,29, 2,51 Гц, 1 H), 4,00 (dd, <i>J</i> = 11,04, 2,01 Гц, 1 H), 4,81 (dd, <i>J</i> = 10,04, 2,01 Гц, 1 H), 5,39 (d, <i>J</i> = 4,02 Гц, 2 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 7,65 - 7,70 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,03, 1,51 Гц, 1 H), 7,92 (d, <i>J</i> = 1,51 Гц, 1 H), 8,10 (s, 1 H).

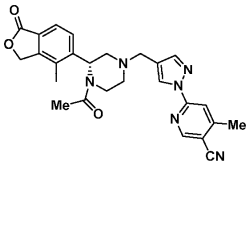
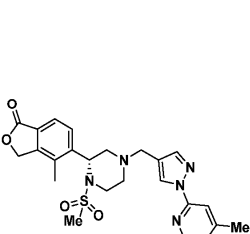
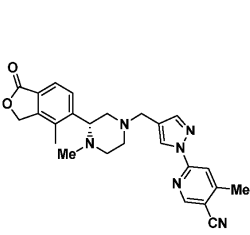
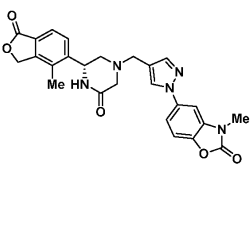
48-I		(<i>R</i>)-5-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)пиколинитрил	416,2	A: 0,89, 94,50% B: 1,39, 94,60%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,85 - 1,99 (m, 1 H), 2,24 (s, 4 H), 2,83 (d, <i>J</i> = 11,55 Гц, 1 H), 2,94 (d, <i>J</i> = 11,55 Гц, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 3,70 - 3,83 (m, 1 H), 4,00 (d, <i>J</i> = 11,04 Гц, 1 H), 4,82 (dd, <i>J</i> = 10,04, 2,01 Гц, 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 5,52 Гц, 2 H), 7,57 - 7,71 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 8,17 (d, <i>J</i> = 9,04 Гц, 1 H), 8,43 (dd, <i>J</i> = 8,53, 2,51 Гц, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 9,28 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H).
49-I		(<i>R</i>)-2-метокси-4-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрил	445,1	A: 1,32, 97,40% B: 1,83, 97,60%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,85 - 1,99 (m, 1 H), 2,24 (s, 4 H), 2,83 (d, <i>J</i> = 11,55 Гц, 1 H), 2,94 (d, <i>J</i> = 11,55 Гц, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 3,70 - 3,83 (m, 1 H), 4,00 - 4,05 (m, 4 H), 4,82 (br. s., 1 H), 5,39 (d, <i>J</i> = 4,02 Гц, 2 H), 7,53 - 7,70 (m, 4 H), 7,78 - 7,84 (m, 2 H), 8,78 (s. 1 H).
50-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((1-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	431,2	A: 0,08, 98,80% B: 1,41, 99,30%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,87 - 1,98 (m, 1 H), 2,24 (s, 4 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 11,04 Гц, 1 H), 2,94 (d, <i>J</i> = 11,55 Гц, 1 H), 3,58 (s, 2 H), 3,77 (td, <i>J</i> = 11,42, 2,26 Гц, 1 H), 3,95 - 4,05 (m, 1 H), 4,83 (dd, <i>J</i> = 9,79, 2,26 Гц, 1 H), 5,34 - 5,44 (m, 2 H), 6,56 - 6,64 (m, 1 H), 7,50 - 7,73 (m, 3 H), 7,88 (s, 1 H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,51 Гц, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,19 (dd, <i>J</i> = 7,53, 1,00 Гц, 1 H).
51-I		(<i>R</i>)-3-метокси-4-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрил	445,2	A: 1,03, 98,40% B: 1,59, 99,40% XVIII: 12,11, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,86 - 1,94 (m, 1 H), 2,22 - 2,28 (m, 4 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 12,05 Гц, 1 H), 2,92 (d, <i>J</i> = 11,55 Гц, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,72 - 3,79 (m, 1 H), 3,98 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 4,00 (br. s., 3 H), 4,81 (dd, <i>J</i> = 10,04, 2,01 Гц, 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 3,51 Гц, 2 H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 8,28, 1,76 Гц, 1 H), 7,60 - 7,63 (m, 1 H), 7,65 - 7,69 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,51 Гц, 1 H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,53 Гц, 1 H), 8,28 (s, 1 H).

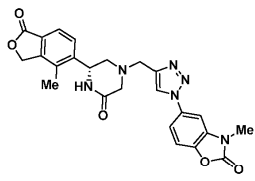
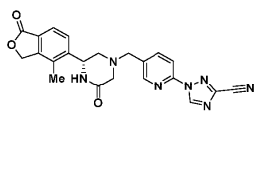
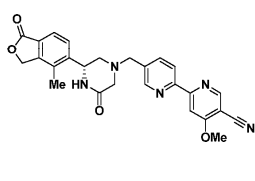
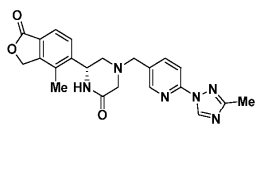
52-I		(<i>R</i>)-4-метил-6-(3-метил-4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил	444,1	A: 1,26, 100% B: 2,13, 98,47% XIV: 10,49, 99,69%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,94 (s, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 2,77 - 2,84 (m, 1 H) 2,89 (s, 1 H) 3,49 (s, 2 H) 3,75 (d, <i>J</i> = 1,71 Гц, 1 H) 3,96 - 4,03 (m, 1 H) 4,80 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1 H) 5,38 (d, <i>J</i> = 3,91 Гц, 2 H) 7,60 - 7,64 (m, 1 H) 7,66 - 7,70 (m, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H).
53-I		(<i>R</i>)-4-метил-6-(3-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил	430,2	A: 1,17, 100% B: 2,04, 95,89% XVIII: 11,72, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,98 - 2,08 (m, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 2,28 - 2,36 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,75 - 2,82 (m, 1 H) 2,88 - 2,94 (m, 1 H) 3,56 - 3,68 (m, 1 H) 3,90 - 3,97 (m, 1 H) 4,00 - 4,19 (m, 2 H) 4,64 - 4,73 (m, 1 H) 5,39 (d, <i>J</i> = 6,11 Гц, 2 H) 6,60 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,65 - 7,71 (m, 1 H) 7,81 (d, <i>J</i> = 1,71 Гц, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H).
2-II		(<i>S</i>)-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил	429,2	E: 10,23, 99,23% G: 11,07, 99,52% II: 3,56 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,79 (t, <i>J</i> = 10,29 Гц, 1 H), 2,03 - 2,18 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,66 - 2,67 (m, 4 H), 2,79 (t, <i>J</i> = 9,04 Гц, 2 H), 2,84 - 2,92 (m, 1 H), 2,94 - 3,05 (m, 1 H), 3,45 - 3,59 (m, 2 H), 4,06 (d, <i>J</i> = 9,54 Гц, 1 H), 5,36 (d, <i>J</i> = 1,51 Гц, 2 H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H).
54-I		(<i>R</i>)-5-(5-метокси-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-2(3H)-он	490,1	A: 1,19, 98,00% B: 1,55, 98,47% XVIII: 14,42, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 2,37 (s, 3 H), 2,72 - 2,79 (m, 1 H), 2,95 - 3,04 (m, 2 H), 3,33 - 3,39 (m, 1 H), 3,46 (s, 3 H), 3,47 - 3,50 (m, 1 H), 3,51 - 3,60 (m, 2 H), 3,89 - 3,96 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 4,19 - 4,25 (m, 1 H), 4,72 - 4,77 (m, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 7,22 - 7,25 (m, 2 H), 7,32 - 7,36 (m, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 6,50 Гц, 2 H), 8,05 (s, 1 H).

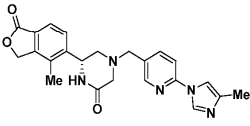
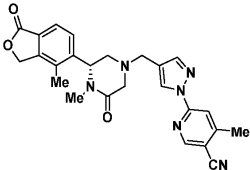
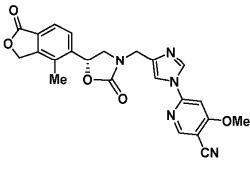
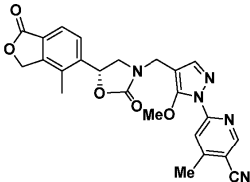
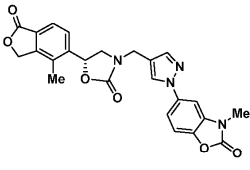
55-I		(<i>R</i>)-7-фтор-3-метил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он	478,0	A: 1,18, 98,05% B: 1,52, 98,34% XI: 13,14, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,75 - 1,85 (m, 1 H), 2,05-2,15 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,75 - 3,01 (m, 4 H), 3,39 (s, 3 H), 3,49 (s, 2 H), 4,10 (d, <i>J</i> = 9,54 Гц, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,57 - 7,70 (m, 4 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 8,46 (s, 1 H), (способных к обмену протонов не наблюдалось).
56-I		(<i>R</i>)-7-метокси-3-метил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он	490,2	A: 0,90, 92,18% B: 1,20, 95,48% XX: 10,23, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,79 - 1,91 (m, 1 H), 2,12 - 2,20 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,86 - 3,04 (m, 4 H), 3,35 (s, 3 H), 3,51 (br. s., 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,16 (br. s., 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 2,20 Гц, 2 H), 7,31 (d, <i>J</i> = 1,96 Гц, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 1,96 Гц, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 2 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 8,47 (s, 1 H), (способных к обмену протонов не наблюдалось).
57-I		(<i>R</i>)-3,7-диметил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он	474,1	A: 1,61, 97,04% B: 1,49, 98,74% XIV: 9,11, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м.д. 2,42 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,65 - 2,78 (m, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 3,45 - 3,58 (m, 4 H), 3,89 (s, 2 H), 4,77 (d, <i>J</i> = 2,51 Гц, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 7,38 (d, <i>J</i> = 1,51 Гц, 1 H), 7,41 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 8,28 (s, 1 H), (способных к обмену протонов не наблюдалось).
58-I		(<i>R</i>)-3-метил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он	460,0	A: 1,08, 95,95% B: 1,38, 95,74% V: 9,53, 92,68% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,91 (s, 1 H), 2,17 (s, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,87 (br. s., 2 H), 2,98 (br. s., 1 H), 3,06 (br. s., 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,52 (br. s., 2 H), 4,19 (br. s., 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 2,45 Гц, 2 H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,56 Гц, 1 H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,68, 2,32 Гц, 1 H), 7,63 - 7,71 (m, 2 H), 7,72 - 7,80 (m, 2 H), 8,42 (s, 1 H), (способных к обмену протонов не наблюдалось).

59-I		(<i>R</i>)-4-метокси-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил	445,1	A: 1,15, 98,35% B: 1,51, 98,43% V: 8,30, 98,31% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,93 (br. s., 1 H), 2,20 (br. s., 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,85 (br. s., 2 H), 2,95 - 3,12 (m, 2 H), 3,56 (br. s., 2 H), 4,10 (s, 3 H), 4,20 (br. s., 1 H), 5,30 - 5,47 (m, 3 H), 7,60 (s, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 7,73 - 7,81 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H).
61-I		(<i>R</i>)-3-метил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2(3H)-он	461,0	A: 1,07, 96,74% B: 1,24, 98,65% V: 8,68, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,02 (br. s., 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,33 (s, 1 H), 2,67 (s, 1 H), 2,90 (d, <i>J</i> = 11,74 Гц, 2 H), 2,98 (br. s., 1 H), 3,08 (d, <i>J</i> = 11,00 Гц, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,74 (s, 2 H), 4,19 (br. s., 1 H), 5,33 - 5,44 (m, 2 H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,56 Гц, 1 H), 7,63 - 7,71 (m, 2 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 7,88 (d, <i>J</i> = 1,96 Гц, 1 H), (способных к обмену протонов не наблюдалось).
62-I		(<i>R</i>)-6-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)никотинитрил	417,0	A: 0,99, 100% B: 1,14, 98,88% XX: 8,88, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,04 (t, <i>J</i> = 10,27 Гц, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,33 (d, <i>J</i> = 1,96 Гц, 1 H), 2,80 - 2,94 (m, 3 H), 3,00 (d, <i>J</i> = 11,74 Гц, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,09 (d, <i>J</i> = 10,03 Гц, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 8,35 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1 H), 8,57 (dd, <i>J</i> = 8,19, 2,08 Гц, 1 H), 9,22 (d, <i>J</i> = 2,20 Гц, 1 H), (способных к обмену протонов не наблюдалось).
63-I		(<i>R</i>)-4-метокси-5'-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-[2,2'-бипиридин]-5-карбонитрил	456,1	A: 1,23, 100% B: 1,63, 100% VIII: 13,51, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,91 (br. s., 1 H), 2,16 - 2,20 (br. s, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 2,80 (t, <i>J</i> = 11,13 Гц, 2 H), 2,87 - 3,10 (m, 2 H), 3,53 - 3,76 (m, 2 H), 4,12 (s, 3 H), 4,12 - 4,19 (br. s, 1 H), 5,26 - 5,43 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,58 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,31, 1,96 Гц, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,41 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), (способных к обмену протонов не наблюдалось).

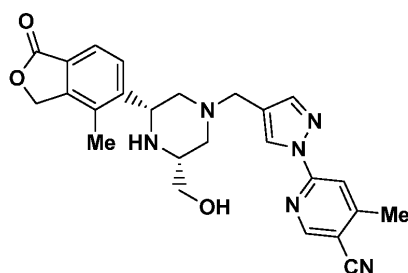
64-I		(<i>R</i>)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	415,1	A: 1,19, 100% B: 1,54, 100% IV: 14,93, 99,42% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,85 (t, <i>J</i> = 10,39 Гц, 1 H), 2,15 (d, <i>J</i> = 10,76 Гц, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,64 - 2,84 (m, 2 H), 2,86 - 3,04 (m, 2 H), 3,54 - 3,68 (m, 2 H), 4,08 (d, <i>J</i> = 10,76 Гц, 1 H), 5,36 (d, <i>J</i> = 2,20 Гц, 2 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,90 - 7,97 (m, 1 H), 7,99 - 8,07 (m, 1 H), 8,37 - 8,48 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H), (способных к обмену протонов не наблюдалось).
65-I		(<i>R</i>)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-карбонитрил	415,2	A: 0,84, 98,26% B: 1,08, 98,91% IV: 15,06, 98,12% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,86 (t, <i>J</i> = 9,90 Гц, 1 H), 2,14 (d, <i>J</i> = 10,76 Гц, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,76 (t, <i>J</i> = 8,07 Гц, 2 H), 2,90 (d, <i>J</i> = 10,52 Гц, 1 H), 2,99 (d, <i>J</i> = 11,00 Гц, 1 H), 3,55 - 3,69 (m, 2 H), 4,08 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 5,36 (d, <i>J</i> = 3,42 Гц, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1 H), 8,02 (dd, <i>J</i> = 8,56, 1,96 Гц, 1 H), 8,47 (d, <i>J</i> = 1,96 Гц, 1 H), 8,74 (d, <i>J</i> = 1,22 Гц, 1 H), 8,91 (d, <i>J</i> = 1,22 Гц, 1 H), (способных к обмену протонов не наблюдалось).
66-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((6-(4-метил-1H-имидазол-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	404,2	F: 6,15, 97,63% G: 6,93, 98,08% V: 6,36, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,84 (t, <i>J</i> = 9,90 Гц, 1 H), 2,17 (s, 4 H), 2,33 (d, <i>J</i> = 1,71 Гц, 3 H), 2,71 - 2,81 (m, 2 H), 2,86 - 2,93 (m, 1 H), 2,99 (d, <i>J</i> = 11,25 Гц, 1 H), 3,51 - 3,62 (m, 2 H), 4,07 (d, <i>J</i> = 9,54 Гц, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,62 - 7,66 (m, 2 H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 8,19, 2,08 Гц, 1 H), 8,33 - 8,50 (m, 2 H), (способных к обмену протонов не наблюдалось).
67-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	405,1	A: 1,01, 100% B: 1,25, 99,51% V: 6,16, 96,66% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,75-1,92 (m, 1 H), 2,08-2,18 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,64-2,82 (m, 2 H), 2,91 (d, <i>J</i> = 11,74 Гц, 1 H), 2,96-3,05 (m, 1 H), 3,48-3,71 (m, 2 H), 4,08 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 8,19, 3,30 Гц, 2 H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 8,31, 1,96 Гц, 1 H), 8,41 (d, <i>J</i> = 2,20 Гц, 1 H), 9,19 (s, 1 H), (способных к обмену протонов не наблюдалось).

68-I		(<i>R</i>)-6-(4-((4-ацетил-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил	471,1	А: 1,16, 100% В: 1,77, 100% Х: 9,45, 100% э.и.	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,05 (d, <i>J</i> = 13,69 Гц, 3 H), 2,13 - 2,31 (m, 4 H), 2,40 (br. s., 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,91 - 3,15 (m, 2 H), 3,46 - 3,66 (m, 3 H), 3,72 (br. s., 1 H), 5,15 - 5,42 (m, 2 H), 5,72 (br. s., 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,81 (br. s., 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,06 - 8,51 (m, 2 H), 8,78 (s, 1 H).
69-I		(<i>R</i>)-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинитрил	507,0	А: 1,27, 100% В: 1,85, 100% ХІХ: 11,31, 87,54% э.и.	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,07 (s, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,45 (dd, <i>J</i> = 11,37, 5,75 Гц, 1 H), 2,55 - 2,69 (m, 3 H), 2,73 - 2,84 (m, 4 H), 2,90 (d, <i>J</i> = 10,76 Гц, 1 H), 3,44 - 3,51 (m, 1 H), 3,53 - 3,65 (m, 3 H), 5,15 (t, <i>J</i> = 3,67 Гц, 1 H), 5,25 - 5,34 (m, 1 H), 5,37 - 5,47 (m, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,15 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H).
70-I		(<i>R</i>)-4-метил-6-(4-((4-метил-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинитрил	443,0	F: 5,36, 95,73% ХХ: 6,21, 95,67% Х: 4,82, 91,28% э.и.	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,88 (br. s., 1 H), 1,94 (s, 3 H), 2,26 (br. s., 4 H), 2,30 - 2,35 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,71 (d, <i>J</i> = 10,54 Гц, 1 H), 2,81 - 2,97 (m, 2 H), 3,41 - 3,47 (m, 1 H), 3,50 (s, 2 H), 5,30 - 5,43 (m, 2 H), 7,65 (s, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H).
71-I		(<i>R</i>)-3-метил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-5-оксопиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он	474,0	А: 1,09, 97,66% В: 1,32, 94,12% ІV: 6,81, 100% э.и.	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,22 (s, 3 H), 2,33-2,44 (m, 1 H), 2,94 (dd, <i>J</i> = 11,98, 4,40 Гц, 1 H), 3,14 (s, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,47-3,63 (m, 2 H), 4,95 (br. s., 1 H), 5,29 (s, 1 H), 5,36-5,45 (m, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1 H), 7,44-7,52 (m, 1 H), 7,54-7,63 (m, 2 H), 7,67-7,77 (m, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H).

72-I		(<i>R</i>)-3-метил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-5-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2(3H)-он	475,0	A: 1,21, 97,22% B: 1,12, 100% V: 13,58, 88% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,25 (s, 3H), 2,43 (dd, <i>J</i> = 11,74, 6,60 Гц, 1H), 3,04 (dd, <i>J</i> = 12,10, 4,77 Гц, 1H), 3,21 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,96 (br. s., 1H), 5,23-5,42 (m, 2H), 7,46-7,59 (m, 3H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 1,96 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).
73-I		(<i>R</i>)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-5-оксопиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	430,1	A: 1,35, 100% B: 1,43, 100% XIV: 8,05, 91,59% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,22 (s, 3H), 3,01 (d, <i>J</i> = 9,78 Гц, 1H), 3,11 - 3,25 (m, 3H), 3,76 (br. s., 2H), 4,98 (br. s., 1H), 5,38 (q, <i>J</i> = 15,65 Гц, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1H), 7,83 - 7,90 (m, 1H), 7,91 - 7,97 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).
74-I		(<i>R</i>)-4-метокси-5'-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-5-оксопиперазин-1-ил)метил)-[2,2'-бипиридин]-5-карбонитрил	470,1	A: 1,32, 94,19% B: 1,51, 94,93% XVIII: 14,74, 95,27% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,17 (s, 3H), 2,41 - 2,45 (m, 1H), 2,91 - 2,94 (m, 1H), 3,16 (q, <i>J</i> = 16,30 Гц, 2H), 3,57 - 3,76 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,96 (br. s., 1H), 5,20 - 5,31 (m, 1H), 5,33 - 5,43 (m, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,91 (s, 1H).
75-I		(<i>R</i>)-6-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-4-((6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-он	419,1	A: 1,06, 100% B: 1,18, 100% XIV: 7,21, 94,14% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,20 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,41 - 2,44 (m, 1H), 2,93 - 2,96 (m, 1H), 3,05 - 3,19 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 4,96 (br. s., 1H), 5,29 - 5,46 (m, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 15,77, 8,19 Гц, 2H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 8,44, 2,08 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 1,96 Гц, 1H), 9,17 (s, 1H).

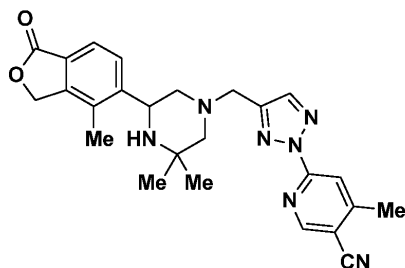
76-I		(<i>R</i>)-6-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-4-((6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-он	418,0	A: 0,90, 100% B: 1,21, 100% IV: 13,83, 94,47% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,16 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,44 (dd, <i>J</i> = 11,86, 6,48 Гц, 1 H), 2,93 (dd, <i>J</i> = 11,74, 4,40 Гц, 1 H), 3,03 - 3,19 (m, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 4,95 (br. s., 1 H), 5,37 (q, <i>J</i> = 15,65 Гц, 2 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 2 H), 7,67 - 7,76 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H).
77-I		(<i>R</i>)-4-метил-6-(4-((4-метил-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-5-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил	457,2	A: 1,15, 97,87% B: 1,39, 99,90% XI: 9,28, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,23 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,65 (s, 4 H), 2,67 - 2,69 (m, 1 H), 2,86 - 2,90 (m, 1 H), 3,07 - 3,12 (m, 1 H), 3,31 - 3,57 (m, 2 H), 4,97 (t, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1 H), 5,25 - 5,29 (m, 1 H), 5,39 - 5,43 (m, 1 H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H).
78-I		(<i>R</i>)-4-метокси-6-(4-((5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)никотинонитрил	446,0	A: 1,45, 95,92% B: 1,31, 95,39% III: 18,26, 91,42% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,24 (s, 3 H), 3,33 - 3,38 (m, 1 H), 4,11 (s, 3 H), 4,10 - 4,14 (m, 2 H), 4,31 - 4,35 (m, 1 H), 5,41 (d, <i>J</i> = 7,03 Гц, 2 H), 5,94 - 6,01 (m, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,01 Гц, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,75 (d, <i>J</i> = 7,95 Гц, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H).
79-I		(<i>R</i>)-6-(5-метокси-4-((5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил	460,1	A: 2,19, 100% B: 2,19, 100% XVIII: 9,18, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,22 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 3,23 - 3,28 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,04-4,08 (m, 1 H), 4,28 (d, <i>J</i> = 6,85 Гц, 2 H), 5,40 (d, <i>J</i> = 7,58 Гц, 2 H), 5,92 - 5,98 (m, 1 H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 7,73 - 7,78 (m, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H).
80-I		(<i>R</i>)-3-метил-5-(4-((5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2(3H)-он	461,1	A: 1,50, 98,39% B: 1,48, 98,56% V: 13,40, 97,89% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,23 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 4,05 - 4,12 (m, 2 H), 4,38 (d, <i>J</i> = 19,56 Гц, 2 H), 5,40 (d, <i>J</i> = 7,58 Гц, 2 H), 5,92 - 6,01 (m, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,51 - 7,59 (m, 2 H), 7,69 - 7,79 (m, 3 H), 8,48 (s, 1 H).

Пример 81-I: 6-(4-(((3R,5R)-3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил



Соединение согласно примеру 81-I получали (0,130 г, 30,10%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 1-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 38-I (0,35 г, 1,32 ммоль) и промежуточное соединение 6 (0,20 г, 0,94 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,73 (dt, $J=15,90, 10,15$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,82 (d, $J=10,03$ Гц, 1H), 2,88 - 3,02 (m, 2H), 3,37 - 3,43 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,17 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 4,61 (br. s., 1H), 5,37 (s, 2H), 7,64 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ВЭЖХ (методика-U): время удерживания 4,78 мин, чистота: 99,33%, (методика-T): время удерживания 4,90 мин, чистота: 98,18%, ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,66 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 459,2. Хиральная чистота (методика-XIX): время удерживания 11,50 мин, 100% э.и.

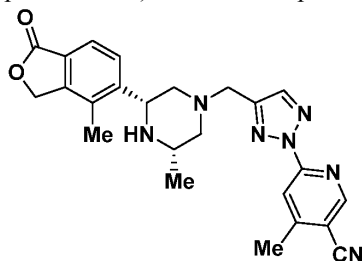
Пример 82-I: 6-(4-((3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метилникотинитрил



Соединение согласно примеру 82-I получали (0,25 г, 46,60%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 1-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 40-I (0,30 г, 0,117 ммоль) и промежуточное соединение 28 (0,25 г, 0,117 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,07 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,83 (t, $J=10,1$ Гц, 1H), 1,92 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,06 (br. s., 1H), 2,29 (s, 3H), 2,57 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,88 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 2H), 4,41 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,66 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,94 (s, 1H). ВЭЖХ (методика-U): время удерживания 4,84 мин, чистота: 96,03%, (методика-T): время удерживания 6,27 мин, чистота: 97,15%, ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,15 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 458,4. Хиральная чистота (методика-XV): время удерживания 4,60 мин, 100% э.и. SOR: $[\alpha]_D^{25} = -30,00$ (с 0,1, DMSO).

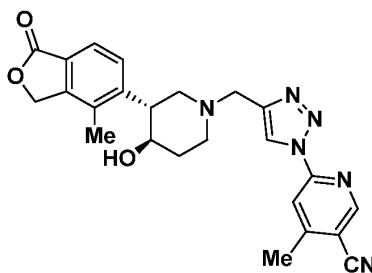
Пример 83-I: 4-метил-6-(4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил



Соединение согласно примеру 83-I получали (0,045 г, 20,41%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 1-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 51-I (0,12 г, 0,49 ммоль) и промежуточное соединение 28 (0,102 г, 0,49 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,02 (d, $J=5,9$ Гц, 3H), 1,80 (br. s., 2H), 2,27 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,84 (br. s., 2H), 2,96 (br. s., 1H), 3,75 (s, 2H), 4,15 (br. s., 1H), 5,45 - 5,30 (m, 2H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ВЭЖХ (методика-U): время удерживания 6,50 мин, чистота: 97,70%. (методика-T): время удерживания

7,53 мин, чистота: 98,10%. ЖХМС (методика-J): время удерживания 1,86 мин, [M+H] 444,2, чистота: 99,60%. Хиральная чистота (методика-XIV): время удерживания 7,27 мин, 100% э.и.

Пример 84-I: 6-(4-(((3R,4R)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-метилникотинитрил

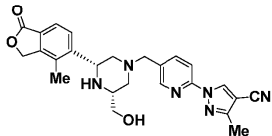
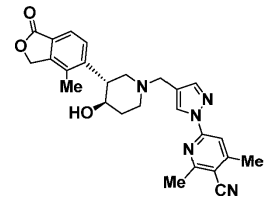
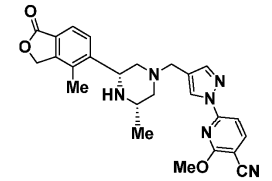
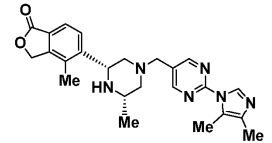


Соединение согласно примеру 84-I получали (0,02 г, 20,68%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 1-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 52-I (0,05 г, 0,49 ммоль) и промежуточное соединение 30 (0,04 г, 0,49 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,62 (d, J=6,8 Гц, 1H), 1,92 (d, J=10,5 Гц, 1H), 2,18 -2,06 (m, 1H), 2,25 (s, 4H), 2,67 - 2,60 (m, 3H), 2,80 (d, J=10,0 Гц, 1H), 2,94 (br. s., 1H), 3,07(br. s., 1H), 3,75 (br. s., 3H), 4,56 (d, J=5,1 Гц, 1H), 5,46 - 5,26 (m, 2H), 7,53 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,98 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-R): время удерживания 0,89 мин, [M+H] 445,2, чистота: 95,00%, (методика-S): время удерживания 1,20 мин, [M+H] 445,2, чистота: 100%. Хиральная чистота (методика-XVIII): время удерживания 14,30 мин, 98,40% э.и.

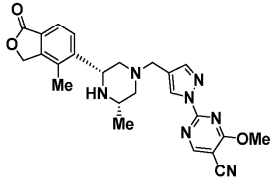
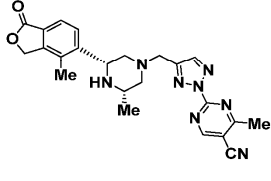
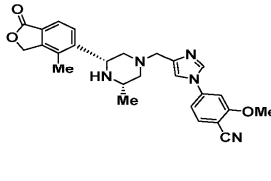
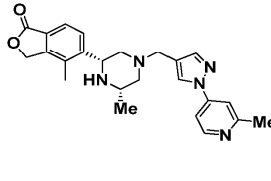
Соединения согласно примерам, указанным в табл. 2, синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примерах 1-I - 24-I и 81-I - 84-I

Пример	Структура	Наименование	ЖХМС (M+H) ⁺	ВЭЖХ/ЖХМС С Методика: RT (мин.), Чистота	ЯМР
85-I		2,4-диметил-6-(4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил	458,3	S: 1,50, 96,42% R: 1,15, 96,95% V: 7,33, 98,50% э.и.	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 1,04 (d, J = 5,9 Гц, 3 H), 1,84 (br. s., 2 H), 2,24 - 2,31 (m, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,69 - 2,74 (m, 3 H), 2,77 - 2,88 (m, 2 H), 3,00 (br. s., 1 H), 3,77 (s, 2 H), 4,20 (br. s., 1 H), 5,31 - 5,46 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,80 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
86-I		4-метокси-2-метил-6-(4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил	474,3	S: 1,50, 94,55% R: 1,49, 99,47% XVIII: 13,27, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 1,20 - 1,34 (m, 3 H), 2,37 (s, 4 H), 2,68 (s, 3 H), 3,18 (s, 2 H), 3,94 - 3,99 (m, 2 H), 4,15 (s, 3 H), 4,78 (br. s., 1 H), 5,37 - 5,56 (m, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,88 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

87-III		6-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуранил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил, (Энантиомер-III)	459,3	S: 1,39, 100% R: 1,15, 100% XXIV: 5,80, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ 1,98 - 2,14 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,41 (d, J = 10,3 Гц, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,65 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 2,73 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 2,92 (d, J = 15,7 Гц, 1 H), 3,46 - 3,58 (m, 3 H), 3,76 (br. s., 1 H), 4,40 (d, J = 5,6 Гц, 1 H), 4,58 (br. s., 1 H), 5,29 - 5,45 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,93 - 8,05 (m, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
88-III		6-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуранил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-метилникотинонитрил, (Энантиомер-III)	460,2	S: 1,28, 100% R: 1,09, 97,86% XIX: 7,63, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ 2,02 - 2,17 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,45 (br. s., 1 H), 2,63 - 2,69 (m, 4 H), 2,79 (d, J = 9,8 Гц, 1 H), 2,91 (d, J = 12,5 Гц, 1 H), 3,53 (br. s., 1 H), 3,74 (s, 3 H), 4,40 (br. s., 1 H), 4,59 (br. s., 1 H), 5,38 (d, J = 2,4 Гц, 2 H), 7,64 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 7,96 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
89-III		6-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуранил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метоксиникотинонитрил, (Энантиомер-III)	475,3	S: 1,34, 96,27% R: 1,11, 97,98% VI: 17,65, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ 1,99 - 2,11 (m, 2 H), 2,21 - 2,31 (m, 3 H), 2,40 (dd, J = 11,1, 3,8 Гц, 1 H), 2,64 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 2,73 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 2,90 - 2,96 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,75 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 4,11 (s, 3 H), 4,36 - 4,43 (m, 1 H), 4,57 (br. s., 1 H), 5,32 - 5,42 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H).
90-I		6-(4-((3-(гидроксиметил-d2)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуранил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил, (Энантиомер-I)	461,3	S: 1,33, 100% R: 1,05, 99,36% XVIII: 14,17, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ 1,73 (br. s., 2 H), 1,92 (s, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,83 (d, J = 10,3 Гц, 1 H), 2,88 - 3,03 (m, 2 H), 3,54 (br. s., 2 H), 4,18 (d, J = 10,0 Гц, 1 H), 4,60 (br. s., 1 H), 5,30 - 5,49 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,79 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H).

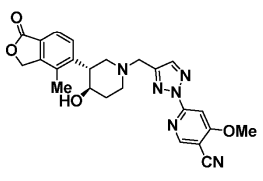
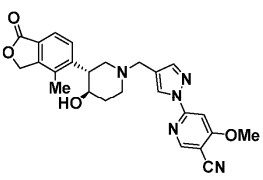
91-I		1-(5-(((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофур-ан-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбонитрил	460,3	S: 1,13, 100% R: 0,96, 100% XV: 5,55, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 1,80 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1 H), 2,92 (d, <i>J</i> = 11,5 Гц, 2 H), 3,37 (br. s., 2 H), 3,65 (s, 2 H), 4,21 (br. s., 1 H), 4,65 (br. s., 1 H), 5,30 - 5,47 (m, 2 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1 H), 8,84 (s, 2 H), 9,36 (s, 1 H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов).
92-I		6-(4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофур-ан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2,4-диметилникотинонитрил	458,2	S: 1,47, 99,34% R: 1,06, 100% XXI: 3,85, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,54 - 1,70 (m, 1 H), 1,93 (d, <i>J</i> = 9,78 Гц, 1 H), 1,98 - 2,10 (m, 1 H), 2,18 (t, <i>J</i> = 10,76 Гц, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,73 (d, <i>J</i> = 10,03 Гц, 1 H), 2,92 (d, <i>J</i> = 12,23 Гц, 1 H), 3,01 - 3,12 (m, 1 H), 3,43 - 3,57 (m, 2 H), 3,72 (br. s., 1 H), 4,56 (br. s., 1 H), 5,26 - 5,44 (m, 2 H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,82 (s, 2 H), 8,49 (s, 1 H).
93-I		2-метокси-6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофур-ан-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)никотинонитрил	459,2	S: 1,60, 95,30% R: 1,12, 95,10%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,05 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 3 H), 1,76 (br. s., 2 H), 2,31 - 2,19 (m, 3 H), 2,83 (d, <i>J</i> = 9,5 Гц, 2 H), 3,00 (br. s., 1 H), 3,52 (s, 2 H), 4,13 - 3,99 (m, 4 H), 4,17 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 H), 5,49 - 5,26 (m, 2 H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1 H), 7,64 - 7,66 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H).
94-I		5-(((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((2-(4,5-диметил-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофур-ан-1(3 <i>H</i>)-он	433,3	S: 1,44, 100% R: 0,77, 98,00% XXI: 6,06 96,51% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,04 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 3 H), 1,81 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 2,31 - 2,20 (m, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,80 (br. s., 3 H), 3,61 (s, 2 H), 4,20 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1 H), 5,52 - 5,30 (m, 2 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,77 (s, 2 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

95-I		4,6-диметил-2-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензоф уран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил	458,2	S: 1,36, 100% R: 0,96, 100% XIX: 9,54 92,65% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,23 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,70 (s, 6 H), 3,09 (br. s., 2 H), 3,69 (br. s., 4 H), 4,63 (br. s., 1 H), 5,55 - 5,33 (m, 2 H), 7,15 (br. s., 1 H), 7,80 (br. s., 2 H), 7,89 (br. s., 1 H), 8,60 (br. s., 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
96-I		4-метил-2-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензоф уран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил	444,3	S: 1,21, 100% B: 0,86, 100% XVIII : 14,76, 97,78% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,04 (d, <i>J</i> = 4,6 Гц, 3 H), 1,76 (br. s., 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 2,82 (br. s., 2 H), 3,01 (br. s., 1 H), 3,17 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1 H), 3,54 (br. s., 2 H), 4,20 (br. s., 1 H), 5,45 - 5,30 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H).
97-I		4-метокси-6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензоф уран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)никотинонитрил	459,3	S: 1,25, 99,45% R: 8,78, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,28 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,63 - 2,55 (m, 1 H), 2,81 - 2,70 (m, 1 H), 3,30 (d, <i>J</i> = 11,0 Гц, 2 H), 3,66 (br. s., 1 H), 3,92 (br. s., 3 H), 4,13 (s, 3 H), 4,79 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1 H), 5,57 - 5,35 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1 H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,88 - 8,75 (m, 2 H).
98-I		4-метил-6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензоф уран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)никотинонитрил	443,3	R: 0,85, 97,18% S: 1,25, 98,65% XVIII : 13,30, 95,52% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,04 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 3 H), 1,84 (br. s., 2 H), 2,32 - 2,23 (m, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,90 - 2,78 (m, 2 H), 3,00 (br. s., 1 H), 3,52 (s, 2 H), 4,18 (br. s., 1 H), 5,50 - 5,26 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,63 - 8,45 (m, 1 H), 8,86 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

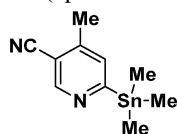
99-I		4-метокси-2-(4- (((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил- 5-(4-метил-1-оксо- 1,3- дигидроизобензоф уран-5- ил)пиперазин-1- ил)метил)-1H- пиразол-1- ил)пиримидин-5- карбонитрил	460,3	R: 0,92, 96,64% S: 1,27, 98,14% XVIII : 14,63, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 1,03 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 3 H), 1,73 (td, <i>J</i> = 10,5, 3,8 Гц, 2 H), 1,88 (s, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,80 (d, <i>J</i> = 10,5 Гц, 2 H), 2,97 (br. s., 1 H), 3,52 (s, 2 H), 4,26 - 4,08 (m, 4 H), 5,48 - 5,28 (m, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H).
100-I		4-метил-2-(4- (((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил- 5-(4-метил-1-оксо- 1,3- дигидроизобензоф уран-5- ил)пиперазин-1- ил)метил)-2H- 1,2,3-триазол-2- ил)пиримидин-5- карбонитрил	445,2	S: 1,14, 94,5% R: 8,87, 97,32% XI : 16,27, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,03 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3 H), 1,87 - 1,69 (m, 2 H), 2,30 - 2,21 (m, 3 H), 2,78 - 2,70 (m, 3 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 11,0 Гц, 2 H), 2,98 (br. s., 1 H), 3,78 (s, 2 H), 4,18 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 5,45 - 5,27 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
101-I		2-метокси-4-(4- (((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил- 5-(4-метил-1-оксо- 1,3- дигидроизобензоф уран-5- ил)пиперазин-1- ил)метил)-1H- имидазол-1- ил)бензонитрил	458,2	S: 1,28, 95,64% R: 0,88, 100% XI : 5,88, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,10 - 0,93 (m, 4 H), 1,83 - 1,68 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,84 (t, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2 H), 3,00 - 2,91 (m, 1 H), 3,46 (s, 2 H), 4,08 - 3,95 (m, 3 H), 4,15 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,8 Гц, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 7,92 - 7,75 (m, 3 H), 8,40 (s, 1 H).
102-I		4-метил-5- ((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-метил- 4-((1-(2- метилпиридин-4- ил)-1H-пиразол-4- ил)метил)пипераз ин-2- ил)изобензофуран -1(3H)-он	418,2	S: 1,21, 100%. R: 0,63, 100%. XI : 4,31, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,34 - 1,23 (m, 3 H), 2,44 - 2,34 (m, 3 H), 2,59 (br. s., 1 H), 2,69 - 2,63 (m, 3 H), 3,17 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2 H), 3,67 (br. s., 1 H), 3,80 (br. s., 2 H), 4,77 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 2 H), 5,46 (q, <i>J</i> = 15,5 Гц, 2 H), 7,90 - 7,76 (m, 2 H), 8,05 - 7,91 (m, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 8,73 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1 H), 8,81 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

103-I		4-метокси-2-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуранил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил	460,2	S: 1,28, 97,98%. R: 0,90, 97,82%. XVIII : 18,68, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 1,03 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 3 H), 1,88 - 1,74 (m, 2 H), 1,92 (s, 1 H), 2,31 - 2,24 (m, 3 H), 2,85 (t, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2 H), 2,97 (br. s., 1 H), 3,56 - 3,48 (m, 2 H), 4,24 - 4,07 (m, 4 H), 5,47 - 5,30 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1 H), 7,87 - 7,74 (m, 2 H), 8,62 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1 H), 9,09 (s, 1 H).
104-I		2-(4-(((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(гидрокси)метил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуранил)пиперазин-1-ил)метил)-2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-2-ил)-4-метилпиримидин-5-карбонитрил	461,2	S: 0,95, 96,95%. R: 0,82, 100%.	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) 1,94 - 1,72 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,79 - 2,70 (m, 4 H), 3,05 - 2,80 (m, 4 H), 3,45 - 3,35 (m, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 4,20 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1 H), 4,64 (t, <i>J</i> = 5,3 Гц, 1 H), 5,48 - 5,32 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H).
105-I		4-метил-6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуранил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)никотинитрил	443,3	R: 1,01, 100%. S: 1,48, 100%. XXV: 6,28, 97,70% э.и.	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,02 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 3 H), 1,72 (br. s., 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,79 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2 H), 2,96 (br. s., 1 H), 3,52 (s, 2 H), 4,16 (br. s., 1 H), 5,44 - 5,27 (m, 2 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
106-I		4-метил-6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуранил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил	444,3	R: 0,99, 100%. S: 1,29, 98,10%. XII: 19,17, 98,2% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,02 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 3 H), 1,80 (br. s., 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,84 (br. s., 2 H), 2,96 (br. s., 1 H), 3,75 (s, 2 H), 4,15 (br. s., 1 H), 5,45 - 5,30 (m, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

107-I		4-метокси-6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуранил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрил	460,3	R: 1,02, 95,00% S: 1,30, 94,00% XVIII: 16,50, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,02 (d, <i>J</i> = 4,6 Гц, 3 H), 1,83 (br. s., 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2 H), 2,97 (br. s., 1 H), 3,77 (br. s., 2 H), 4,23 - 4,07 (m, 4 H), 5,50 - 5,28 (m, 2 H), 7,72 - 7,49 (m, 2 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
108-I		3-метил-1-(5-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуранил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	444,1	R: 1,01, 99,20% S: 1,33, 99,00% XII: 8,83, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 3 H), 1,91 - 1,67 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,79 (t, <i>J</i> = 9,3 Гц, 2 H), 2,99 (br. s., 1 H), 3,63 (s, 2 H), 4,17 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 H), 5,50 - 5,24 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1 H), 8,83 (s, 2 H), 9,35 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
109-I		5-(4-(((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуранил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он	491,2	R: 1,26, 100% S: 1,05, 95,00% XXVI: 3,72, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,93 - 1,74 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,74 (s, 2 H), 3,03 - 2,80 (m, 2 H), 3,37 (br. s., 2 H), 3,42 (s, 2 H), 3,80 - 3,68 (m, 2 H), 4,20 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 4,65 (t, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1 H), 5,46 - 5,33 (m, 2 H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1 H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,1 Гц, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 H), 7,84 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1 H), 8,05 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
110-I		6-(4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуранил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил	444,2	C: 6,01, 99,30% G: 6,78, 99,30% X: 6,97 99% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,62 (d, <i>J</i> = 12,47 Гц, 1 H), 1,93 (d, <i>J</i> = 10,76 Гц, 1 H), 2,04 (t, <i>J</i> = 11,25 Гц, 1 H), 2,14 - 2,20 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,74 (d, <i>J</i> = 11,74 Гц, 1 H), 2,93 (d, <i>J</i> = 10,03 Гц, 1 H), 3,01 - 3,12 (m, 1 H), 3,49 - 3,56 (m, 2 H), 3,71 (br. s., 1 H), 4,59 (br. s., 1 H), 5,37 (d, <i>J</i> = 7,34 Гц, 2 H), 7,53 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,85 (d, <i>J</i> = 1,71 Гц, 1 H), 7,98 (d, <i>J</i> = 0,73 Гц, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,83 (d, <i>J</i> = 1,96 Гц, 1 H).

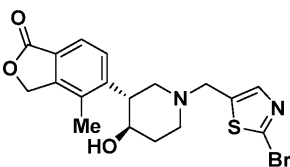
111-I		6-(4-(((3R,4R)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуранил)пиперидин-1-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метоксиникотинонитрил	461,1	R: 0,90, 95,30% S: 1,20, 94,00% XVIII: 16,31, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,70 - 1,54 (m, 1 H), 1,93 (d, J = 10,3 Гц, 1 H), 2,16 (t, J = 11,2 Гц, 1 H), 2,35 - 2,21(m, 4 H), 2,75 (d, J = 11,0 Гц, 1 H), 2,93 (d, J = 11,7 Гц, 1 H), 3,16 - 3,03 (m, 1 H), 3,88 - 3,59 (m, 3 H), 4,12 (s, 3 H), 4,61 (d, J = 5,6 Гц, 1 H), 5,50 - 5,22 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,63 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H).
112-I		6-(4-(((3R,4R)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуранил)пиперидин-1-ил)метил)-1Н-пирозол-1-ил)-4-метоксиникотинонитрил	460,2	R: 0,94, 100% S: 1,30, 100% XVIII: 12,2, 99,1% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,63 (br. s., 1 H), 1,91 (s, 1 H), 2,05 (br. s., 1 H), 2,25 (s, 4 H), 2,75 (br. s., 1 H), 2,92 (br. s., 1 H), 3,07 (br. s., 1 H), 3,53 (br. s., 2 H), 3,72 (br. s., 1 H), 4,10 (s, 3 H), 4,57 (br. s., 1 H), 5,45 - 5,26 (m, 2 H), 7,54 (br. s., 1 H), 7,72 - 7,57 (m, 2 H), 7,87 (br. s., 1 H), 8,52 (br. s., 1 H), 8,74 (s, 1 H).

Промежуточное соединение 53: 4-метил-6-(триметилстаннил)никотинитрил



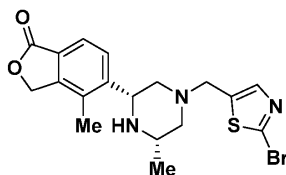
Промежуточное соединение 53 получали (1,80 г, неочищенное вещество) в виде черного сиропа с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 23А, и используя в качестве исходного соединения 6-бром-4-метилникотинитрил (1,00 г, 5,08 ммоль). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,40 мин, [M+H] 283,1. Соединение перенесли непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 54-I: 5-((3R,4R)-1-((2-бромтриазол-5-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



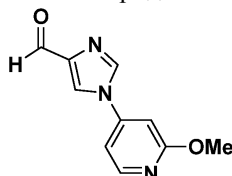
Промежуточное соединение 54-I получали (0,30 г, 21,77%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 23-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 52-I (0,36 г, 1,30 ммоль) и промежуточное соединение 25В (0,25 г, 1,30 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,56 - 1,58 (m, 1H), 1,89 - 1,90 (m, 1H), 2,10 (br. S., 1H), 2,20 - 2,22 (m, 4H), 2,80 (br. S., 1H), 2,90 (br. S., 1H), 3,10 (br. S., 1H), 3,80 - 3,85 (m, 3H), 4,62 (br. S., 1H), 5,25 - 5,27 (m, 2H), 7,50 - 7,52 (m, 2H), 7,70 (d, J=8,00 Гц, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,01 мин, [M+H] 423,2.

Промежуточное соединение 55-I: 5-((2R,6S)-4-((2-бромтриазол-5-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



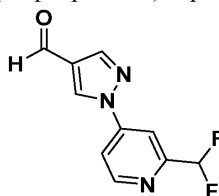
Промежуточное соединение 55-I получали (0,40 г, 60,60%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 23-I и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 51-I (0,38 г, 1,56 ммоль) и промежуточное соединение 25B (0,30 г, 1,56 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,10 (s, 3H), 1,80 (br. s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,80 (br. s, 2H), 2,84 (br. s., 1H), 3,85 (s, 2H), 4,16 (br. s., 1H), 5,37 (br. s., 2H), 7,79 (d, $J=8,00$ Гц, 1H), 7,91 - 7,92 (m, 2H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,10 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 422,2.

Промежуточное соединение 56: 1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-карбальдегид



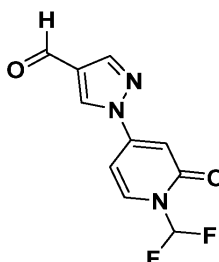
Промежуточное соединение 56 получали (0,20 г, 19,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 11, и используя в качестве исходных соединений 1H-имидазол-4-карбальдегид (0,51 г, 5,32 ммоль) и 4-бром-2-метоксипиридин (1,00 г, 5,32 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 3,92 (s, 3H), 7,36 (d, $J=1,60$ Гц, 1H), 7,48 - 7,50 (m, 1H), 8,31 (d, $J=6,00$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J=1,20$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J=6,00$ Гц, 1H), 9,82 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,08 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 204,2.

Промежуточное соединение 57: 1-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

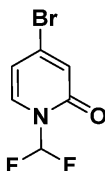


Промежуточное соединение 57 получали (0,12 г, 55,90%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 11, и используя в качестве исходных соединений 1H-пиразол-4-карбальдегид (0,11 г, 1,15 ммоль) и (4-бром-2-(дифторметил)пиридин (0,20 г, 0,96 ммоль). ЖХМС (методика-S): время удерживания 0,49 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 224,3. Соединение перенесли непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 58: 1-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид



Промежуточное соединение 58A: 4-бром-1-(дифторметил)пиридин-2(1H)-он

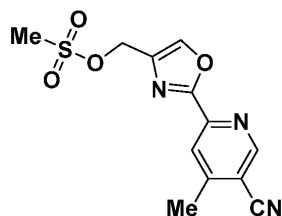


К раствору 4-бром-2-хлорпиридина (1,25 г, 6,72 ммоль) в ACN (100 мл) добавляли NaHCO_3 (8,73 г, 10 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин. Раствор 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусной кислоты (5,38 мл, 52,00 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли в течение 10 мин и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (50 мл), подщелачивали 10% вод. NaHCO_3 и экстрагировали добавлением этилацетата (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 58A (3,00 г, 25,80%) в виде бледно-желтой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц DMSO- d_6) δ м.д. 6,6 (dd, $J=1,20, 3,20$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=3,20$ Гц, 1H), 7,75 (t, $J=5,60$ Гц, 1H), 7,8 (d, $J=3,20$ Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,64 мин $[\text{M}+\text{H}]$ 224,2.

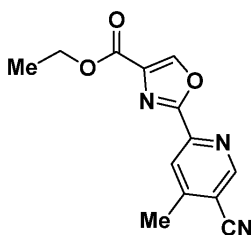
Промежуточное соединение 58.

Промежуточное соединение 58 получали (0,10 г, 50,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходных соединений 1H-пиразол-4-карбальдегид (0,09 г, 0,89 ммоль) и промежуточное соединение 58А (0,20 г, 0,90 ммоль). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,73 мин. [M+H] 240,2. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 59: (2-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)оксазол-4-ил)метилметансульфонат

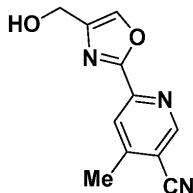


Промежуточное соединение 59А: этил-2-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)оксазол-4-карбоксилат



К раствору 6-бром-4-метилникотинитрила (1,34 г, 7,09 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли этил-оксазол-4-карбоксилат (1,00 г, 7,09 ммоль), Cs₂CO₃ (4,62 г, 14,17 ммоль) и три-о-толилфосфин (0,21 г, 0,80 ммоль). Полученную реакционную смесь дегазировали азотом в течение 20 мин. Pd(OAc)₂ (0,16 г, 0,80 ммоль) добавляли и полученную смесь дегазировали вновь в течение 10 мин и затем нагревали при 110°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и фильтрат упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 30% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 59А (0,25 г, 13,71%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,34 (t, J=7,0 Гц, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,34 (q, J=7,00 Гц, 2H), 8,31 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,10 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,99 мин, [M+H] 258,2.

Промежуточное соединение 59В: 6-(4-(гидроксиметил)оксазол-2-ил)-4-метилникотинитрил

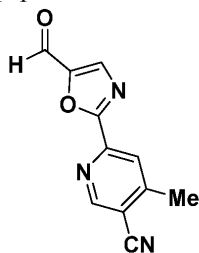


К раствору промежуточного соединения 59А (0,13 г, 0,51 ммоль) в THF (10 мл) добавляли DIBAL-H (2,10 мл, 2,53 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляли насыщенным раствором NH₄Cl (2 мл), водой (10 мл) и экстрагировали добавлением 10% MeOH в DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 59В (0,06 г, 55,20%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,65 (s, 3H), 4,49 (br. s., 2H), 5,32 (br. s., 1H), 8,20 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,03 (s, 1H). ЖХМС (методика D): время удерживания 0,93 мин [M+H] 216,2.

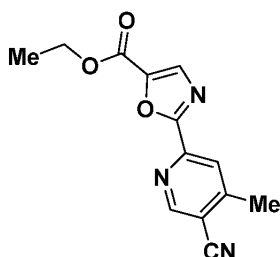
Промежуточное соединение 59.

К раствору промежуточного соединения 59В (0,04 г, 0,19 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TEA (0,08 мл, 0,56 ммоль) и мезилхлорид (0,02 мл, 0,24 ммоль) при 0°C и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Полученную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали добавлением DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 60-70% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 59 (0,04 г, 73,40%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,60 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,06 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,65 мин, [M+H] 294,0.

Промежуточное соединение 60: 6-(5-формилоксазол-2-ил)-4-метилникотинитрил

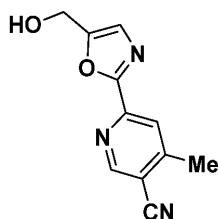


Промежуточное соединение 60А: этил-2-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)оксазол-5-карбоксилат



Промежуточное соединение 60А получали (0,50 г, 34,30%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 59А, и используя в качестве исходных соединений этилоксазол-5-карбоксилат (0,80 г, 5,67 ммоль) и 6-бром-4-метилникотинитрил (1,11 г, 5,67 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,34 (t, J=7,00 Гц, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,34 (q, J=7,00 Гц, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,10 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,26 мин, [M+H] 258,2.

Промежуточное соединение 60В: 6-(5-(гидроксиметил)оксазол-2-ил)-4-метилникотинитрил.

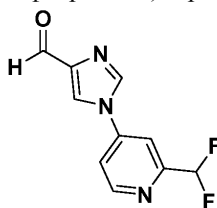


К раствору промежуточного соединения 60А (0,10 г, 0,34 ммоль) в смеси THF (10 мл) и MeOH (2 мл) добавляли NaBH₄ (0,05 г, 1,17 ммоль) при 0°С и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали добавлением 10% MeOH в DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-4 г, 60-70% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 60В (0,04 г, 47,80%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,60 (s, 3H), 5,65 (t, J=5,60 Гц, 1H), 5,85 - 5,99 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,70 мин, [M+H] 216,2.

Промежуточное соединение 60.

Промежуточное соединение 60 получали (0,06 г, 87,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 60В (0,07 г, 0,32 ммоль) и периодинана Десса-Мартина (0,18 г, 0,43 ммоль). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,60 мин, [M+H] 214,2. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

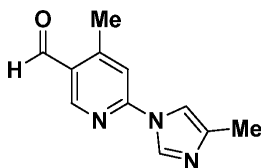
Промежуточное соединение 61: 1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-карбальдегид:



Промежуточное соединение 61 получали (0,03 г, 13,98%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве

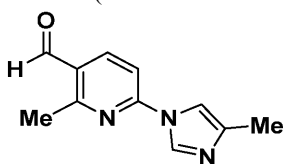
ве исходных соединений 4-бром-2-(диформетил)пиридин (0,20 г, 0,96 ммоль) и 1Н-имидазол-4-карбальдегид (0,09 г, 0,96 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 7,00 (t, J=7,20 Гц, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 1H), 8,44 - 8,41 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,80 (d, J=1,60 Гц, 1H), 9,16 (d, J=3,20 Гц, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,66 мин [M+H] 224,0.

Промежуточное соединение 62: 4-метил-6-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)никотинальдегид



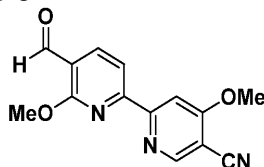
Промежуточное соединение 62 получали (0,21 г, 54,10%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 15С, и используя в качестве исходных соединений 4-метил-1Н-имидазол (0,24 г, 2,89 ммоль) и 6-хлор-4-метилникотинальдегид (0,30 г, 1,93 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,19 (d, J=0,98 Гц, 3H), 2,69 (s, 3H), 7,75 (d, J=1,22 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,53 (d, J=1,22 Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 10,21 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,20 мин, [M+H] 202,2.

Промежуточное соединение 63: 2-метил-6-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)никотинальдегид

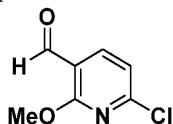


Промежуточное соединение 63 получали (0,25 г, 64,40%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 15С, и используя в качестве исходных соединений 4-метил-1Н-имидазол (0,24 г, 2,89 ммоль) и 6-хлор-2-метилникотинальдегид (0,30 г, 1,93 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,19 (d, J=0,98 Гц, 3H), 2,69 (s, 3H), 7,75 (d, J=1,22 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,53 (d, J=1,22 Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 10,21 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,20 мин, [M+H] 202,2.

Промежуточное соединение 64: 5'-формил-4,6'-диметокси-[2,2'-бипиридин]-5-карбонитрил



Промежуточное соединение 64А: 6-хлор-2-метоксиникотинальдегид

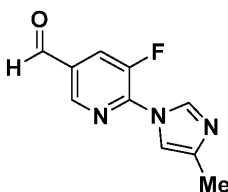


Синтезировали в соответствии с описанными в литературе методиками (EP 1405859 A1, 2004).

Промежуточное соединение 64.

Промежуточное соединение 64 получали (0,15 г, 39,10%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 23В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 23А (0,62 г, 2,09 ммоль) и промежуточное соединение 64А (0,30 г, 1,75 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 4,14 - 4,24 (m, 6H), 8,15 - 8,22 (m, 2H), 8,28 - 8,36 (m, 1H), 8,95 - 9,01 (m, 1H), 10,27 - 10,35 (m, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,603 мин, [M+H] 270,1.

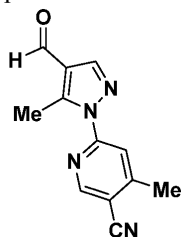
Промежуточное соединение 65: 5-фтор-6-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)никотинальдегид



Промежуточное соединение 65 получали (0,18 г, 59,70%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 11, и используя в качестве исходных соединений 4-метил-1Н-имидазол (0,18 г, 2,20 ммоль) и 6-бром-5-фторникотинальдегид (0,30 г, 1,47 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,18 - 2,24 (m, 3H), 7,63 - 7,72 (m, 1H),

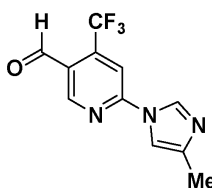
8,31 - 8,44 (m, 2H), 8,87 - 8,92 (m, 1H), 10,04 - 10,13 (m, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,16 мин, [M+H] 206,0.

Промежуточное соединение 66: 6-(4-формил-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил

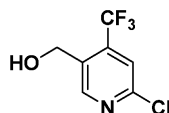


Промежуточное соединение 66 получали (0,09 г, 14,60%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходных соединений 3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид (0,40 г, 3,63 ммоль) и 6-бром-4-метилникотинитрил (0,54 г, 2,72 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,15 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 7,89 - 7,94 (m, 1H), 7,97 - 8,07 (m, 1H), 8,38 - 8,46 (m, 1H), 8,75 - 8,83 (m, 1H). ЖХМС (методика-O): время удерживания 1,14 мин, [M+H] 227,0.

Промежуточное соединение 67: 6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-4-(трифторметил)никотинальдегид

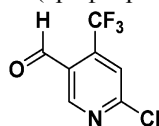


Промежуточное соединение 67A: (6-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанол



К перемешиваемому раствору 6-хлор-4-(трифторметил)никотината (2,00 г, 8,35 ммоль) в толуоле (25 мл) при -78°C добавляли 1M DIBAL-H в толуоле (12,52 мл, 12,52 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Полученную реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH₄Cl (40 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 67A (2,20 г, 87,00%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,70 (s, 2H), 5,65 - 5,77 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 67B: 6-хлор-4-(трифторметил)никотинальдегид

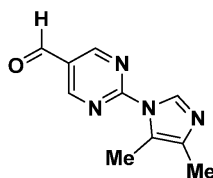


Промежуточное соединение 67B получали (0,97 г, 75,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 67A (1,30 г, 6,14 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (2,61 г, 6,14 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,16 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,24 (q, J=1,71 Гц, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

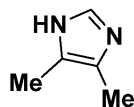
Промежуточное соединение 67.

Промежуточное соединение 67 получали (0,23 г, 47,20%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 15C, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 67B (0,30 г, 1,43 ммоль) и 4-метил-1H-имидазол (0,17 г, 2,15 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,72 - 3,76 (m, 3H), 6,88 - 6,95 (m, 2H), 7,10 - 7,17 (m, 2H), 7,77 - 7,81 (m, 1H). ЖХМС (методика-O): время удерживания 1,05 мин, [M+H] 256,4.

Промежуточное соединение 68: 2-(4,5-диметил-1H-имидазол-1-ил)пиримидин-5-карбальдегид



Промежуточное соединение 68А: 4,5-диметил-1Н-имидазол

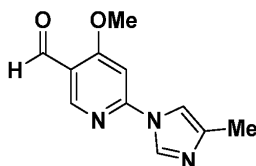


Синтезировали в соответствии с описанными в литературе методиками (Angewandte Chemie, 5322 - 5326, 49, 2010).

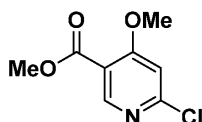
Промежуточное соединение 68.

К раствору 2-бромпиридин-5-карбальдегида (0,20 г, 1,07 ммоль) в АСN (20 мл) добавляли K_2CO_3 (443 мг, 3,21 ммоль) с последующим добавлением промежуточного соединения 68А (0,16 г, 1,60 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (30 мл) и фильтровали через Celite®. Фильтрат упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 68 (0,19 г, 86,00%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,13 (d, J=0,49 Гц, 3H), 2,16 (s, 3H), 8,47 (s, 1H), 9,27 (s, 2H), 10,11 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 69: 4-метокси-6-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)никотинальдегид

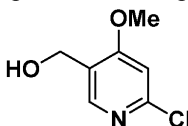


Промежуточное соединение 69А: метил-6-хлор-4-метоксиникотинат



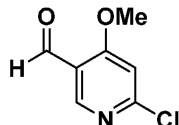
Синтезировали в соответствии с описанными в литературе методиками (US 2015/166505 A1, 2015).

Промежуточное соединение 69В: (6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)метанол



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 69А (2,20 г, 10,91 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли 1M DIBAL-H в гептане (16,37 мл, 16,37 ммоль) при 0°C и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали добавлением DCM (3x50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 20% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 69В (1,20 г, 63,30%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 3,88 (s, 3H) 4,46 (dd, J=5,52, 1,00 Гц, 2H), 5,19 (t, J=5,77 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 8,16 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,69 мин, [M+H] 174,4.

Промежуточное соединение 69С: 6-хлор-4-метоксиникотинальдегид

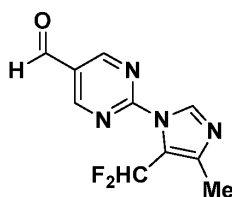


Промежуточное соединение 69С получали (0,75 г, 63,20%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 69В (1,20 г, 6,91 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (2,93 г, 6,91 ммоль). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 4,02 (s, 3H), 7,45 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,24 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,06 мин, [M+H] 172,2.

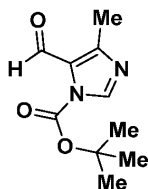
Промежуточное соединение 69.

Промежуточное соединение 69 получали (0,12 г, 37,80%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 68, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 69С (0,25 г, 1,46 ммоль) и 4-метил-1Н-имидазол (0,24 г, 2,91 ммоль). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,19 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,00 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,23 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,89 мин, [M+H] 218,3.

Промежуточное соединение 70: 2-(5-(дифторметил)-4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиримидин-5-карбальдегид

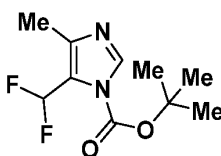


Промежуточное соединение 70А: трет-бутил-5-формил-4-метил-1Н-имидазол-1-карбоксилат



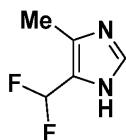
Промежуточное соединение 70А получали (2,80 г, 73,30%) в виде белого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 18В-II, и используя в качестве исходных соединений 4-метил-1Н-имидазол-5-карбальдегид (2,00 г, 18,16 ммоль) и VOAc_2O (5,06 мл, 21,80 ммоль). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,07 мин, [M-56] 155,9. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 70В: трет-бутил-5-(дифторметил)-4-метил-1Н-имидазол-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 70В получали (0,85 г, 51,30%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 70А (1,50 г, 7,14 ммоль) и DAST (1,89 мл, 14,27 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,58 (s, 9H), 2,44 (t, $J=2,26$ Гц, 3H), 6,82 - 7,18 (m, 1H), 8,19 (s, 1H). Соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 70С: 5-(дифторметил)-4-метил-1Н-имидазол

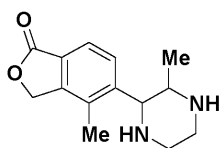


Промежуточное соединение 70С получали (0,48 г, 99,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4С, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 70В (0,85 г, 3,66 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,38 (t, $J=2,08$ Гц, 3H), 7,06 - 7,52 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,58 мин, [M+H] 133,4.

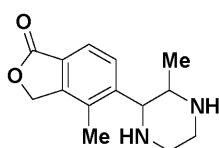
Промежуточное соединение 70.

Промежуточное соединение 70 получали (0,10 г, 20,90%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 68, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 70С (0,28 г, 1,68 ммоль) и 2-хлорпиримидин-5-карбальдегид (0,20 г, 1,40 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,69 (t, $J=2,32$ Гц, 3H), 6,92 - 7,26 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,34 (s, 2H), 10,15 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,50 мин, [M+H] 239,0.

Промежуточное соединение 71-I и 71-II: 4-метил-5-(3-метилпиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он

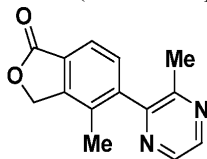


Энантиомер-I (71-I)



Энантиомер-II (71-II)

Промежуточное соединение 71А: 4-метил-5-(3-метилпиразин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он

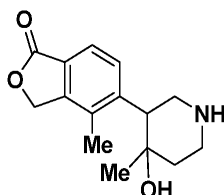


Промежуточное соединение 71А получали (3,00 г, 65,50%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2С, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 2В (5,00 г, 18,24 ммоль) и 2-хлор-3-метилпиразин (2,81 г, 21,89 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,03 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 7,51 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,79 (d, J=7,53 Гц, 1H), 8,56 - 8,64 (m, 2H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,77 мин, [M+H] 241,4.

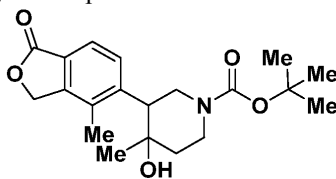
Промежуточное соединение 71-I и 71-II.

Промежуточное соединение 71-I и 71-II получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2-I и 2-II, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 71А (10,00 г, 41,6 ммоль). Рацемат разделяли на два отдельных энантиомера методом СФХ [Chiralpak AD-H (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% NH₄OH в MeOH+ACN (1:1), поток: 1,2 мл/мин. Температура: 27°C, УФ: 235 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 3,37 мин), обозначенное как промежуточное соединение 71-I, получали (0,65 г, 21,13%) в виде коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,7 (d, J=6,02 Гц, 3H), 2,14 - 2,22 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,74 - 2,84 (m, 3H), 4,02 (dd, J=10,04, 2,51 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,65 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,03 Гц, 1H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,77 мин, [M+H] 241,4. Второе элюированное соединение (время удерживания 4,79 мин), обозначенное как промежуточное соединение 71-II, получали (1,20 г, 39,00%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,77 мин, [M+H] 241,4. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,70 (d, J=6,02 Гц, 3H), 2,14 - 2,22 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,74 - 2,84 (m, 3H), 4,02 (dd, J=10,04, 2,51 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,65 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,03 Гц, 1H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов).

Промежуточное соединение 72: 5-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-3-ил)-4-метилизобензофуран-1(3Н)-он



Промежуточное соединение 72А: трет-бутил-4-гидрокси-4-метил-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



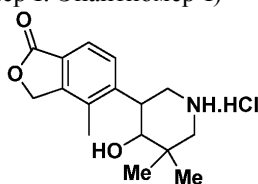
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 4А (1,80 г, 5,21 ммоль) в THF (20 мл) добавляли 3М раствор хлорида магния в THF (5,21 мл, 15,63 ммоль) при 0°C и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH₄Cl (40 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 20-40% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 72А (1,00 г, 53,10%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,94 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,59 (br. s., 2H), 1,89 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,88 - 2,96 (m, 1H), 3,52 - 3,65 (m, 1H), 3,79 - 3,94 (m, 1H), 4,61 - 4,72 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,61 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,82 - 7,93 (m, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-Д): время удерживания 2,22 мин, [M+H] 362,2.

Промежуточное соединение 72.

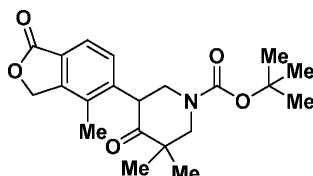
Промежуточное соединение 72 получали (0,90 г, 87,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 19-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 72А (1,00 г, 2,77 ммоль) и TFA (4 мл, 51,9 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,95 (s, 3H), 1,71 - 1,84 (m, 1H), 1,87 - 1,96 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,96 - 3,02 (m, 1H), 3,26 (br. s., 2H), 3,37 (br. s., 2H), 5,41 (d, J=5,02 Гц, 2H), 7,66 (d, J=8,03 Гц, 1H),

7,76 (d, $J=8,53$ Гц, 1H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-О) время удерживания 0,52 мин, $[M+H]$ 262,2.

Промежуточное соединение 73-I: 5-(4-гидрокси-5,5-диметилпиперидин-3-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-онгидрохлорид (Диастереомер I: Энантиомер-I)

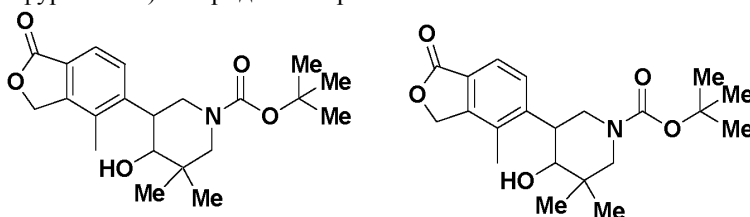


Промежуточное соединение 73A: трет-бутил-3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 73A получали (2,30 г, 28,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4A, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 2A (5,00 г, 22,02 ммоль) и трет-бутил-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (10,01 г, 44,0 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,01 - 1,07 (m, 3H), 1,21 - 1,26 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,28 (s, 3H), 2,11 - 2,18 (m, 4H), 4,34 - 4,44 (m, 1H), 5,35 - 5,44 (m, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,60 - 7,70 (m, 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 1,29 мин, $[M+H]$ 374,6.

Промежуточное соединение 73B-I и 73B-II: трет-бутил-4-гидрокси-3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Энантиомер-I (73B-I)

Энантиомер-II (73B-II)

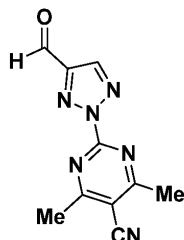
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 73A (3,50 г, 9,37 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 2M LiNH_4 в THF (4,69 мл, 9,37 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали добавлением 10% MeOH в DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ [Sunfire C18 (250×4,6 мм) 5 микрон; 10 mM ацетат аммония в воде, растворитель В: ацетонитрил, градиент: 30-100% В в течение 16 мин, поток: 25 мл/мин УФ: 250 нм] с получением диастереомера I и II. Диастереомер I разделяли на два отдельных энантиомера методом сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) [Chiralpak AD-H (250×4,6 мм), 5 микрон; 0,2% NH_4OH в MeOH, поток: 1,2 мл/мин. Температура: 30°C, УФ: 240 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 4,17 мин), обозначенное как промежуточное соединение 73B-I, получали (0,75 г, 21,31%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,82 - 0,98 (m, 6H), 1,41 (s, 9H), 2,28 (s, 3H), 2,61 - 2,85 (m, 2H), 3,01 - 3,14 (m, 1H), 3,54 - 3,69 (m, 1H), 3,79 - 3,99 (m, 1H), 4,53 - 4,67 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,69 мин, $[M-55]$ 320,2. Хиральная чистота (методика-XXXII): время удерживания 4,3 мин, 100% э.и. Второе элюированное соединение (время удерживания 7,81 мин), обозначенное как промежуточное соединение 73B-II, получали (0,80 г, 22,73%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,82 - 0,98 (m, 6H), 1,41 (s, 9H), 2,28 (s, 3H), 2,61 - 2,85 (m, 2H), 3,01 - 3,14 (m, 1H), 3,54 - 3,69 (m, 1H), 3,79 - 3,99 (m, 1H), 4,53 - 4,67 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,47 мин, $[M-55]$ 320,2. Хиральная чистота (методика-XXXII): время удерживания 8,43 мин, 99,50% э.и.

Промежуточное соединение 73-I.

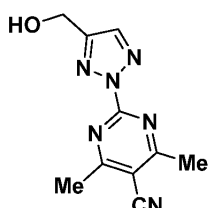
Промежуточное соединение 73-I получали (0,60 г, 96,00%) в виде беловатого твердого вещества с

использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 52-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 73B-I (0,75 г, 1,20 ммоль) и 4н HCl в диоксане (6 мл, 24,00 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,00 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,31 (s, 4H), 2,92 - 3,02 (m, 1H), 3,07 - 3,17 (m, 3H), 3,42 - 3,49 (m, 1H), 3,70 - 3,80 (m, 1H), 4,81 - 4,91 (m, 1H), 5,36 - 5,45 (m, 2H), 7,61 - 7,67 (m, 1H), 7,72 - 7,77 (m, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,53 мин, [M+H] 276,2.

Промежуточное соединение 74: 2-(4-формил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-4,6-диметилпиримидин-5-карбонитрил



Промежуточное соединение 74А: 2-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-4,6-диметилпиримидин-5-карбонитрил

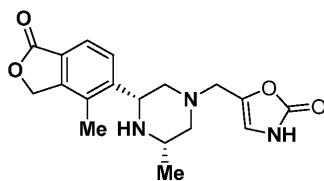


Промежуточное соединение 74А получали (0,80 г, 9,84%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 42, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 28А (3,50 г, 35,30 ммоль) и промежуточное соединение 42С (7,49 г, 35,30 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,68 - 2,76 (m, 6H), 4,69 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

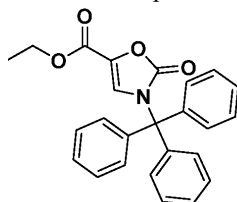
Промежуточное соединение 74.

Промежуточное соединение 74 получали (0,81 г, 86,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 74А (0,95 г, 4,13 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,79 (s, 6H), 8,79 (s, 1H), 10,24 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,706 мин, [M+H] 229,0.

Промежуточное соединение 75: 5-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)оксазол-2(3H)-он

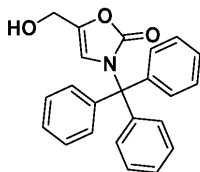


Промежуточное соединение 75А: этил-2-оксо-3-тримитил-2,3-дигидрооксазол-5-карбоксилат



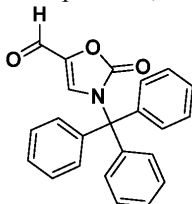
К перемешиваемому раствору этил-2-оксо-2,3-дигидрооксазол-5-карбоксилата (1,50 г, 9,55 ммоль, продажный) в DCM (20 мл) добавляли ТЕА (3,99 мл, 28,6 ммоль) с последующим добавлением тримилхлорида (2,66 г, 9,55 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 10-20% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 75А (3,20 г, 84,00%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,22 (t, J=7,10 Гц, 3H), 4,22 (q, J=7,10 Гц, 2H), 7,22 - 7,42 (m, 15H), 7,50 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 75B: 5-(гидроксиметил)-3-третилоксазол-2(3H)-он



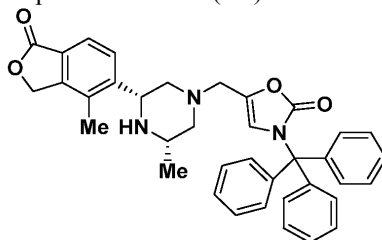
Промежуточное соединение 75B получали (1,70 г, 59,40%) в виде белого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60B, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 75A (3,20 г, 8,01 ммоль). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 4,15 (d, $J=4,79$ Гц, 2H), 5,24 (t, $J=5,04$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,18 - 7,44 (m, 15 H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 75C: 2-оксо-3-третил-2,3-дигидрооксазол-5-карбальдегид



Промежуточное соединение 75C получали (1,00 г, 59,20%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 75B (1,7 г, 4,76 ммоль). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 7,18 - 7,44 (m, 15 H), 8,167 (s, 1H), 9,25 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 75D: 5-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-третилоксазол-2(3H)-он

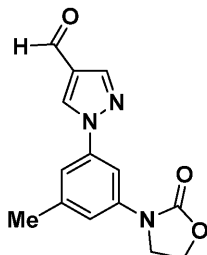


Промежуточное соединение 75D получали (0,52 г, 63,10%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 75C (0,50 г, 1,41 ммоль) и промежуточное соединение 51-I (0,45 г, 1,83 ммоль). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 0,95 - 1,04 (m, 3H), 1,64 - 1,79 (m, 2H), 2,24 (s, 4H), 2,61 - 2,74 (m, 3H), 2,83 - 2,95 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,63 - 6,71 (m, 1H), 7,13 - 7,38 (m, 15 H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 7,74 - 7,82 (m, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D): время удерживания 3,12, $[\text{M}+\text{H}]$ 586,6.

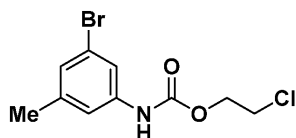
Промежуточное соединение 75.

К раствору промежуточного соединения 75D (0,52 г, 0,89 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (3 мл, 38,9 ммоль) при 0°C и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали досуха, разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл), Твёрдый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением (0,32 г, 64,25%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,29 (d, $J=6,53$ Гц, 3H), 2,37 (s, 5H), 3,02 - 3,14 (m, 2H), 3,53 (d, $J=4,52$ Гц, 2H), 3,61 - 3,74 (m, 1H), 4,74 - 4,83 (m, 1H), 5,47 (d, $J=10,54$ Гц, 2H), 6,88 (d, $J=2,01$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 10,49 - 10,56 (m, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,57 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 344,4.

Промежуточное соединение 76: 1-(3-метил-5-(2-оксооксазолидин-3-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

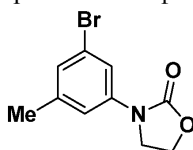


Промежуточное соединение 76A: 2-хлорэтил (3-бром-5-метилфенил)карбамат



К перемешиваемому раствору 3-бром-5-метилалилина (5,00 г, 26,9 ммоль) в THF (100 мл) добавляли K_2CO_3 (11,14 г, 81 ммоль) с последующим добавлением 2-хлорэтилхлорформиата (4,16 мл, 40,3 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли 5% раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 76А (7,00 г, 89,00%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 2,25 (s, 3H), 3,81 - 3,95 (m, 2H), 4,32 - 4,42 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 9,96 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,99 мин, $[M+H]$ 291,0.

Промежуточное соединение 76В: 3-(3-бром-5-метилфенил)оксазолидин-2-он

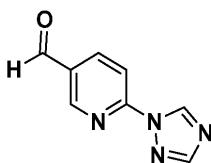


К раствору промежуточного соединения 76А (7,00 г, 23,93 ммоль) в THF (80 мл) добавляли NaN (2,39 г, 59,80 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 50% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 76В (4,20 г, 68,50%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 2,32 (s, 3H), 3,98 - 4,08 (m, 2H), 4,41 - 4,49 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 1H), 7,69 (t, $J=1,76$ Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,37 мин, $[M+H]$ 257,4.

Промежуточное соединение 76.

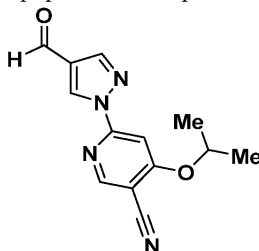
Промежуточное соединение 76 получали (0,06 г, 7,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 76В (0,96 г, 3,75 ммоль) и 1Н-пиразол-4-карбальдегид (0,30 г, 3,12 ммоль). 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 2,25 - 2,43 (m, 3H), 3,99 - 4,19 (m, 2H), 4,31 - 4,53 (m, 2H), 6,47 - 6,62 (m, 1H), 7,06 - 7,14 (m, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,41 - 7,58 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,24 (s, 1H). ЖХМС (методика-O): время удерживания 1,05 мин, $[M+H]$ 272,3.

Промежуточное соединение 77: 6-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)никотинальдегид



Промежуточное соединение 77 получали (0,3 г, 49,30%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 6-бромникотинальдегид (0,50 г, 2,69 ммоль) и 4Н-1,2,4-триазол (0,204 г, 2,96 ммоль). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 8,07 (d, $J=8,31$ Гц, 1H), 8,41 (br. s., 1H), 8,51 (d, $J=7,83$ Гц, 1H), 9,07 (br. s., 1H), 9,52 (br. s., 1H), 10,15 (br. s., 1H). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,62 мин, $[M+H]$ 175,2.

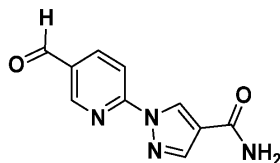
Промежуточное соединение 78: 6-(4-формил-1Н-пиразол-1-ил)-4-изопропоксиникотинитрил



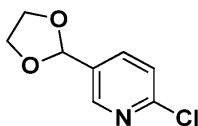
Промежуточное соединение 78 получали (0,45 г, 54,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 6-хлор-4-изопропоксиникотинитрил (0,61 г, 3,12 ммоль) и 1Н-пиразол-

4-карбальдегид (0,30 г, 3,12 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,36 (d, $J=6,05$ Гц, 6H), 5,09 - 5,16 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,37 (d, $J=0,55$ Гц, 1H), 9,99 (s, 1H). ЖХМС (методика-J): время удерживания 2,36 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 257,2.

Промежуточное соединение 79: 1-(5-формилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

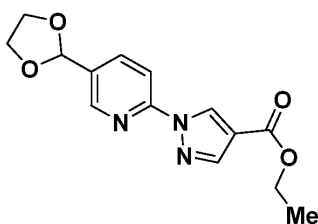


Промежуточное соединение 79А: 2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин (промежуточное соединение-I)



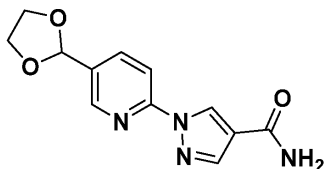
К перемешиваемому раствору 6-хлорникотинальдегида (5,00 г, 35,30 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли этан-1,2-диол (2,63 г, 42,4 ммоль), *p*-TsOH (0,67 г, 3,53 ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником с использованием аппарата Дина-Старка в течение 6 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 79А (5,50 г, 77,00%) в виде желтой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 3,95 - 4,00 (m, 4H), 5,85(s, 1H), 7,56 (m, $J=8,25$, 0,43 Гц, 1H), 7,91 (dd, $J=8,25$, 2,45 Гц, 1H), 8,48 (dd, $J=1,83$, 0,49 Гц, 1H). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,85 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 188,3.

Промежуточное соединение 79В: этил-1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Промежуточное соединение 79В получали (0,80 г, 27,40%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 79А (1,50 г, 8,08 ммоль) и 1H-пиразол-4-карбоксилат (1,25 г, 8,89 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,31 (t, $J=7,09$ Гц, 3H), 3,98 - 4,02 (m, 2H), 4,08 - 4,13 (m, 2H), 4,28 (q, $J=7,09$ Гц, 2H), 5,90 (s, 1H), 8,01 (dd, $J=8,44$, 0,60 Гц, 1H), 8,08 - 8,11 (m, 1H), 8,23 (d, $J=0,69$ Гц, 1H), 8,58 (d, $J=2,13$ Гц, 1H), 9,00 (d, $J=0,69$ Гц, 1H). ЖХМС (методика-J): время удерживания 2,39 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 290,1.

Промежуточное соединение 79С: 1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



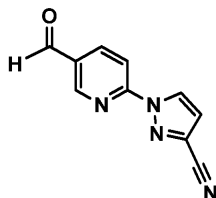
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 79В (0,35 г, 1,21 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли гидроксид аммония (10 мл, 257 ммоль) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение 40 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали досуха, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали добавлением 10% MeOH в DCM (3x30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 79С (0,20 г, 55,30%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 3,98 - 4,03 (m, 2H), 4,09 - 4,13 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 7,24 (br. s, 1H), 7,84 (br. s, 1H), 7,98 - 8,01 (m, 1H), 8,09 (d, $J=2,14$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=0,55$ Гц, 1H), 8,57 (d, $J=2,02$ Гц, 1H), 9,15 (d, $J=0,61$ Гц, 1H). ЖХМС (методика-J): время удерживания 0,60 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 261,1.

Промежуточное соединение 79.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 79С (0,20 г, 0,77 ммоль) в смеси толуо-

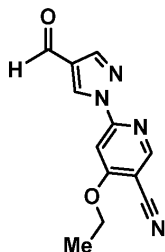
ла (3 мл) и воды (0,5 мл) добавляли р-TsOH (0,22 г, 1,15 ммоль) и полученную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали досуха, разбавляли водой (30 мл) и образовавшийся твердый осадок отделяли методом вакуумного фильтрования и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 79 (0,120 г, 62,80%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,30 (br. s., 1H), 7,88 (br. s., 1H), 8,13 (d, J=8,53 Гц, 1H), 8,22 (d, J=0,69 Гц, 1H), 8,46 (dd, J=8,53, 2,20 Гц, 1H), 9,05 (dd, J=2,13, 0,69 Гц, 1H), 9,24 (d, J=0,69 Гц, 1H), 10,12 (s, 1H). ЖХМС (методика-J): время удерживания 0,60 мин, [M+H] 216,1.

Промежуточное соединение 80: 1-(5-формилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбонитрил

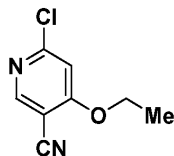


Промежуточное соединение 80 получали (0,45 г, 84,00%) в виде желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 1H-пиразол-3-карбонитрил (0,02 г, 2,96 ммоль) и 6-бромникотинальдегид (0,05 г, 2,69 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,53 (d, J=2,40 Гц, 1H), 8,19 (d, J=8,00 Гц, 1H), 8,49 - 8,52 (M, 1H), 8,99 (d, J=2,40 Гц, 1H), 9,07 (d, J=1,20 Гц, 1H), 10,15 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,95 мин, [M+H] 199,0.

Промежуточное соединение 81: 4-этокси-6-(4-формил-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил



Промежуточное соединение 81A: 6-хлор-4-этоксиникотинитрил

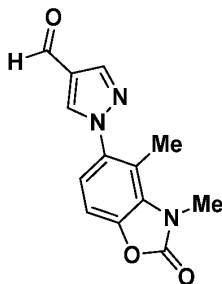


Синтезировали в соответствии с описанными в литературе методиками (PCT 2016091042, 2016).

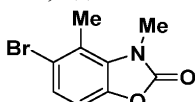
Промежуточное соединение 81.

Промежуточное соединение 81 получали (0,30 г, 41,70%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 81A (0,30 г, 1,66 ммоль) и 1H-пиразол-4-карбоксилат (0,20 г, 1,66 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,40 (d, J=7,20 Гц, 3H), 4,40 (q, J=7,20 Гц, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,98 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,12 мин, [M+H] 243,2.

Промежуточное соединение 82: 1-(3,4-диметил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид



Промежуточное соединение 82A: 5-бром-3,4-диметилбензо[d]оксазол-2(3H)-он

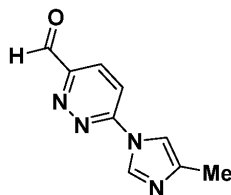


Синтезировали в соответствии с описанными в литературе методиками (PCT2017/001991, 2017).

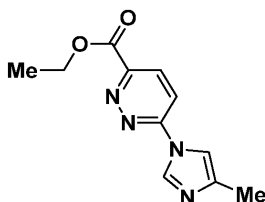
Промежуточное соединение 82.

К перемешиваемому раствору 1H-пиразол-4-карбальдегида (0,25 г, 2,60 ммоль) и промежуточного соединения 82А (0,69 г, 2,86 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли K_2CO_3 (0,90 г, 6,50 ммоль) и дегазировали азотом в течение 5 мин. К полученной реакционной смеси добавляли йодид меди (I) (0,25 г, 1,30 ммоль) с последующим добавлением N,N-диметилглицина (0,13 г, 1,30 ммоль) и нагревали при 110°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 20-40% EtOAc/н-гексан) с получением (0,35 г, 40,80%) в виде коричневого твердого вещества, 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,39 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 7,42 (d, $J=1,89$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=1,89$ Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,93 (s, 1H). ЖХМС: (методика-I) время удерживания: 0,84 мин, $[M+1]$: 258,4.

Промежуточное соединение 83: 6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридазин-3-карбальдегид

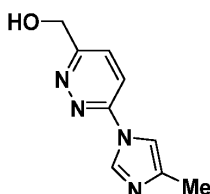


Промежуточное соединение 83А: этил-6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридазин-3-карбоксилат



Промежуточное соединение 83А получали (0,18 г, 72,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 4-метил-1H-имидазол (0,11 г, 1,34 ммоль) и этил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилат (0,20 г, 1,07 ммоль). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,38 (t, $J=7,12$ Гц, 3H), 2,22 (d, $J=0,94$ Гц, 3H), 4,41-4,47 (m, 2H), 7,86 (t, $J=1,19$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J=9,20$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J=8,80$ Гц, 1H), 8,64 (d, $J=1,32$ Гц, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 83В: (6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридазин-3-ил)метанол

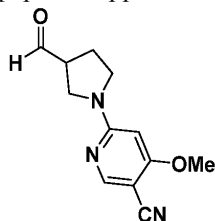


К раствору промежуточного соединения 83А (0,10 г, 0,43 ммоль) в THF (5 мл) добавляли боргидрид натрия (0,17 г, 0,43 ммоль) при температуре окружающей среды. MeOH (0,2 мл) добавляли по каплям и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония, концентрировали досуха, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали добавлением DCM (2×25 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 83В (0,05 г, 61,00%). 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,20 (s, 3H), 4,77 (d, $J=5,52$ Гц, 2H), 5,69 (t, $J=5,95$ Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,89 (d, $J=9,07$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=9,11$ Гц, 1H), 8,51 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

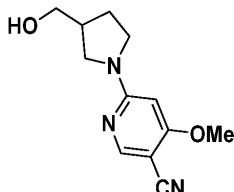
Промежуточное соединение 83.

Промежуточное соединение 83 получали (0,04 г, 85,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 83В (0,04 г, 0,21 ммоль). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 84: 6-(3-формилпирролидин-1-ил)-4-метоксиникотинитрил



Промежуточное соединение 84A: 6-(3-(гидроксиметил) пирролидин-1-ил)-4-метоксиникотинитрил

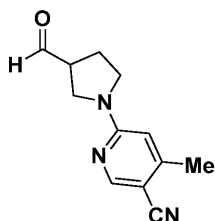


Промежуточное соединение 84A получали (0,30 г, 68,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 6-бром-4-метоксиникотинитрил (0,40 г, 1,88 ммоль) и пирролидин-3-илметанол (0,19 г, 1,88 ммоль). ЖХМС (методика-L): время удерживания 1,26 мин, [M+H] 234,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,90-1,92 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 1H), 2,32 - 2,35 (m, 1H), 2,39 - 2,47 (m, 2H), 2,52 - 2,54 (m, 3H), 3,37 - 3,49 (m, 1H), 3,92 (s, 3H) 4,73 - 4,78 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 8,26 (s, 1H).

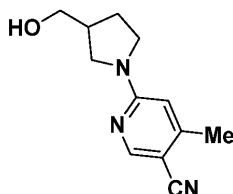
Промежуточное соединение 84.

Промежуточное соединение 84 получали (0,05 г, неочищенное вещество) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 84A (0,05 г, 0,214 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (0,09 г, 0,214 ммоль). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,47 мин, [M+H] 232,1. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 85: 6-(3-формилпирролидин-1-ил)-4-метилникотинитрил



Промежуточное соединение 85A: 6-(3-(гидроксиметил) пирролидин-1-ил)-4-метилникотинитрил

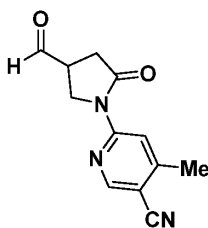


Промежуточное соединение 85A получали (0,30 г, 25,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 6-бром-4-метилникотинитрил (0,40 г, 2,03 ммоль) и пирролидин-3-илметанол (0,20 г, 2,03 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,70 -1,80 (m, 1H), 1,97 - 2,07 (m, 1H), 2,37 - 2,45 (m, 1H), 2,55 - 2,58 (m, 1H), 2,66 - 2,69 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,17 - 3,26 (m, 2H), 3,38 (s, 1H), 3,50 - 3,60 (m, 2H), 4,74 (t, J=4,98 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 7,95 - 7,97 (m, 1H), 8,37 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 1,30 мин, [M+H] 218,2.

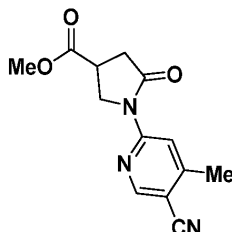
Промежуточное соединение 85.

Промежуточное соединение 85 получали (0,50 г, 68,10%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 85A (0,05 г, 0,230 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (0,10 г, 0,230 ммоль). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 86: 6-(4-формил-2-оксопирролидин-1-ил)-4-метилникотинитрил

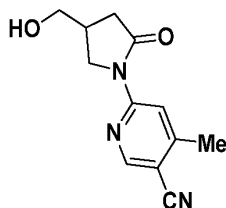


Промежуточное соединение 86А: метил-1-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилат



Промежуточное соединение 86А получали (0,50 г, 76,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 15С, и используя в качестве исходных соединений 6-бром-4-метилникотинитрил (0,50 г, 2,54 ммоль) и метил-5-оксопирролидин-3-карбоксилат (0,36 г, 2,54 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,45-2,55 (m, 4H), 2,82 - 3,00 (m, 2H), 3,43 - 3,52 (m, 1H), 3,65-3,72 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,78 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 1,03 мин, $[\text{M}+1]$ 260,1.

Промежуточное соединение 86В: 6-(4-(гидроксиметил)-2-оксопирролидин-1-ил)-4-метилникотинитрил

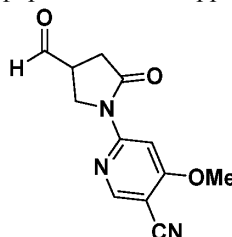


Промежуточное соединение 86В получали (0,10 г, 22,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 86А (0,50 г, 1,93 ммоль) и NaBH_4 (0,18 г, 4,82 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,30 - 2,35 (m, 3H), 2,70 - 2,80 (m, 2H), 3,37 - 3,45 (m, 3H), 3,75 - 3,85 (m, 1H), 4,00 - 4,10 (m, 1H), 4,80 - 4,90 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,76 (s, 1H). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,75 мин, $[\text{M}+1]$ 232,1.

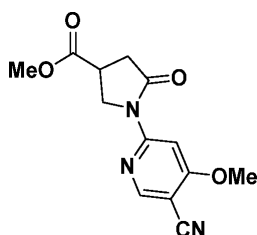
Промежуточное соединение 86.

Промежуточное соединение 86 получали (0,08 г, 68,10%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 86В (0,08 г, 0,346 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (0,15 г, 0,346 ммоль). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,72 мин, $[\text{M}+1]$ 230,2. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 87: 6-(4-формил-2-оксопирролидин-1-ил)-4-метоксиникотинитрил

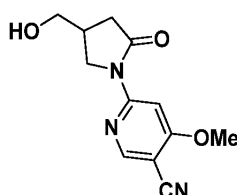


Промежуточное соединение 87A: метил-1-(5-циано-4-метоксипиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилат



Промежуточное соединение 87A получали (0,50 г, 59,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 15C, и используя в качестве исходных соединений 6-бром-4-метоксиникотинитрил (0,50 г, 2,35 ммоль) и метил-5-оксопирролидин-3-карбоксилат (0,34 г, 2,35 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,82 - 3,00 (m, 2H), 3,43 - 3,52 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,22 - 4,35 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,65 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 1,01 мин, [M+H] 276,9.

Промежуточное соединение 87B: 6-(4-(гидроксиметил)-2-оксопирролидин-1-ил)-4-метоксиникотинитрил

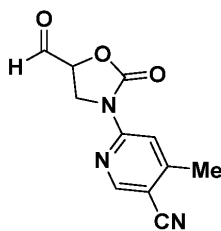


Промежуточное соединение 87B получали (0,20 г, 44,50%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60B, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 87A (0,50 г, 1,82 ммоль) и NaBH₄ (0,17 г, 4,54 ммоль). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,73 мин, [M+H] 248,0. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

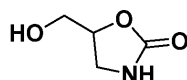
Промежуточное соединение 87.

Промежуточное соединение 87 получали (0,15 г, 68,10%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 87B (0,18 г, 0,73 ммоль) и периодидан Десса-Мартина (0,31 г, 0,73 ммоль). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,71 мин, [M+H] 246,1. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 88: 6-(5-формил-2-оксооксазолидин-3-ил)-4-метилникотинитрил

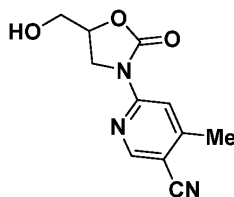


Промежуточное соединение 88A: 5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он



Синтезировали в соответствии с описанными в литературе методиками (US 2014/206677 A1, 2014).

Промежуточное соединение 88B: 6-(5-(гидроксиметил)-2-оксооксазолидин-3-ил)-4-метилникотинитрил



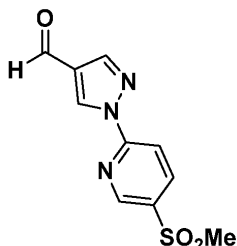
Промежуточное соединение 88B получали (0,35 г, 35,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 15C, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 88A (0,50 г, 4,27 ммоль) и 6-бром-4-метилникотинитрил (0,72 г, 4,27 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,45 (s, 3H), 3,53 - 3,61

(m, 1H), 3,66 - 3,73 (m, 1H), 3,99 (dd, J=10,38, 5,93 Гц, 1H), 4,15 - 4,23 (m, 1H), 4,72 - 4,79 (m, 1H), 5,22 (t, J=5,21 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,82 мин, [M+1] 234,2.

Промежуточное соединение 88.

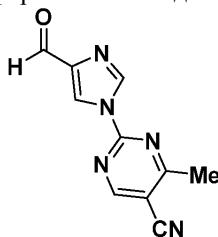
Промежуточное соединение 88 получали (0,16 г, 64,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 88В (0,25 г, 1,07 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (0,57 г, 1,34 ммоль). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 89: 1-(5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид



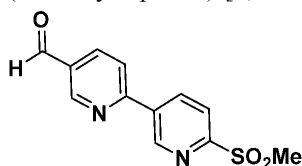
Промежуточное соединение 89 получали (0,40 г, 75,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 2-бром-5-(метилсульфонил)пиридин (0,50 г, 2,12 ммоль) и 1H-пиразол-4-карбальдегид (0,20 г, 2,12 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,43 -3,90 (s, 3H), 8,20 - 8,22 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,54 - 8,57 (m, 1H), 9,00 - 9,04 (m, 1H), 10,00 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,76 мин, [M+H] 252,1.

Промежуточное соединение 90: 2-(4-формил-1H-имидазол-1-ил)-4-метилпиримидин-5-карбонитрил

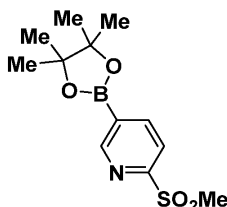


Промежуточное соединение 90 получали (0,05 г, 9,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 15С, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 43С (0,62 г, 3,12 ммоль) и 1H-имидазол-4-карбальдегид (0,25 г, 2,60 ммоль). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,70 (s, 3H), 8,80 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 9,80 (s, 1H). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,76 мин, [M+H] 214,4.

Промежуточное соединение 91: 6'-(метилсульфонил)-[2, 3'-бипиридин]-5-карбальдегид



Промежуточное соединение 91А: 2-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



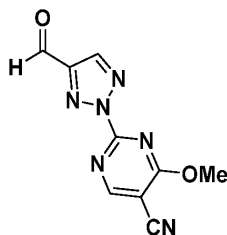
Промежуточное соединение 91А получали (0,05 г, неочищенное вещество) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2В, и используя в качестве исходных соединений 5-бром-2-(метилсульфонил)пиридин (0,05 г, 0,21 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (0,07 г, 0,26). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,94 мин, [M+H] 284,2. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 91.

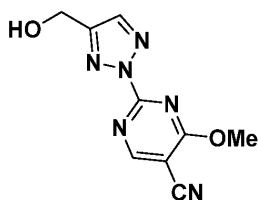
Промежуточное соединение 91 получали (0,30 г, 64%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2С, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 91А (0,50 г, 1,77 ммоль) и 6-

бромникотинальдегид (0,33 г, 1,77 ммоль). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,94 мин, [M+H] 263,2. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 92: 2-(4-формил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метоксипиримидин-5-карбонитрил



Промежуточное соединение 92А: 2-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метоксипиримидин-5-карбонитрил

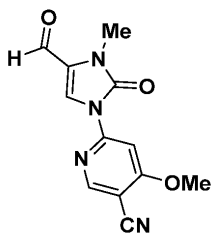


Промежуточное соединение 92А получали (0,90 г, 65,70%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 42, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 45А (1,00 г, 5,90 ммоль) и промежуточное соединение 28А (0,88 г, 8,85 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,18 (s, 3H), 4,69 (d, J=5,84 Гц, 2H), 5,59 (t, J=5,87 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,18 (s, 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,60 мин, [M+H] 233,2.

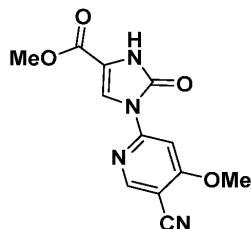
Промежуточное соединение 92.

Промежуточное соединение 92 получали (0,02 г, неочищенное вещество) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 92А (0,03 г, 5,90 ммоль) и периодиан Десса-Мартина (0,06 г, 0,129 ммоль). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 93: 6-(4-формил-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метоксиникотинитрил

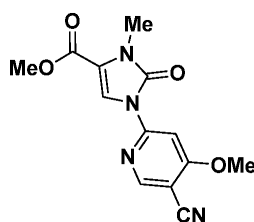


Промежуточное соединение 93А: метил-1-(5-циано-4-метоксипиримидин-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-4-карбоксилат



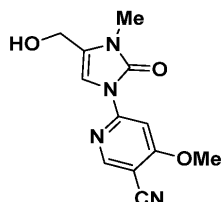
Промежуточное соединение 93А получали (4,20 г, 70,70%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 15С, и используя в качестве исходных соединений 6-хлор-4-метоксиникотинитрил (4,27 г, 25,3 ммоль) и метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-4-карбоксилат (3,00 г, 21,11 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,79 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 7,9 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,81 мин, [M+1] 275.

Промежуточное соединение 93В: метил-1-(5-циано-4-метоксипиридин-2-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-4-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 93А (2,00 г, 7,29 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (4,75 г, 14,59 ммоль) с последующим добавлением йодметана (0,91 мл, 14,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. DMF упаривали в условиях пониженного давления и смесь разбавляли водой (50 мл). Твердый осадок отфильтровывали и промывали водой (50 мл), диэтиловым эфиром (50 мл) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 93В (1,70 г, 81,00%) в виде коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,44 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,76 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,34 мин, [M+1] 289,2.

Промежуточное соединение 93С: 6-(4-(гидроксииметил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метоксиникотинитрил



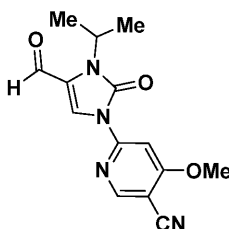
Промежуточное соединение 93С получали (0,85 г, 92,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 93В (1,00 г, 3,47 ммоль) и NaBH₄ (0,26 г, 6,94 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,24 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,36 (br.s, 2H), 5,25 (br.s, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,69 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,24 мин, [M+1] 261.

Промежуточное соединение 93.

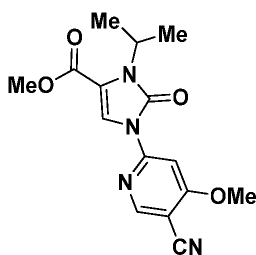
Промежуточное соединение 93 получали (0,100 г, 50,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 93С (0,20 г, 0,76 ммоль) и периодинан.

Десса-Мартина (0,39 г, 0,92 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,46 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 8,25 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,91 мин, [M+1] 259.

Промежуточное соединение 94: 6-(4-формил-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метоксиникотинитрил



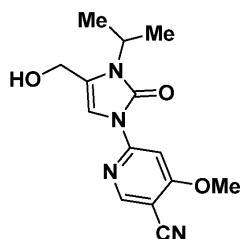
Промежуточное соединение 94А: метил-1-(5-циано-4-метоксипиридин-2-ил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-4-карбоксилат



Промежуточное соединение 94А получали (0,48 г, 41,00%) в виде желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 93В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 93А (1,00 г, 3,65 ммоль) и 2-йодпропан (1,24 г,

7,29 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,45 (d, $J=8,00$ Гц, 6H), 3,8 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 5,0 (t, $J=8,00$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,76 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,70 мин, $[\text{M}+1]$ 317,2.

Промежуточное соединение 94B: 6-(4-(гидроксиметил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метоксиникотинитрил

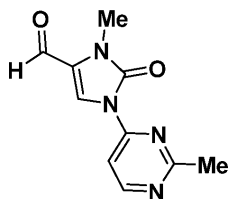


Промежуточное соединение 94B получали (0,35 г, 96,00%) в виде желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60B, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 94A (0,40 г, 1,26 ммоль) и NaBH_4 (0,10 г, 2,53 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,45 (d, $J=8,00$ Гц, 6H), 4,01 (s, 3H), 4,26 - 4,35 (m, 3H), 5,25 (br.s, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,9 мин, $[\text{M}+1]$ 289,2.

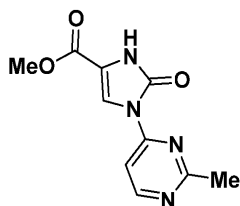
Промежуточное соединение 94.

Промежуточное соединение 94 получали (0,25 г, 49,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 94B (0,38 г, 1,32 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (0,67 г, 1,58 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,45 (d, $J=8,00$ Гц, 6H), 4,01 (s, 3H), 5,0 (t, $J=8,00$ Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,45 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,3 мин, $[\text{M}+1]$ 287,2.

Промежуточное соединение 95: 3-метил-1-(2-метилпиримидин-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-карбальдегид

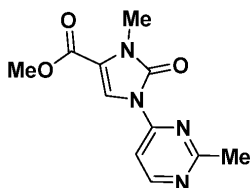


Промежуточное соединение 95A: метил-1-(5-циано-4-метоксипиримидин-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-карбоксилат



К раствору метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-карбоксилата (1,50 г, 10,55 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли 4-хлор-2-метилпиримидин (1,63 г, 12,67 ммоль) с последующим добавлением Cs_2CO_3 (6,88 г, 21,11 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали досуха в условиях пониженного давления и разбавляли водой (50 мл), образовавшийся твердый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 95A (1,20 г, 36,40%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,67 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,85 (s, 1H), 8,3 (d, 6,0 Гц, 1H), 8,6 (d, 6,0 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,06 мин, $[\text{M}+1]$ 235,2.

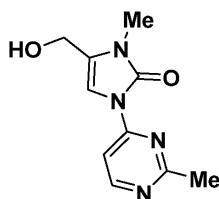
Промежуточное соединение 95B: метил-3-метил-1-(2-метилпиримидин-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-карбоксилат



Промежуточное соединение 95B получали (0,50 г, 47,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 93B, и используя в качестве исходных соединений про-

межточное соединение 95А (1,00 г, 4,27 ммоль) и 2-йодметан (0,5 мл, 8,54 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,63 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (d, $J=6,00$ Гц, 1H), 8,75 (d, $J=6,00$ Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,54 мин, $[\text{M}+1]$ 249,2.

Промежуточное соединение 95С: 4-(гидроксиметил)-3-метил-1-(2-метилпиримидин-4-ил)-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-он

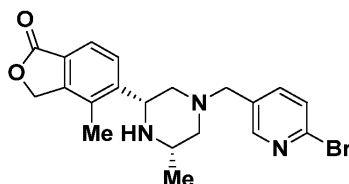


Промежуточное соединение 95С получали (0,20 г, 45,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 95В (0,50 г, 2,014 ммоль) и NaBH_4 (0,15 г, 4,03 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,58 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,36 (d, 5,2 Гц, 2H), 5,24 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 8,15 (d, $J=6,00$ Гц, 1H), 8,65 (d, $J=6,00$ Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,55 мин, $[\text{M}+1]$ 221,5.

Промежуточное соединение 95.

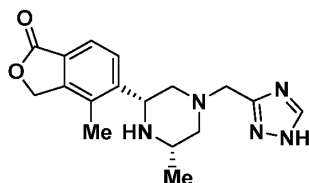
Промежуточное соединение 95 получали (0,13 г, 64,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 95С (0,20 г, 0,91 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (0,46 г, 1,09 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,66 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 8,2 (d, 6,0 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,81 (d, 6,0 Гц, 1H), 9,54 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,08 мин, $[\text{M}+1]$ 219,2.

Промежуточное соединение 96-I: 5-((2R,6S)-4-((6-бромпиридин-3-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он

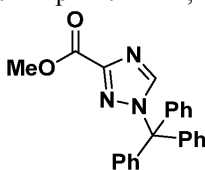


К перемешиваемому раствору 6-бромникотинальдегида (0,300 г, 1,61 ммоль) в THF (20 мл) добавляли промежуточное соединение 51-I (0,44 г, 1,77 ммоль) и полученную смесь продолжали перемешивать при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Триацетоксиборгидрид натрия (0,68 г, 3,23 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 48 ч. Полученную смесь разбавляли вод. раствором NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 65-70% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 96-I (0,32 г, 47,00%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,01 (d, $J=6,02$ Гц, 3H), 1,70 - 1,79 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,72 (t, $J=8,78$ Гц, 2H), 2,96 (td, $J=6,53$, 3,01 Гц, 1H), 3,52 (s, 2H), 4,15 (dd, $J=10,04$, 2,51 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,68 - 7,72 (m, 1H), 7,80 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 8,31 (d, $J=2,01$ Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,95 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 417.

Промежуточное соединение 97: 5-((2R,6S)-4-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



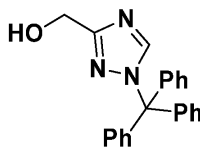
Промежуточное соединение 97А: метил-1-тритил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилат



Промежуточное соединение 97А получали (8,00 г, 45,10%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 75А, и используя в качестве исходных соединений 1Н-

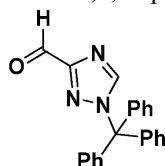
1,2,4-триазол-3-карбоксилат (5,00 г, 39,30 ммоль) и тритилхлорид (13,16 г, 47,20 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 3,83 (s, 3H), 7,05 - 7,09 (m, 5H), 7,40 - 7,42 (m, 10 H), 8,38 (s, 1H), ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 97В: (1-тритил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метанол



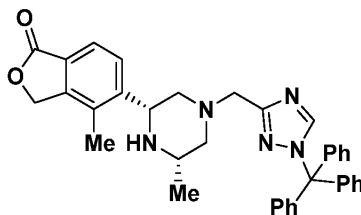
Промежуточное соединение 97В получали (1,00 г, 50,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 97А (2,00 г, 5,41 ммоль) и NaBH_4 (0,60 г, 16,24 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 4,45 (d, $J=6,02$ Гц, 2H), 5,30 (t, $J=6,02$ Гц, 1H), 7,05 - 7,09 (m, 5H), 7,37 - 7,42 (m, 10 H), 8,04 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 97С: 1-тритил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбальдегид



Промежуточное соединение 97С получали (0,75 г, 90,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 97В (0,80 г, 2,34 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (2,00 г, 4,70 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,05 - 7,09 (m, 5H), 7,40 - 7,42 (m, 10 H), 8,38 (s, 1H), 9,45 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 97D: 4-метил-5-((2R,6S)-6-метил-4-((1-тритил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он

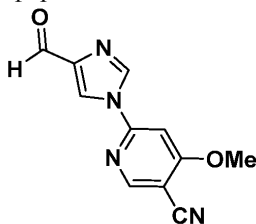


Промежуточное соединение 97D получали (0,90 г, 71,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 96-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 97С (0,75 г, 2,21 ммоль) и промежуточное соединение 51-I (0,60 г, 2,43 ммоль). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,98 (d, $J=6,28$ Гц, 3H), 1,69 - 1,86 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,68 - 2,78 (m, 2H), 2,90 (br. s., 1H), 3,60 (s, 2H), 4,10 (d, $J=7,10$ Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,01 - 7,07 (m, 6H), 7,31-7,38 (m, 9H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 7,75 - 7,79 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D): время удерживания 4,045 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 570,4.

Промежуточное соединение 97.

Промежуточное соединение 97 получали (0,18 г, 28,20%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4С, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 97D (1,00 г, 1,75 ммоль) и 4М HCl в диоксане (0,88 мл, 3,51 ммоль). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,00 (d, $J=6,28$ Гц, 3H), 1,72 - 1,85 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,76 (d, $J=10,24$ Гц, 2H), 2,94 (br. s., 1H), 3,62 (s, 2H), 4,14 (d, $J=9,25$ Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,65 (d, $J=8,09$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=8,26$ Гц, 1H), 8,12 (br. s., 1H), 13,9 (br. s., 1H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,63 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 328,2.

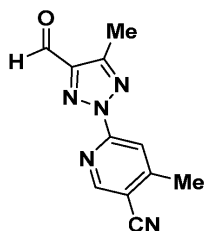
Промежуточное соединение 98: 6-(4-формил-1Н-имидазол-1-ил)-4-метоксиникотинитрил



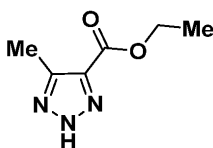
Промежуточное соединение 98 получали (0,30 г, 25,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 1Н-

имидазол-4-карбальдегид (0,50 г, 5,20 ммоль) и 6-хлор-4-метоксиникотинитрил (1,05 г, 6,24 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 4,13 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,95 (d, $J=1,19$ Гц, 1H), 9,87 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,75 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 229,1.

Промежуточное соединение 99: 6-(4-формил-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метилникотинитрил

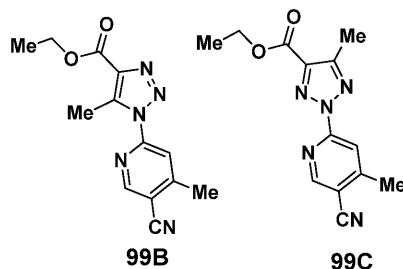


Промежуточное соединение 99А: этил-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



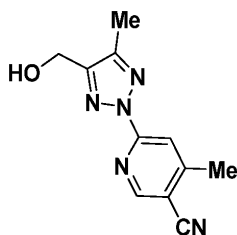
Промежуточное соединение 99А получали (5,20 г, 35,70%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 28А, и используя в качестве исходных соединений этилбут-2-иноат (10,00 г, 89,00 ммоль) и азидотриметилсилан (17,76 мл, 134,00 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,31 (t, $J=7,09$ Гц, 3H), 2,51 (br. s., 3H), 4,30 (q, $J=6,93$ Гц, 2H), 15,36 (br. s., 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,68 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 156,2.

Промежуточное соединение 99В: этил-1-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат и промежуточное соединение 99С: этил-2-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Промежуточное соединение 99В и 99С получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 99А (5,00 г, 32,20 ммоль) и 6-бром-4-метилникотинитрил (7,62 г, 38,70 ммоль). Региоизомеры разделяли на отдельные изомеры методом ВЭЖХ [УМС trait (250×20 мм) 5 микрон; растворитель А: 10 мМ NaHCO_3 ; растворитель В: ацетонитрил:MeOH (1:1), градиент: 50-100% В в течение 15 мин, поток: 20 мл/мин, УФ: 254]. Первое элюированное соединение (время удерживания 10,42 мин), обозначенное как промежуточное соединение 99В, получали (0,50 г, 5,50%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,33 - 1,38 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 4,39 (q, $J=7,03$ Гц, 2H), 8,20 (s, 1H), 9,07 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,37 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 272,0. Второе элюированное соединение (время удерживания 11,65 мин), обозначенное как промежуточное соединение 99С, получали (3,10 г, 28,40%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,33 - 1,38 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 4,39 (q, $J=7,03$ Гц, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,97 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,45 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 272,0.

Промежуточное соединение 99D: 6-(4-(гидроксиметил)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метилникотинитрил



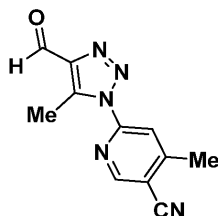
Промежуточное соединение 99D получали (0,25 г, 48,80%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60В, и используя в

качестве исходных соединений промежуточное соединение 99С (0,60 г, 2,21 ммоль) и NaBH_4 (0,17 г, 4,43 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,39 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,62 (d, $J=5,52$ Гц, 2H), 5,39 (t, $J=5,77$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,16 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 230,0.

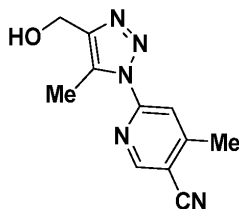
Промежуточное соединение 99.

Промежуточное соединение 99 получали (0,25 г, 48,80%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 99D (0,20 г, 0,87 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (0,74 г, 1,75 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,58 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 8,24 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,23 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,95 мин, $[\text{M}-\text{H}]$ 226,1.

Промежуточное соединение 100: 6-(4-формил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-метилникотинитрил



Промежуточное соединение 100А: 6-(4-(гидроксиметил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-метилникотинитрил

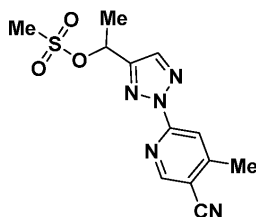


Промежуточное соединение 100А получали (0,28 г, 71,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 99В (0,40 г, 1,47 ммоль) и NaBH_4 (0,11 г, 2,95 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,59 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 4,55 (d, $J=5,52$ Гц, 2H), 5,19 (t, $J=5,77$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,0 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,22 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 230,2.

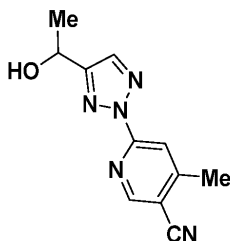
Промежуточное соединение 100.

Промежуточное соединение 100 получали (0,20 г, 56,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 100А (0,25 г, 1,09 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (0,70 г, 1,64 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,66 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 8,24 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,28 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,97 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 228,2.

Промежуточное соединение 101: 1-(2-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этилметансульфонат



Промежуточное соединение 101А: 6-(4-(1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метилникотинитрил



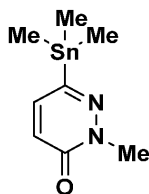
Промежуточное соединение 101А получали (0,74 г, 80,00%) в виде желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 72А, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 28 (0,80 г, 3,75 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц,

DMSO-d₆) δ м.д. 1,48 (d, J=6,53 Гц, 3H), 2,62 (s, 3H), 4,93 - 5,00 (m, 1H), 5,58 (d, J=5,02 Гц, 1H), 8,10 - 8,11 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,93 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,05 мин, [M+H] 230,0.

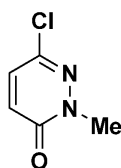
Промежуточное соединение 101.

Промежуточное соединение 101А получали (0,20 г, 56,70%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 59, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 101А (0,25 г, 1,09 ммоль) и мезилхлорид (0,102 мл, 1,31 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,78 (d, J=6,80 Гц, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 6,03 (q, J=6,80 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,97 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,56 мин, [M+H] 308,2.

Промежуточное соединение 102: 2-метил-6-(триметилстаннил)пиридазин-3(2H)-он



Промежуточное соединение 102А: 6-хлор-2-метилпиридазин-3(2H)-он

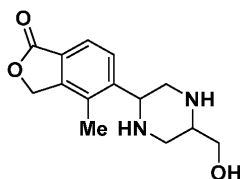


К перемешиваемому раствору 6-хлорпиридазин-3(2H)-она (0,35 г, 2,68 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (0,93 г, 6,70 ммоль) с последующим добавлением метилйодида (0,20 мл, 3,22 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 102А (0,25 г, 56,10%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,75 (s, 3H), 6,92 (d, J=9,76 Гц, 1H), 7,19 (d, J=9,76 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,66 мин, [M+1] 145,2.

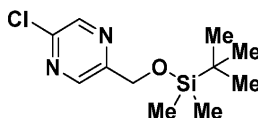
Промежуточное соединение 102.

Промежуточное соединение 102 получали (0,15 г, неочищенное вещество) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 23А, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 102А (0,10 г, 0,69 ммоль) и 1,1,1,2,2,2-гексаметилдистаннан (0,16 мл, 0,76 ммоль). ЖХМС (методика-О): время удерживания 1,30 мин, [M+1] 275,2. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 103: 5-(5-(гидроксиметил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он (Диастереомер I)



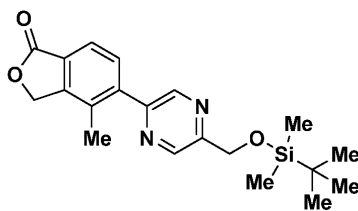
Промежуточное соединение 103А: 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-хлорпиразин



К перемешиваемому раствору (5-хлорпиразин-2-ил)метанола (0,50 г, 3,46 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли имидазол (0,94 г, 13,84 ммоль) с последующим добавлением TBDMSCl (1,04 г, 6,92 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Полученную реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали добавлением DCM (2×40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 5-10% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 103А (0,85 г, 89,00%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,11 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 4,84 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,00 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 3,69 мин, [M+H] 259.

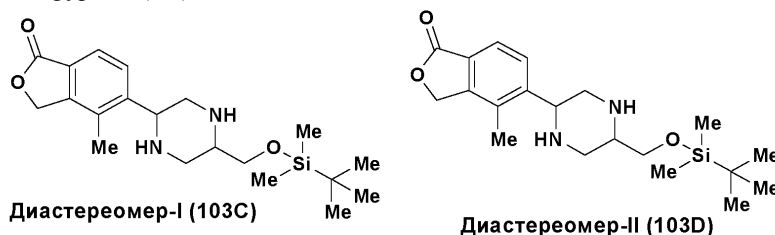
Промежуточное соединение 103В: 5-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиразин-2-ил)-4-

метилизобензофуран-1(3H)-он



Промежуточное соединение 103В (1,80 г, 44,0%) получали в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2С, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 103А (2,83 г, 10,94 ммоль) и промежуточное соединение 2В (3,00 г, 10,94 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,15 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,71 (d, $J=8,00$ Гц, 1H), 7,8 (d, $J=8,00$ Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,84 (d, $J=1,51$ Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 3,78 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 371,2.

Промежуточное соединение 103С и 103D: 5-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он

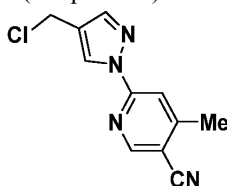


Промежуточное соединение 103С и 103D получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2-I и 2-II, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 103В (2,30 г, 6,21 ммоль). Два диастереомера разделяли методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 5-10% EtOAc/n-гексан). Первое элюированное соединение обозначенное как промежуточное соединение 103С, получали (0,35 г, 30,40%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,06 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 2,29 (s, 3H), 2,43 (br. s., 2H), 2,73 - 2,75 (m, 1H), 2,90 - 2,92 (m, 1H), 3,02 - 3,07 (m, 1H), 3,43 - 3,54 (m, 2H), 3,88 - 3,93 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,65 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-D) время удерживания 2,34 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 377,3. Второе элюированное соединение обозначенное как промежуточное соединение 103D, получали (0,08 г, 7,00%) в виде бесцветного сиропа. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,08 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 2,26 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,55 - 2,68 (m, 1H), 2,85 - 2,98 (m, 2H), 3,78 (dd, $J=9,54, 7,03$ Гц, 1H), 3,90 - 3,99 (m, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,65 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-D) время удерживания 2,61 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 377,3.

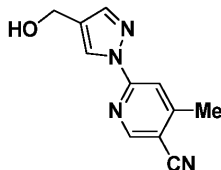
Промежуточное соединение 103.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 103С (0,15 г, 0,40 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли, 1,4 М HCl в диоксане (0,011 мл, 0,362 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления и остаток промывали диэтиловым эфиром (2×10 мл). Полученное твердое вещество повторно растворяли в ACN (3 мл) и K_2CO_3 (0,30 г) добавляли и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Твердый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 103 (0,08 г, 79,00%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,18 - 2,23 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,86 - 2,92 (m, 1H), 2,99 - 3,04 (m, 1H), 3,27 - 3,31 (m, 3H), 3,89 - 3,93 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,65 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=8,56$ Гц, 1H). (Не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,55 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 263,2.

Промежуточное соединение 104: 6-(4-(хлорметил)-1H-пирозол-1-ил)-4-метилникотинитрил



Промежуточное соединение 104А: 6-(4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил

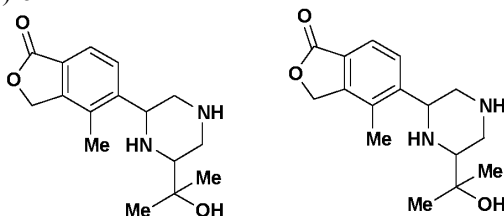


Промежуточное соединение 104А получали (0,30 г, 41%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 6 (0,50 г, 2,36 ммоль) и NaBH₄ (0,09 г, 2,36 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,6 (s, 3H), 4,45 (d, J=5,6 Гц, 2H), 5,1 (t, J=5,60 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,85 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,33 мин, [M+H] 215,2.

Промежуточное соединение 104.

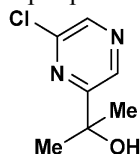
Промежуточное соединение 104 получали (0,02 г, 69,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 59, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 104А (0,20 г, 0,93 ммоль) и мезилхлорид (0,087 мл, 1,120 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,6 (s, 3H), 4,8 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,85 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 1,24 мин, [M+2] 234,9.

Промежуточное соединение 105-I и 105-II: 5-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



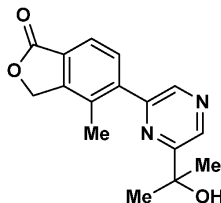
Энантиомер-I:(105-I) Энантиомер-II:(105-II)

Промежуточное соединение 105А: 2-(6-хлорпиперазин-2-ил)пропан-2-ол



К перемешиваемому раствору метил-6-хлорпиперазин-2-карбоксилата (2,50 г, 14,49 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 3М раствор бромида метилмагния в диэтиловом эфире (12,07 мл, 36,2 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Полученную смесь разбавляли насыщенным раствором NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 0,40% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 105А (0,70 г, 28,00%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,44 (s, 6H), 5,58 (br,s 1H), 8,66 (s, 1H), 8,86 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 105В: 5-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



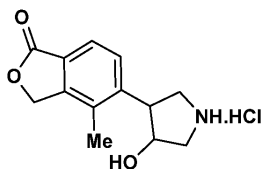
Промежуточное соединение 105В получали (0,65 г, 78,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2С, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 105А (0,50 г, 2,92 ммоль) и промежуточное соединение 2В (0,80 г, 2,92 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,51 (s, 6H), 2,27 - 2,37 (m, 3H), 5,50 (s, 2H), 5,54 (s, 1H), 7,71 - 7,77 (m, 1H), 7,79 - 7,85 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,95 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,82 мин, [M+H] 285,1.

Промежуточное соединение 105-I и 105-II.

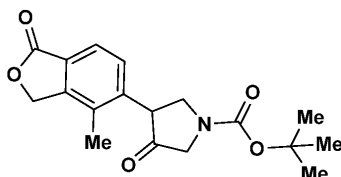
Промежуточное соединение 105-I и 105-II получали с использованием методики синтеза, сходной с

таковой промежуточного соединения 2-I и 2-II, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 105B (0,65 г, 2,28 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ [Lux-cellulose C5 (250×30 мм) 5 микрон; Solvent: 0,1% DEA+ACN : IPA(90:10), градиент: 100% в течение 17 мин, поток: 30 мл/мин, УФ: 254] с получением чистых рацематов. Рацемическую смесь разделяли на два отдельных энантиомера методом сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) [Chiralpak ADH (250×21 мм) 5 микрон; 0,2% NH₄OH в MeOH, поток: 60,0 г/мин. Температура: 30°C, УФ: 235 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 5,16 мин), обозначенное как промежуточное соединение 105-I, получали (0,04 г, 5,27%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,13 (d, J=3,01 Гц, 6H), 2,23 - 2,34 (m, 6H), 2,55 - 2,72 (m, 2H), 2,84 (t, J=9,79 Гц, 2H), 4,03 (d, J=9,54 Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,68 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,03 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,62 мин, [M+H] 291,2. Хиральная чистота (методика-XII): время удерживания 3,89 мин, 100% э.и. Второе элюированное соединение (время удерживания 6,50 мин), обозначенное как промежуточное соединение 105-II, получали (0,04 г, 5,27%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,13 (d, J=3,01 Гц, 6H), 2,20 - 2,36 (m, 6H), 2,57 - 2,70 (m, 2H), 2,84 (t, J=8,53 Гц, 2H), 4,03 (d, J=7,03 Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,68 (d, J=7,53 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,03 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,613 мин, [M+H] 291,2. Хиральная чистота (методика-XI): время удерживания 4,94 мин, 100% э.и.

Промежуточное соединение 106: 5-(4-гидроксипирролидин-3-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-онгидрохлорид (Диастереомер I)

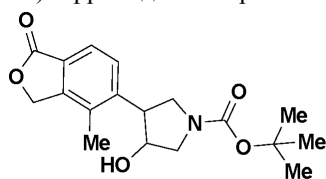


Промежуточное соединение 106A: трет-бутил-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-4-оксопирролидин-1-карбоксилат

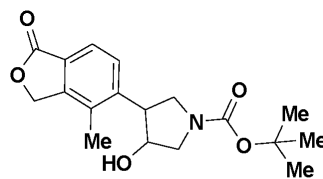


Промежуточное соединение 106A получали (0,80 г, 10,96%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4A, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 2A (5,00 г, 22,02 ммоль) и трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат (6,93 г, 37,4 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,27 - 1,59 (m, 9H), 2,15 - 2,30 (m, 3H), 3,62 (dd, J=10,79, 8,78 Гц, 1H), 3,80 - 3,91 (m, 1H), 3,94 - 4,09 (m, 1H), 4,22 - 4,33 (m, 1H), 4,37 - 4,48 (m, 1H), 5,32 - 5,41 (m, 2H), 7,38 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,03 Гц, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,11 мин, [M-H] 330,3.

Промежуточное соединение 106B и 106C: трет-бутил-3-гидрокси-4-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пирролидин-1-карбоксилат



Диастереомер-I (106B)



Диастереомер-II (106C)

Промежуточное соединение 106B и 106C получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60B, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 106A (0,80 г, 2,41 ммоль) и NaBH₄ (0,18 г, 4,83 ммоль). Два диастереомера разделяли методом сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) [Chiralpak AD-H (250×21 мм) 5 микрон; 0,2% NH₄OH в MeOH, поток: 70,0 г/мин. Температура: 30°C, УФ: 240 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 4,08 мин), обозначенное как промежуточное соединение 106B, получали (0,29 г, 36,00%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР: Показывал смесь диастереомеров. ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,96 мин и 2,02 мин, [(M-100)+H] 334,1. Хиральная чистота (методика-XII): время удерживания 2,44 мин, 100% э.и.

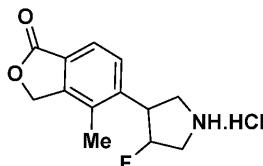
Второе элюированное соединение (время удерживания 7,31 мин), обозначенное как промежуточное соединение 106C, получали (0,30 г, 37,30%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР: Показывал

смесь диастереомеров. ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,95 мин и 2,02 мин, [(M-100)+H] 334,1. Хиральная чистота (методика-XII): время удерживания 4,55 мин, 100% э.и.

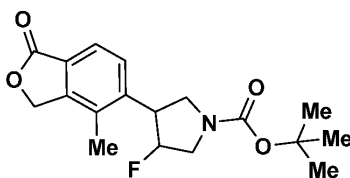
Промежуточное соединение 106.

Промежуточное соединение 106 получали (0,20 г, 99,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 52-I, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 106B (0,25 г, 0,75 ммоль). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,46 мин, [M+H] 234,1. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 107: 5-(4-фторпирролидин-3-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-онгидрохлорид



Промежуточное соединение 107A: трет-бутил-3-фтор-4-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пирролидин-1-карбоксилат



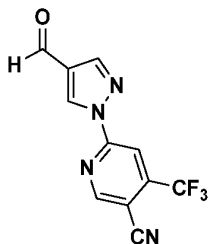
Промежуточное соединение 107 получали (0,22 г, неочищенное вещество) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4B, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 106A (0,35 г, 1,05 ммоль) и DAST (0,69 мл, 5,25 ммоль). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 107.

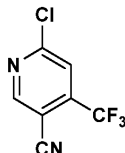
Промежуточное соединение 107 получали (0,18 г, 99,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 52-I, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 108A (0,25 г, 0,75 ммоль).

ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,47 мин и 0,57 мин, [M+H] 216,5. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 108: 6-(4-формил-1H-пиразол-1-ил)-4-(трифторметил)никотинонитрил



Промежуточное соединение 108A: 6-хлор-4-(трифторметил)никотинонитрил

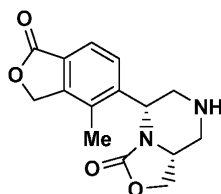


Синтезировали в соответствии с описанными в литературе методиками (WO 2006/68618 A1, 2006).

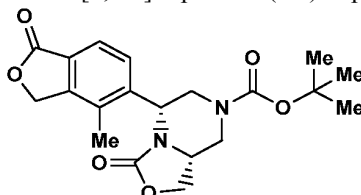
Промежуточное соединение 108.

Промежуточное соединение 108 получали (0,40 г, 48,10%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 107A (0,77 г, 3,75 ммоль) и 1H-пиразол-4-карбальдегид (0,30 г, 3,12 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,35 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 10,02 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 109-I: (5R,8aR)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)гексагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиразин-3-он



Промежуточное соединение 109A-I: трет-бутил (5R,8aR)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-а]пиразин-7(1H)-карбоксилат

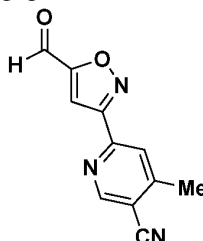


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 38D-I (0,75 г, 2,07 ммоль) в THF (20 мл) добавляли K_2CO_3 (0,86 г, 6,21 ммоль) с последующим добавлением трифосгена (0,61 г, 2,07 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-12 г, 50% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 109A-I (0,700 г, 87,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 1,15 - 1,23 (m, 9H), 2,32 (s, 3H), 2,96 (br. s., 1H), 3,49 (dd, $J=12,00, 4,00$ Гц, 1H), 4,01 - 4,11 (m, 3H), 4,44 - 4,50 (m, 1H), 4,78 - 4,80 (m, 1H), 5,15 (d, $J=5,00$ Гц, 1H), 5,35 - 5,41 (m, 2H), 7,58 (d, $J=6,50$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=6,50$ Гц, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,34 мин, $[M+H]$ 389,2.

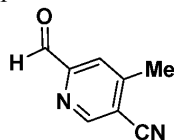
Промежуточное соединение 109-I.

Промежуточное соединение 109-I получали (0,40 г, 77,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4C, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 109A-I (0,70 г, 1,80 ммоль). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 2,29 - 2,38 (m, 3H), 3,00 - 3,23 (m, 2H), 3,34 - 3,44 (m, 1H), 3,60 (br. s., 2H), 3,90 - 4,07 (m, 1H), 4,25 - 4,37 (m, 1H), 4,43-4,54 (m, 1H), 5,10 (dd, $J=11,55, 3,51$ Гц, 1H), 5,35 - 5,52 (m, 2H), 7,61 - 7,67 (m, 1H), 7,67 - 7,76 (m, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,5 мин, $[M+H]$ 289,2.

Промежуточное соединение 110: 6-(5-формилизоксазол-3-ил)-4-метилникотинитрил

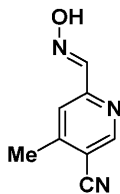


Промежуточное соединение 110A: 6-формил-4-метилникотинитрил



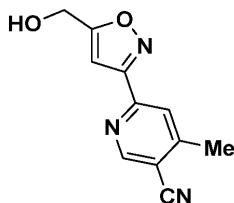
К перемешиваемому раствору 6-бром-4-метилникотинитрила (2,00 г, 10,15 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли твердый Na_2CO_3 (1,08 г, 10,15 ммоль) при температуре окружающей среды, в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь дегазировали газообразным азотом в течение 10 мин и добавляли трет-бутилизотионид (1,01 г, 12,18 ммоль), 1,4-бис(дифенилфосфино)бутан (0,13 г, 0,30 ммоль), ацетат палладия(II) (0,07 г, 0,30 ммоль) и триэтилсилан (1,18 г, 10,15 ммоль). Полученную смесь нагревали до 65°C в течение 5 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Полученную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 110A (0,30 г, 20,00%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 2,61 (s, 3H), 8,01 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,01 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,45 мин, $[M+H]$ 147,0. Соединение перенесли непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 110B: (E)-6-((гидроксиимино)метил)-4-метилникотинитрил



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 110A (0,50 г, 3,00 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли гидроксиламингидрохлорид (0,26 г, 3,70 ммоль) и ацетат натрия (0,30 г, 3,70 ммоль) при температуре окружающей среды, в атмосфере азота. Полученную суспензию нагревали до 75°C в течение 25 мин. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток суспендировали DCM (5 мл) и твердое вещество собирали методом вакуумного фильтрования и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 110B (0,30 г, 60,00%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,52 (s, 3H), 7,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 12,13 (s, 1H). ЖХМС (методика-H): время удерживания 0,77 мин, [M+H] 162,2.

Промежуточное соединение 110C: 6-(5-(гидроксиметил)изоксазол-3-ил)-4-метилникотинитрил

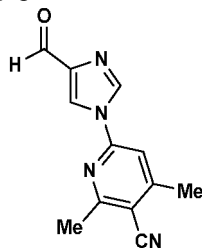


К раствору промежуточного соединения 110B (0,20 г, 1,24 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (0,17 мг, 1,24 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли проп-2-ин-1-ол (0,07 г, 1,24 ммоль) с последующим добавлением ТЕА (0,17 мл, 1,24 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колонной хроматографии (Redisep-12 г, 30% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 110C (0,08 г, 30,00%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,55 - 2,63 (m, 3H), 4,67 (dd, J=6,02, 1,00 Гц, 2H), 5,76 (t, J=6,02 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,06 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,9 мин, [M+H] 216,0.

Промежуточное соединение 110.

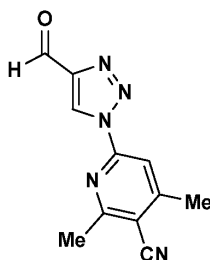
Промежуточное соединение 110 получали (0,75 г, 95,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 110C (0,08 г, 0,37 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (0,24 г, 0,56 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,50 - 2,51 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,99 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 111: 6-(4-формил-1H-имидазол-1-ил)-2,4-диметилникотинитрил

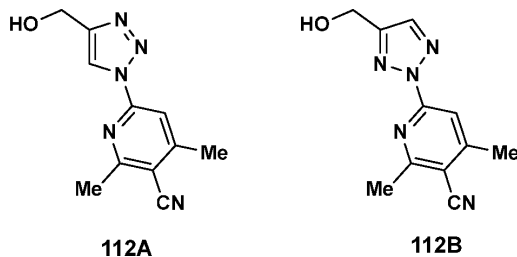


Промежуточное соединение 111 получали (0,08 г, 29,50%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 6-хлор-2,4-диметилникотинитрил (0,20 г, 1,18 ммоль) и 1H-имидазол-4-карбальдегид (0,12 г, 1,12 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,55 - 2,61 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,76 (d, J=0,98 Гц, 1H), 8,81 (d, J=1,22 Гц, 1H), 9,88 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,92 мин, [M+1] 227,5.

Промежуточное соединение 112: 6-(4-формил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2,4-диметилникотинонитрил



Промежуточное соединение 112А: 6-(4-(гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2,4-диметилникотинонитрил и промежуточное соединение 112В: 6-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-2,4-диметилникотинонитрил

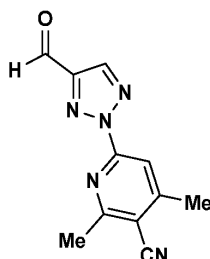


Промежуточное соединение 112А и промежуточное соединение 112В получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 28А (1,00 г, 10,09 ммоль) и 6-хлор-2,4-диметилникотинонитрил (1,85 г, 11,10 ммоль). Первое элюированное соединение, обозначенное как промежуточное соединение 112А получали (0,30 г, 12,97%), в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,63 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 4,64 (d, $J=6,00$ Гц, 2H), 5,37 (t, $J=6,00$ Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,69 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,77 мин, $[\text{M}+1]$ 230,4. Второе элюированное соединение, обозначенное как промежуточное соединение 112В получали (0,32 г, 13,83%), в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,59 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 4,67 (d, $J=6,00$ Гц, 2H), 5,53 (t, $J=6,00$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,16 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,74 мин, $[\text{M}+1]$ 230,4.

Промежуточное соединение 112.

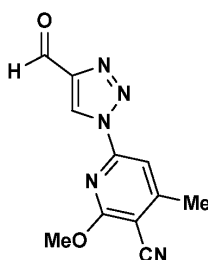
Промежуточное соединение 112 получали (0,30 г, 66,20%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 112А (0,32 г, 1,40 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,65 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 8,21 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 10,13 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,98 мин, $[\text{M}-1]$ 228,4.

Промежуточное соединение 113: 6-(4-формил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-2,4-диметилникотинонитрил

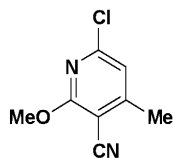


Промежуточное соединение 113 получали (0,40 г, 86,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 112В (0,32 г, 1,40 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,64 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 8,11 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,21 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,93 мин, $[\text{M}+1]$ 228,4.

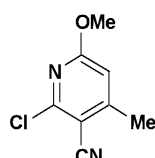
Промежуточное соединение 114: 6-(4-формил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метокси-4-метилникотинитрил



Промежуточное соединение 114А: 6-хлор-2-метокси-4-метилникотинитрил и промежуточное соединение 114В: 2-хлор-6-метокси-4-метилникотинитрил



Промежуточное
соединение 114А

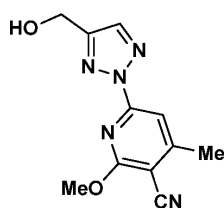


Промежуточное
соединение 114В

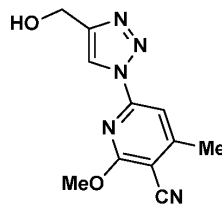
К перемешиваемому раствору 2,6-дихлор-4-метилникотинитрила (15,00 г, 80,00 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли метоксид натрия (14,89 мл, 80,00 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали добавлением DCM (3×250 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления.

Остаток очищали методом СФХ [Колонка: Lux cellulose-2 (50×250 мм) 5 микрон; 10% 0,2% DEA в IPA; общий поток: 150 г/мин; УФ: 220 нм] с получением промежуточного соединения 114А (5,50 г, 32,30%) в виде беловатого твердого вещества, (время удерживания: 6,3 мин). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,46 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,27 (s, 1H). ЖХМС: (методика-I) время удерживания: 1,22 мин, [M+1] 183,3. Промежуточное соединение 114В (6,50 г, 40,40%) в виде беловатого твердого вещества, (время удерживания: 5,8 мин). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,43 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,94 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,29 мин, [M+1] 183,4.

Промежуточное соединение 114С: 6-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-2-метокси-4-метилникотинитрил и промежуточное соединение 114D: 6-(4-(гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метокси-4-метилникотинитрил



114С



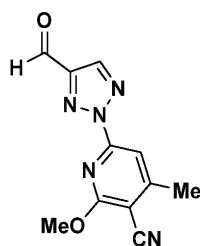
114D

Промежуточное соединение 114С и промежуточное соединение 114D получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 114А (2,21 г, 12,11 ммоль) и промежуточное соединение 28А (1,00 г, 10,09 ммоль). Первое элюированное соединение, обозначенное как промежуточное соединение 114С, получали (0,15 г, 5,45%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,56 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,67 (d, J=5,52 Гц, 2H), 5,51 (t, J=5,77 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,16 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,82 мин, [M+1] 246,4. Второе элюированное соединение, обозначенное как промежуточное соединение 114D, получали (0,25 г, 9,60%), в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,55 - 2,62 (m, 3H), 4,05 - 4,15 (m, 3H), 4,61 - 4,72 (m, 2H), 5,38 (t, J=5,77 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,76 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,81 мин, [M+1] 246,4.

Промежуточное соединение 114.

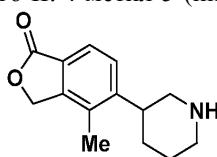
Промежуточное соединение 114 получали (0,08 г, 36,90%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 114D (0,23 г, 0,89 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,67 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 7,86 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,21 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,03 мин, [M+1] 244,4.

Промежуточное соединение 115: 6-(4-формил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-2-метокси-4-метилникотинитрил

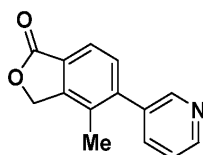


Промежуточное соединение 115 получали (0,38 г, 82,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 114С (0,40 г, 1,63 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,62 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 7,85 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,21 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,06 мин, [M+H] 244,0.

Промежуточное соединение 116-I и 116-II: 4-метил-5-(пиперидин-3-ил)изобензофуран-1(3H)-он



Промежуточное соединение 116A: 4-метил-5-(пиридин-3-ил)изобензофуран-1(3H)-он

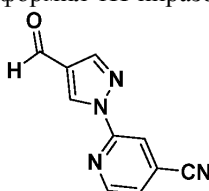


Промежуточное соединение 116A получали (0,42 г, 85,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2С, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 2А (0,50 г, 2,20 ммоль) и пиридин-3-илбороновую кислоту (0,27 г, 2,20 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 2,29 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 7,52 (d, J=7,53 Гц, 1H), 7,56 - 7,70 (m, 1H), 7,83 (d, J=7,53 Гц, 1H), 7,93 (dt, J=7,91, 1,82 Гц, 1H), 8,46 - 8,76 (m, 2H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,71 мин, [M+H] 226,2.

Промежуточное соединение 116-I и 116-II.

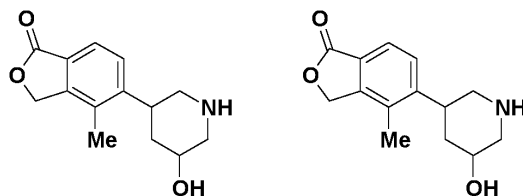
К раствору промежуточного соединения 116А (0,42 г, 1,87 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли HCl (0,57 мл, 18,65 ммоль) и дегазировали азотом в течение 5 мин. Оксид платины (IV) (0,09 г, 0,37 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного H₂ при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Полученную смесь фильтровали через Celite® и промывали EtOH (40 мл). Фильтрат упаривали в условиях пониженного давления и рацемат разделяли на два отдельных энантиомера методом сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) [Chiralpak IC (250×4,6 мм) 5,0 микрон; 0,2% DEA в MeOH, поток: 1,6 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 220 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 8,18 мин), обозначенное как промежуточное соединение 116-I, получали (0,12 г, 27,80%) в виде коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,61 - 2,02 (m, 4H), 2,26 - 2,47 (m, 3H), 2,69 - 2,85 (m, 2H), 3,02 - 3,26 (m, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,29 - 7,60 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,03 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,47 мин, [M+H] 232,2. Второе элюированное соединение (время удерживания 10,32 мин), обозначенное как промежуточное соединение 116-II, получали (0,08 г, 18,55%) в виде коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,62 - 1,79 (m, 2H), 1,81 - 2,01 (m, 2H), 2,23 - 2,43 (m, 3H), 2,59 - 2,84 (m, 2H), 2,95 - 3,24 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,49 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,53 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,52 мин, [M+H] 232,2.

Промежуточное соединение 117: 2-(4-формил-1Н-пиразол-1-ил)изоникотинитрил



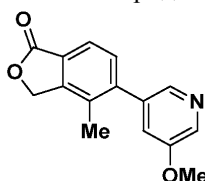
Промежуточное соединение 117 получали (0,03 г, 22,99%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 1Н-пиразол-4-карбальдегид (0,05 г, 0,55 ммоль) и 2-бромизоникотинитрил (0,10 г, 0,55 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,51 (dd, J=4,88, 1,38 Гц, 1H), 8,09 - 8,38 (m, 2H), 8,64 (dd, J=5,00, 0,75 Гц, 1H), 9,08 (d, J=0,75 Гц, 1H), 10,02 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,42 мин, [M+H] 199,0.

Промежуточное соединение 118А и 118В: 5-(5-гидроксипиридин-3-ил)-4-метилизобензофуран-1(3Н)-он



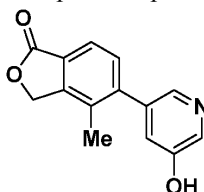
Диастереомер-I (118А) Диастереомер-II (118В)

Промежуточное соединение 118С: 5-(5-метоксипиридин-3-ил)-4-метилизобензофуран-1(3Н)-он



Промежуточное соединение 118С получали (1,30 г, 24,15%) в виде бледно-желтого твердого вещества, с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2С, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 2А (3,12 г, 13,73 ммоль) и (5-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (3,00 г, 19,62 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,23 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 7,38 - 7,47 (m, 1H), 7,53 (d, J=7,53 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,03 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,51 Гц, 1H), 8,37 (d, J=3,01 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,58 мин, [M+H] 256,2.

Промежуточное соединение 118D: 5-(5-гидроксипиридин-3-ил)-4-метилизобензофуран-1(3Н)-он



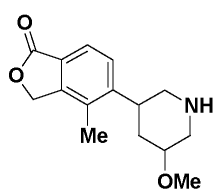
Раствор промежуточного соединения 118С (1,70 г, 6,66 ммоль) в 33% НВг в АсОН (28,2 мл, 166 ммоль) нагревали при 120°С в течение 20 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали досуха в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 118D (1,20 г, 31,40%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,71 мин, [M+H] 242,4. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 118А и 118В.

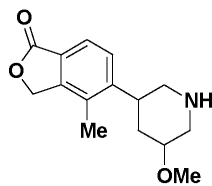
Раствор промежуточного соединения 118А (1,20 г, 4,97 ммоль) в АсОН (100 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин. Оксид платины (IV) (0,01 мл, 0,50 ммоль) добавляли и полученную смесь перемешивали при давлении газообразного Н₂ (50 фунтов на квадратный дюйм) при температуре окружающей среды в течение 28 ч. Полученную смесь фильтровали через Celite® и промывали MeOH (40 мл). Фильтрат упаривали в условиях пониженного давления. Два диастереомера разделяли методом ВЭЖХ [Xterra RP 18 (250×4,6 мм) 5 микрон; растворитель А: 10 мМ бикарбонат аммония, растворитель В: АСН+MeOH (1:1), градиент: 0-100% В в течение 18 мин, поток: 1 мл/мин, УФ: 254 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 10,33 мин), обозначенное как промежуточное соединение 118А: Dia-I, получали (0,20 г, 16,26%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,87 - 2,02 (m, 2H), 2,18 - 2,36 (m, 3H), 2,81 (d, J=12,05 Гц, 1H), 2,94 - 3,08 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,45 - 3,58 (m, 1H), 4,69 (br. s., 1H), 5,37 (s, 2H), 6,66 (br. s., 1H), 7,45 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,03 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,49 мин, [M+H] 248,1. Второе элюированное соединение (время удерживания 12,13 мин), обозначенное как промежуточное соединение 118В: Dia-II, получали (0,07 г, 5,69%) в виде коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,75 (s, 2H), 1,92 (s, 2H), 2,28 - 2,38 (m., 4H), 2,81 (d, J=12,05 Гц, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,61 - 4,21 (m, 2H), 5,37 (br. s., 2H), 6,65 (br. s., 1H), 7,06 - 7,32 (m, 1H), 7,38 - 7,95 (m, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,50 мин, [M+H] 248,2.

Промежуточное соединение 119А и 119В: 5-(5-метоксипиридин-3-ил)-4-метилизобензофуран-

1(3H)-он



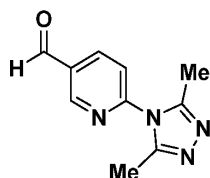
Диастереомер-I (119A)



Диастереомер-II (119B)

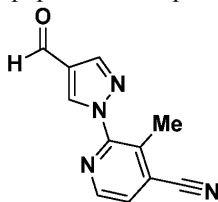
Промежуточное соединение 119A и 119B получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 118A и 118B, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 118C (1,27 г, 4,97 ммоль). Два диастереомера разделяли методом ВЭЖХ [Xterra RP 18 (250×4,6 мм) 5 микрон; растворитель А: 10 мМ аммония бикарбонат, растворитель В: АСN+МеОН (1:1), градиент: 0-100% В в течение 18 мин, поток: 1 мл/мин, УФ: 254 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 14,48 мин), обозначенное как промежуточное соединение 119А: Dia-I, получали (0,20 г, 15,39%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,35 - 1,85 (m, 5H), 2,16 - 2,38 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 4,09 (d, J=9,54 Гц, 2H), 4,46 (br. s., 1H), 5,39 (d, J=2,93 Гц, 2H), 7,49 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,31 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,78 мин, [M+H] 262,2. Второе элюированное соединение (время удерживания 17,38 мин), обозначенное как промежуточное соединение 119B: Dia-II, получали (0,20 г, 15,39%) в виде коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,35 - 1,85 (m, 5H), 2,16 - 2,38 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 4,09 (d, J=9,54 Гц, 2H), 4,46 (br. s., 1H), 5,39 (d, J=2,93 Гц, 2H), 7,49 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,31 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,77 мин, [M+H] 262,2.

Промежуточное соединение 120: 2-(3,5-диметил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)пиримидин-5-карбальдегид

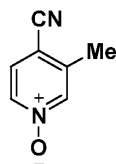


Промежуточное соединение 120 получали (0,10 г неочищенного вещества) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 2-бромпиримидин-5-карбальдегид (0,10 г, 0,54 ммоль) и 3,5-диметил-4Н-1,2,4-триазол (0,05 г, 0,54 ммоль). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,49 мин, [M+H] 204,4. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 121: 2-(4-формил-1Н-пиразол-1-ил)-3-метилизоникотинитрил

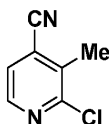


Промежуточное соединение 121А: 4-циано-3-метилпиридин 1-оксид



К раствору 3-метилизоникотинитрила (5,00 г, 42,30 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (14,61 г, 85,00 ммоль) при 0°С и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл), подщелачивали 10% раствором NaHCO₃ и экстрагировали добавлением этилацетата (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 121А (3,50 г, 61,30%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,38 (s, 3H), 7,84 - 7,85 (d, J=6,80 Гц, 1H), 8,21 - 8,23 (dd, J=1,20 Гц, 6,80 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,44 мин, [M+H] 135,2.

Промежуточное соединение 121В: 2-(4-формил-1Н-пиразол-1-ил)-3-метилизоникотинитрил

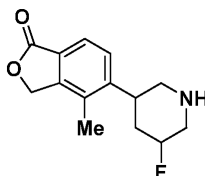


Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 121А (3,5 г, 26,1 ммоль) в POCl_3 (48,6 мл, 52 ммоль) нагревали при 100°C в течение 3 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в холодную воду (50 мл), подщелачивали 10% раствором NaHCO_3 и экстрагировали добавлением этилацетата (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-80 г, 0-20% EtOAc/n -гексан) с получением промежуточного соединения 121В (0,62 г, 15,57%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,41 - 2,83 (m, 3H), 7,44 (d, $J=5,00$ Гц, 1H), 8,39 (dd, $J=5,00$, 0,75 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,66 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 153,2.

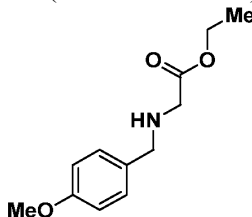
Промежуточное соединение 121.

Промежуточное соединение 121 получали (0,03 г, 30,25%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 1Н-пиразол-4-карбальдегид (0,03 г, 0,33 ммоль) и промежуточное соединение 121В (0,05 г, 0,33 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,56 - 2,69 (m, 3H), 7,82 - 8,07 (m, 1H), 8,12 - 8,40 (m, 1H), 8,48 - 8,82 (m, 1H), 8,90 - 9,29 (m, 1H), 9,99 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,43 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 213,2.

Промежуточное соединение 122-I: 5-(5-фторпиридин-3-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он

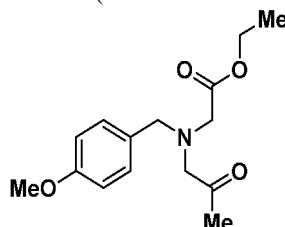


Промежуточное соединение 122А: этил-(4-метоксибензил)глицинат



К перемешиваемому раствору (4-метоксифенил)метанамина (19,05 мл, 146 ммоль) в DCM (250 мл) добавляли TEA (20,32 мл, 146 ммоль) с последующим добавлением этилбромацетата (16,13 мл, 146 ммоль) при 0°C и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученную смесь разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали добавлением DCM (3×250 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-220 г, 35-40% EtOAc/n -гексан) с получением промежуточного соединения 122А (21,00 г, 63,90%) в виде бледно-желтой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,22 - 1,30 (m, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,19 (q, $J=7,03$ Гц, 2H), 6,68 - 6,96 (m, 2H), 7,13 - 7,30 (m, 3H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,80 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 224,0.

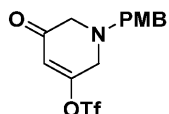
Промежуточное соединение 122В: этил-N-(4-метоксибензил)-N-(2-оксопропил)глицинат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 122А (21,00 г, 71,90 ммоль) в EtOH (250 мл) добавляли NaHCO_3 (11,29 г, 134 ммоль) с последующим добавлением 1-хлорпропан-2-она (11,04 мл, 134 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали через Celite® и промывали EtOH (50 мл) и фильтрат упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-220 г, 20% EtOAc/n -гексан) с получением промежуточного соединения 122В (21,00 г, 80,00%) в виде бледно-желтой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,26 (t, $J=7,25$ Гц, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,49

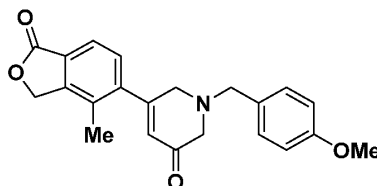
(s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,16 (q, J=7,09 Гц, 2H), 6,70 - 6,98 (m, 2H), 7,26 (s, 2H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,19 мин, [M+H] 280,2.

Промежуточное соединение 122C: 1-(4-метоксибензил)-5-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-илтрифторметансульфонат



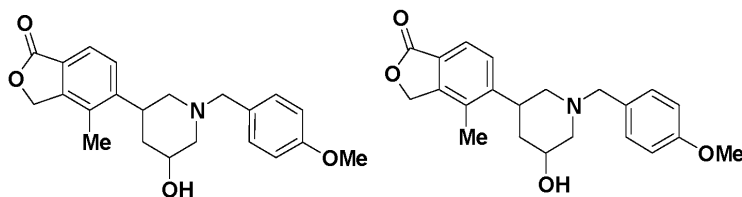
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 122B (16,30 г, 58,40 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1M трет-бутоксид калия в THF (58,4 мл, 58,4 ммоль) с последующим добавлением 2-[N,N-бис(трифторметансульфонил)амино]-5-хлорпиридина (22,91 г, 58,4 ммоль) при 0°C и полученную реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученную смесь разбавляли раствором NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали добавлением диэтиловым эфиром (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-80 г, 12-15% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 122C (4,40 г, 20,64%) в виде бледно-желтой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,25 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,71 - 4,02 (m, 3H), 6,15 (t, J=1,25 Гц, 1H), 6,74 - 6,96 (m, 2H), 7,12 - 7,24 (m, 2H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,81 мин, [M+H] 366,2.

Промежуточное соединение 122D: 1-(4-метоксибензил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-1,6-дигидропиридин-3(2H)-он



К раствору промежуточного соединения 122C (4,20 г, 11,50 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли промежуточное соединение 2B (3,15 г, 11,50 ммоль) с последующим добавлением трехосновного фосфата калия (4,88 г, 22,99 ммоль) и полученную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин. PdCh(dppf)₂CH₂Cl₂ (0,47 г, 0,58 ммоль) добавляли и полученную реакцию смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и промывали этилацетатом (50 мл). Фильтрат упаривали в условиях пониженного давления и остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 70% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 122D (3,20 г, 72,80%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,22 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,78 - 3,83 (m, 3H), 5,08 - 5,34 (m, 2H), 6,07 (t, J=1,76 Гц, 1H), 6,84 - 6,89 (m, 2H), 7,22 - 7,24 (m, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 2H), 7,76 (d, J=8,03 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,39 мин, [M+H] 364,2.

Промежуточное соединение 122E и 122F: 5-(5-гидрокси-1-(4-метоксибензил)пиперидин-3-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



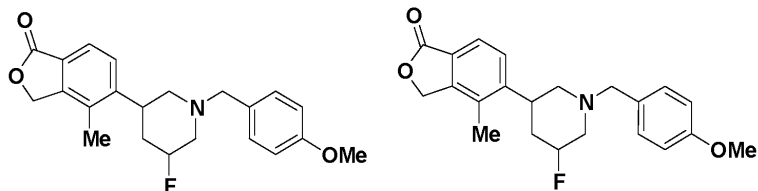
Диастереомер-I (122E)

Диастереомер-II (122F)

К раствору промежуточного соединения 122D (2,00 г, 5,50 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (2,62 г, 11,01 ммоль) с последующим добавлением NaBH₄ (0,416 г, 11,01 ммоль) и полученную реакцию смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали досуха в условиях пониженного давления, разбавляли 10% раствором NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали добавлением 10% MeOH в CHCl₃ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Смесь диастереомеров разделяли методом колоночной хроматографии (Redisep - 40 г, 10% MeOH/CHCl₃). Первое элюированное соединение, обозначенное как промежуточное соединение 122E: Dia-I, получали (0,70 г, 34,60%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,59 - 1,80 (m, 4H), 2,06 - 2,27 (m, 4H), 3,39 - 3,60 (m, 4H), 3,63 - 3,78 (s, 3H), 3,82 (br. s., 1H), 4,60 (d, J=5,02 Гц, 1H), 5,13 - 5,43 (m, 2H), 6,88 (d, J=9,04 Гц, 2H), 7,13 - 7,36 (m, 2H), 7,62 (s, 2H). ЖХМС (методика-J): время удерживания 1,14 мин,

[M+H] 368,1. Второе элюированное соединение, обозначенное как промежуточное соединение 122F: Ди-II, получали (0,90 г, 44,50%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,39 (q, $J=12,05$ Гц, 1H), 1,70 - 1,97 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,63 - 2,82 (m, 1H), 2,98 (d, $J=5,52$ Гц, 1H), 3,04 - 3,21 (m, 1H), 3,38 - 3,56 (m, 3H), 3,60 - 3,81 (m, 3H), 4,82 (d, $J=5,02$ Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,73 - 6,95 (m, 2H), 7,21 (d, $J=9,04$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,03$ Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,93 мин, [M+H] 368,1.

Промежуточное соединение 122G-I и 122G-II: 5-(5-фтор-1-(4-метоксибензил)пиперидин-3-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



Энантиомер-I (122G-I)

Энантиомер-II (122G-II)

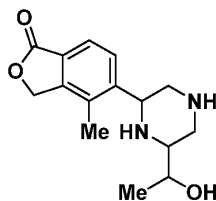
Промежуточное соединение 122G-I и 122G-II получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4B, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 122E (0,03 г, 0,33 ммоль) и DAST (0,43 мл, 3,27 ммоль). Рацемат разделяли на два отдельных энантиомера методом СФХ [Chiralpak AD-H (250×4,6 мм) 5,0 микрон; 0,2% NH_4OH в АСН+МаОН (1:1), поток: 70,0 г/мин, температура: 30°C, УФ 230 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 5,0 мин), обозначенное как промежуточное соединение 122G-I, получали (0,120 г, 20,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,57 (s, 1H), 1,72 (t, $J=12,22$ Гц, 1H), 2,00 (t, $J=11,06$ Гц, 1H), 2,12 (td, $J=9,91, 5,28$ Гц, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,26 - 2,32 (m, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,82 (d, $J=11,23$ Гц, 1H), 3,12 - 3,36 (m, 1H), 3,50 - 3,63 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,65 - 4,89 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 6,81 - 6,89 (m, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 2H), 7,41 (d, $J=7,93$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=7,93$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. -180,45. ЖХМС (методика-D): время удерживания 3,09 мин, [M+H] 370,2. Второе элюированное соединение (время удерживания 7,0 мин), обозначенное как промежуточное соединение 122G-II, получали (0,110 г, 18,23%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,55 (br. s., 1H), 1,61 - 1,81 (m, 1H), 2,00 (t, $J=11,29$ Гц, 1H), 2,06 - 2,17 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,27 (br. s., 1H), 2,35 (s, 1H), 2,82 (d, $J=11,04$ Гц, 1H), 3,18 (br. s., 1H), 3,32 (br. s., 1 ч, 3,46 - 3,65 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,58 - 4,92 (m, 1H), 5,15 - 5,28 (m, 2H), 6,73 - 6,94 (m, 2H), 7,11 - 7,24 (m, 2H), 7,41 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=8,03$ Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,91 мин, [M+H] 370,5. ^{19}F ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. -180,46.

Промежуточное соединение 122-I.

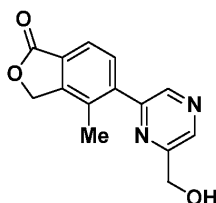
Раствор промежуточного соединения 122G-I (0,12 г, 0,33 ммоль) в АсОН (10 мл) продували азотом в течение 5 мин. К полученной реакционной смеси добавляли 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,01 г, 0,06 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч в атмосфере H_2 . Полученную смесь фильтровали через Celite®, промывали EtOH (10 мл) и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, разбавляли вод. раствором NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×30 мл).

Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 122-I (0,08 г, 95,00%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,22 (br. s., 1H), 2,29 (s, 3H), 2,31 (s, 1H), 2,34 (br. s., 1H), 2,37 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,82 (d, $J=12,55$ Гц, 1H), 3,10 (t, $J=10,79$ Гц, 1H), 3,24 (d, $J=12,55$ Гц, 2H), 4,48 - 4,77 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,54 (d, $J=8,53$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=8,03$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. -175,06. ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,32 мин, [M+H] 250,2.

Промежуточное соединение 123-I, II, III и IV: 5-(6-(1-гидроксиэтил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он

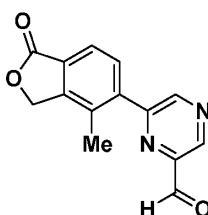


Промежуточное соединение 123А: 5-(6-(гидроксиметил)пиазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3Н)-он



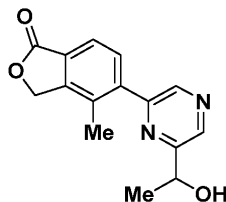
Промежуточное соединение 123А получали (6,00 г, 87,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2С, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 2В (7,02 г, 25,60 ммоль) и (6-хлорпиазин-2-ил)метанол (3,70 г, 25,60 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,98 - 1,23 (m, 2H), 2,24 - 2,36 (m, 3H), 5,49 (s, 2H), 7,42 - 7,60 (m, 1H), 7,70 (d, J=7,53 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,03 Гц, 1H), 8,77 (d, J=6,53 Гц, 2H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,92 мин, [M+H] 257,0.

Промежуточное соединение 123В: 6-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиазин-2-карбальдегид



Промежуточное соединение 123В получали (4,40 г, 55,40%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 123А (8,00 г, 31,20 ммоль) и периодидан Десса-Мартина (26,50 г, 62,40 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,42 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,69 (d, J=7,75 Гц, 1H), 7,94 (d, J=7,75 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 10,12 - 10,29 (m, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,18 мин, [M+H] 255,0.

Промежуточное соединение 123С: 5-(6-(1-гидроксиэтил)пиазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3Н)-он



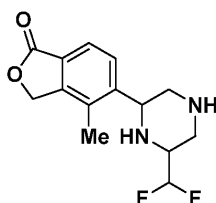
Промежуточное соединение 123С получали (0,95 г, 89,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 72А, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 123В (1,00 г, 3,93 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,47 (d, J=6,53 Гц, 3H), 2,22 - 2,39 (m, 3H), 4,90 (dd, J=6,53, 4,52 Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,69 (d, J=4,80 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,83 (d, J=8,03 Гц, 1H), 8,82 (s, 2H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,78 мин, [M+H] 271,2.

Промежуточное соединение 123-I, II, III и IV.

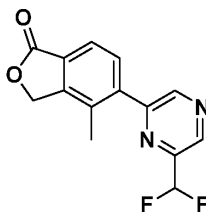
Промежуточное соединение 123-I получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2-I и 2-II, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 123С (0,90 г, 3,33 ммоль). Рацемат разделяли на четыре отдельных энантиомера методом СФХ [Chiralpak IC (250×4,6 мм) 5,0 микрон; 0,2% NH₄OH в ACN+MeOH (1:1), поток: 4,0 мл/мин, температура: 30°C, УФ: 235 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 12,40 мин), обозначенное как промежуточное соединение 123-I, получали (0,08 г, 8,69%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,01 - 1,11 (m, 3H), 1,56-1,76 (m, 2H), 2,15 - 2,27 (m, 3H), 2,29 - 2,36 (m, 3H), 2,82 (d, J=11,74 Гц, 2H), 3,17 (s, 1H), 4,00 (dd, J=9,78, 2,45 Гц, 1H), 4,66 (br. s., 1H), 5,28 - 5,44 (m, 2H), 7,67 (d, J=8,07 Гц, 1H), 7,75 - 7,89 (m, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,51 мин, [M+H] 277,2. Второе элюированное соединение (время удерживания 12,80 мин), обозначенное как промежуточное соединение 123-II, получали (0,03 г, 3,26%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,98 - 1,17 (m, 3H), 1,33 (dt, J=13,76, 7,18 Гц, 1H), 2,05 (s, 1H), 2,12 - 2,25 (m, 2H), 2,25 - 2,37 (m, 4H), 2,75 - 2,92 (m, 2H), 3,82 - 4,13 (m, 2H), 4,51 - 4,72 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,56 - 7,72 (m, 1H), 7,82 (dd, J=7,95, 4,03 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,51 мин, [M+H] 277,2. Третье элюированное соединение (время удерживания 15,0 мин), обозначенное как промежуточное соединение 123-III, получали (0,18 г, 19,56%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц,

DMSO-d₆) δ м.д. 0,96 - 1,15 (m, 3H), 2,10 - 2,37 (m, 4H), 2,59 - 2,72 (m, 1H), 2,84 (d, J=13,05 Гц, 1H), 2,96 (d, J=11,04 Гц, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,45 - 3,61 (m, 1H), 4,04 (dd, J=9,79, 2,76 Гц, 1H), 4,46 (br. s., 1H), 5,19 - 5,49 (m, 2H), 7,67 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,74 - 7,89 (m, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,59 мин, [M+H] 277,2. Четвертое элюированное соединение (время удерживания 17,47 мин), обозначенное как промежуточное соединение 123-IV, получали (0,15 г, 16,30%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,09 (d, J=6,02 Гц, 3H), 2,21 (d, J=11,55 Гц, 1H), 2,26 - 2,34 (m, 3H), 2,57 - 2,70 (m, 1H), 2,83 (d, J=12,05 Гц, 1H), 2,95 (d, J=10,04 Гц, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,51 (d, J=4,52 Гц, 1H), 3,91 - 4,18 (m, 1H), 4,46 (d, J=4,02 Гц, 1H), 5,27 - 5,48 (m, 2H), 7,66 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,03 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,59 мин, [M+H] 277,2.

Промежуточное соединение 124: 5-(6-(дифторметил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



Промежуточное соединение 124А: 5-(6-(дифторметил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он

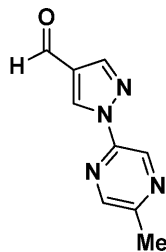


Промежуточное соединение 124А получали (0,07 г, 64,40%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 123В (0,10 г, 0,39 ммоль) и DAST (0,10 мл, 0,78 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,39 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,46 - 6,98 (m, 1H), 7,65 (d, J=7,53 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,03 Гц, 1H), 8,79 - 9,07 (m, 2H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,16 мин, [M+H] 277,2.

Промежуточное соединение 124.

Промежуточное соединение 124 получали (0,30 г, неочищенное вещество) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2-I и 2-II, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 124А (0,28 г, 1,01 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,94 - 1,05 (m, 1H), 1,84 - 1,95 (m, 3H), 2,15 - 2,40 (m, 2H), 2,74 - 3,00 (m, 2H), 3,06 - 3,22 (m, 2H), 4,00 - 4,22 (m, 1H), 5,27 - 5,43 (m, 2H), 5,67 - 6,02 (m, 1H), 7,57 - 7,73 (m, 1H), 7,80 (dd, J=8,03, 4,02 Гц, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,87 мин, [M+H] 283,2.

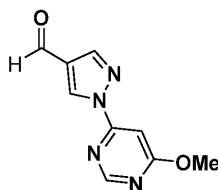
Промежуточное соединение 125: 1-(5-метилпиперазин-2-ил)-1H-пирозол-4-карбальдегид



К раствору 2-хлор-5-метилпиперазин (2,00 г, 15,56 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли 1H-пирозол-4-карбальдегид (2,24 г, 23,34 ммоль) с последующим добавлением Cs₂CO₃ (10,14 г, 31,10 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали досуха в условиях пониженного давления, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep - 80 г, 0-100% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 125 (1,10 г, 37,10%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,58 (s, 3H), 8,36 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,98 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,25 мин, [M+H]

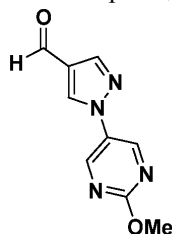
189,2.

Промежуточное соединение 126: 1-(6-метоксипиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид



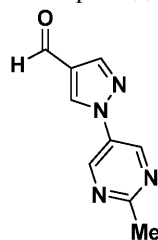
Промежуточное соединение 126 получали (1,50 г, 53,10%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 4-хлор-6-метоксипиримидин (2,00 г, 13,84 ммоль) и 1Н-пиразол-4-карбальдегид (1,99 г, 20,75 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,03 (s, 3H), 7,30 (d, J=1,00 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,99 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,60 мин, [M+H] 205,2.

Промежуточное соединение 127: 1-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид



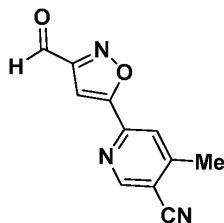
Промежуточное соединение 127 получали (0,20 г, 18,51%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходных соединений 1Н-пиразол-4-карбальдегид (0,76 г, 7,94 ммоль) и 5-бром-2-метокси-пиримидин (1,00 г, 5,29 ммоль). ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,99 (s, 3H), 8,36 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 9,22 (s, 1H), 9,94 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,0 мин, [M+H] 205,2.

Промежуточное соединение 128: 1-(2-метилпиримидин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

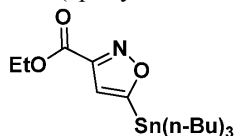


Промежуточное соединение 128 получали (0,02 г, 18,39%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходных соединений 1Н-пиразол-4-карбальдегид (0,08 г, 0,87 ммоль) и 5-бром-2-метилпи-римидин (0,10 г, 0,58 ммоль). ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,62 - 2,89 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 9,25 (s, 2H), 9,34 (s, 1H), 9,95 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,71 мин, [M+H] 189,2.

Промежуточное соединение 129: 6-(3-формилизоксазол-5-ил)-4-метилникотинитрил



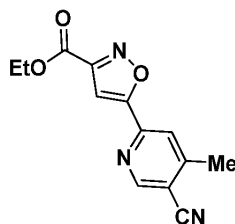
Промежуточное соединение 129А: этил-5-(трибутилстаннил)изоксазол-3-карбоксилат



К раствору этил-2-хлор-2-(гидроксиимино)ацетата (0,72 г, 4,76 ммоль) в диэтиловом эфире (15 мл) добавляли трибутилстанилацетилен (0,92 мл, 3,17 ммоль) с последующим добавлением ТЕА (0,88 мл, 6,35 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали через Celite® и промывали диэтиловым эфиром (50 мл).

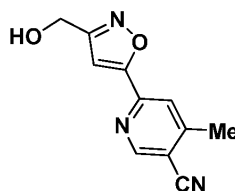
Фильтрат упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 129А (0,60 г, 43,90%) в виде бледно-желтой жидкости. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,76 - 0,95 (m, 12 H), 1,02 - 1,11 (m, 2H), 1,13 - 1,24 (m, 3H), 1,24 - 1,35 (m, 5H), 1,37 - 1,47 (m, 4H), 1,48 - 1,72 (m, 4H), 4,27 - 4,58 (m, 2H), 6,80 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,76 мин, [M+H] 432,2.

Промежуточное соединение 129В: этил-5-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)изоксазол-3-карбоксилат



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 129А (0,06 г, 1,27 ммоль) и 6-бром-4-метилникотинитрил (0,25 г, 1,27 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали азотом в течение 20 мин. К перемешиваемому раствору добавляли бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II) (0,09 г, 0,13 ммоль) и дегазировали вновь в течение 10 мин. Полученную реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч затем охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через Celite®. Фильтрат получали, концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 12-14% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 129В (0,07 г, 21,45%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,39 - 1,52 (m, 3H), 2,55 - 2,81 (m, 3H), 4,35 - 4,67 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,72 - 8,96 (m, 1H). ЖХМС (методика-H): время удерживания 2,71 мин, [M+1] 258,2.

Промежуточное соединение 129С: 6-(3-(гидроксиметил)изоксазол-5-ил)-4-метилникотинитрил

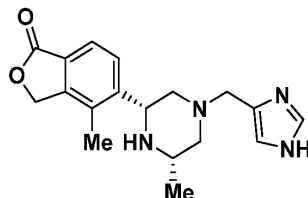


Промежуточное соединение 129С получали (0,01 г, 71,70%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 129В (0,02 г, 0,58 ммоль) и NaBH₄ (0,09 мг, 2,33 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,55 - 2,64 (m, 3H), 4,60 (br. s., 2H), 5,61 (d, J=4,02 Гц, 1H), 7,40 - 7,66 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,96 - 9,10 (m, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,79 мин, [M+H] 216,2.

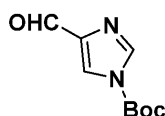
Промежуточное соединение 129.

Промежуточное соединение 129 получали (0,08 г, 55,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 129С (0,01 г, 0,46 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (26,5 г, 62,40 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,01 - 2,20 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 10,25 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,75 мин, [M+H] 214,0.

Промежуточное соединение 130-I: 5-((2R,6S)-4-((1H-имидазол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензо-фуран-1(3H)-он



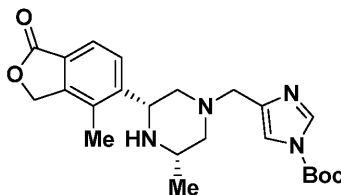
Промежуточное соединение 130А: трет-бутил-4-формил-1H-имидазол-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 1H-имидазол-4-карбальдегида (2,00 г, 20,81 ммоль) в THF (20 мл) добавляли DMAP (0,64 г, 5,20 ммоль) и TEA (5,80 мл, 41,60 ммоль) с последующим добавлением Восангидрида (5,80 мл, 24,98 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Полученную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления и разбавляли водой (50 мл). Твердый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 130А (2,50 г, 49,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР

(400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,59 (s, 9H), 8,37-8,39 (d, J=5,40 Гц, 2H), 9,80 (s., 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 1,00 мин, [M-56] 141,2.

Промежуточное соединение 130В-I: трет-бутил-4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-карбоксилат

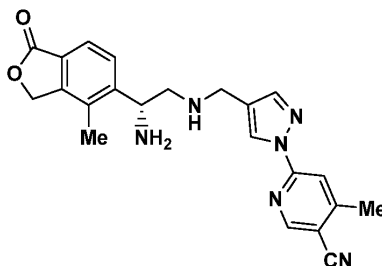


Промежуточное соединение 130В-I получали (0,8 г, 22,39%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 51-I (1,30 г, 5,28 ммоль) и промежуточное соединение 130А (1,24 г, 6,33 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 0,60 - 0,62 (d, J=6,00 Гц, 3H), 1,59 (s, 9H), 1,37-1,43 (m, 2H), 2,29-2,31 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 3,69-3,71 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-О): время удерживания 1,17 мин, [M+1] 427,3.

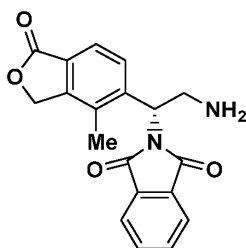
Промежуточное соединение 130-I.

Промежуточное соединение 130-I получали (0,65 г, 99,90%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 38-I, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 130В-I (0,70 г, 1,64 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,40 (d, J=6,60 Гц, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,9 (br. s., 1H), 5,40-5,53 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,81 (d, J=7,80 Гц, 1H), 8,23 (d, J=8,10 Гц, 1H), 9,1 (s, 1H), 10,20 (b.s, 2H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,51 мин, [M+H] 327,4.

Промежуточное соединение 131-I: (R)-6-(4-(((2-амино-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)амино)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил

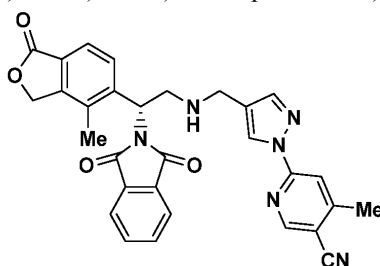


Промежуточное соединение 131А-I: (R)-2-(2-амино-1-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)изоиндолине-1,3-дион



Промежуточное соединение 131А-I получали (0,15 г, 97,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 19-I, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 18С-I (0,20 г, 0,458 ммоль) и TFA (2 мл, 26,0 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,33 - 2,37 (m, 3H), 3,16 (dd, J=13,05, 5,02 Гц, 1H), 3,66 (dd, J=13,05, 9,54 Гц, 1H), 5,35 - 5,41 (m, 2H), 5,50 (dd, J=9,79, 5,27 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 4H). (Не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,81 мин, [M+H] 337,3.

Промежуточное соединение 131В-I: (R)-6-(4-(((2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)амино)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил

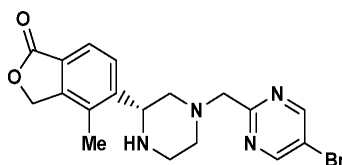


Промежуточное соединение 131В-I получали (1,1 г, 45,60%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 131А-I (1,7 г, 3,03 ммоль) и 6-(4-формил-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (0,98 г, 3,03 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,27 - 2,36 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,13 (dd, J=12,30, 5,27 Гц, 1H), 3,63 - 3,75 (m, 3H), 5,37 (d, J=3,01 Гц, 2H), 5,67 (dd, J=10,04, 5,02 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,84 (s, 4H), 7,94 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,80 (s, 1H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,46 мин, [M+H] 533,5.

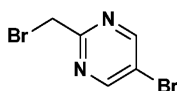
Промежуточное соединение 131-I.

Промежуточное соединение 131-I получали (0,03 г, 51,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 18-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 131В-I (0,13 г, 0,12 ммоль) и гидразингидрат (0,06 мл, 1,22 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,15-2,29 (m, 5H), 2,32 - 2,38 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,60 - 2,70 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,59 - 3,76 (m, 2H), 4,31 (dd, J=8,56, 4,16 Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,63 (d, J=8,07 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,07 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,83 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-R): время удерживания 0,98 мин, [M+H] 403,1, чистота: 98,53%. (методика-S): время удерживания 1,28 мин, [M+H] 403,1, чистота: 98,81%. Хиральная чистота (методика- XVIII): время удерживания 5,86 мин, 100% э.и.

Промежуточное соединение 132-I: (R)-5-(4-((5-бромпиридин-2-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



Промежуточное соединение 132А: 5-бром-2-(бромметил)пиридин



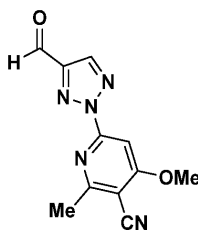
К перемешиваемому раствору 5-бром-2-метилпиридина (5,00 г, 28,90 ммоль) в ССl₄ (40 мл) добавляли AIBN (0,48 г, 2,89 ммоль) и N-бромсукцинимид (5,14 г, 28,9 ммоль) и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 48 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Твердый осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-80 г, 0-15% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 132А (1,05 г, 12,98%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,68 (s, 2H), 9,03 (s, 2H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,03 мин, [M+1] 252,9.

Промежуточное соединение 132-I.

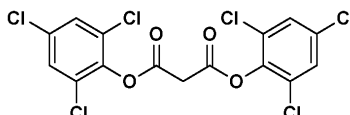
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 123А (0,38 г, 1,63 ммоль) и промежуточного соединения 2-I (0,41 г, 1,63 ммоль) в THF (20 мл) добавляли DIPEA (0,69 мл, 3,97 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 2-4% MeOH/CHCl₃) с получением промежуточного соединения 132-I (0,32 г, 28,40%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,89 - 2,06 (m, 1H), 2,20 - 2,36 (m, 4H), 2,74 - 3,01 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 4,01 - 4,13 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,64 (d, J=8,07 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,07 Гц, 1H), 8,96 (s, 2H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,17 мин, [M+H] 405,0.

Промежуточное соединение 133: 6-(4-формил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метокси-2-метилнико-

тинонитрил

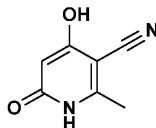


Промежуточное соединение 133А: бис(2,4,6-трихлорфенил)малонат



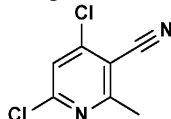
Смесь малоновой кислоты (20,00 г, 192,00 ммоль), 2,4,6-трихлорфенола (76,00 г, 384,00 ммоль) и POCl_3 (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до 70°C и вливали в ледяную воду. Твердый осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 133А (70,30 г, 67,20%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,91 - 4,17 (m, 2H), 7,33 - 7,59 (m, 4H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 133В: 4-гидрокси-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил



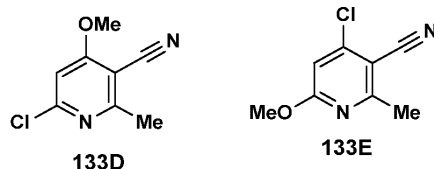
Смесь 3-аминоакрилонитрил (10,25 г, 151,00 ммоль) и промежуточное соединение 133А (70,30 г, 152,00 ммоль) в диглиме (75 мл) нагревали при 120°C в течение 2,5 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в Et_2O (40 мл) и фильтровали. Осадок промывали Et_2O (15 мл) с получением промежуточного соединения 133В (13,50 г, 59,70%) в виде темно-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,25 - 2,41 (m, 3H), 5,49 (s, 1H), 11,85 (br. s., 2H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,32 мин, $[\text{M}+1]$ 151,3.

Промежуточное соединение 133С: 4,6-дихлор-2-метилникотинонитрил



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 133В (10,70 г, 71,30 ммоль) в POCl_3 (6,64 мл, 71,3 ммоль) нагревали при 100°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, разбавляли водой (200 мл), подщелачивали твердым Na_2CO_3 и экстрагировали добавлением этилацетата (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-120 г, 0-5% $\text{EtOAc}/\text{n-гексан}$) с получением промежуточного соединения 133С (8,50 г, 57,40%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,69 (s, 3H), 8,02 (s, 1H). ЖХМС: (методика-I): время удерживания 1,16 мин, $[\text{M}+1]$ 188,3.

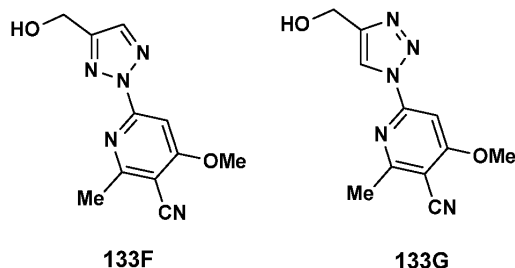
Промежуточное соединение 133D: 6-хлор-4-метокси-2-метилникотинонитрил и промежуточное соединение 133Е: 4-хлор-6-метокси-2-метилникотинонитрил



Промежуточное соединение 133D и промежуточное соединение 133Е получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 114А, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 133С (8,50 г, 45,40 ммоль). Первое элюированное соединение, обозначенное как промежуточное соединение 133D, получали (5,50 г, 66,30%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,57 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 7,35 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,99 мин, $[\text{M}+1]$ 183,3. Второе элюированное соединение, обозначенное как промежуточное соединение 133Е, получали (1,50 г, 18,07%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,62 (s, 3H) 3,94 (s, 3H) 7,17 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удержи-

вания 1,24 мин, [M+1] 183,3.

Промежуточное соединение 133F: 6-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метокси-2-метилникотинитрил и промежуточное соединение и 133G: 6-(4-(гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-метокси-2-метилникотинитрил

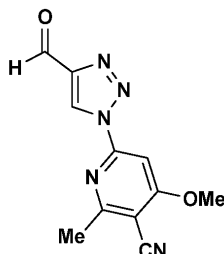


Промежуточное соединение 133F и промежуточное соединение 133G получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 133D (1,84 г, 10,09 ммоль) и промежуточное соединение 28А (1,00 г, 10,09 ммоль). Первое элюированное соединение, обозначенное как промежуточное соединение 133F, получали (0,37 г, 10,00%) в виде беловатого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,65 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 4,68 (d, J=5,02 Гц, 2H), 5,55 (t, J=5,77 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,17 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,75 мин, [M+1] 246,1. Второе элюированное соединение, обозначенное как промежуточное соединение 133-I, получали (0,27 г, 9,33%) в виде беловатого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,67 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,64 (d, J=4,02 Гц, 2H), 5,27 - 5,42 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,80 мин, [M+1] 246,1.

Промежуточное соединение 133.

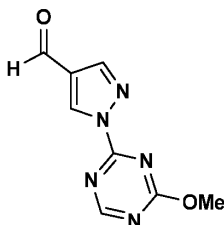
Промежуточное соединение 133 получали (0,35 г, 94,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 133F (0,38 г, 1,53 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,70 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 7,73 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,22 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,92 мин, [M+H] 244,1.

Промежуточное соединение 134: 6-(4-формил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-метокси-2-метилникотинитрил



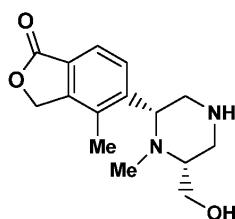
Промежуточное соединение 134 получали (0,26 г, 95,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 133G (0,28 г, 1,12 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,70 (s, 3H), 4,17 (s, 3H), 7,84 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 10,14 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,00 мин, [M-H] 242,1.

Промежуточное соединение 135: 1-(4-метокси-1,3,5-триазин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

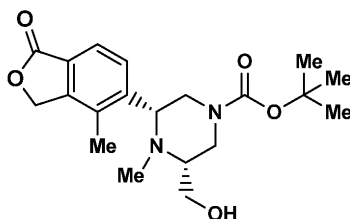


Промежуточное соединение 135 получали (0,70 г, 32,80%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 1Н-пиразол-4-карбальдегид (1,00 г, 10,41 ммоль) и 2-хлор-4-метокси-1,3,5-триазин (1,52 г, 10,41 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,11 (s, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 10,01 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,62 мин, [M+H] 206,2.

Промежуточное соединение 136-I: 5-((2R,6R)-6-(гидроксиметил)-1-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



Промежуточное соединение 136A-I: трет-бутил (3R,5R)-3-(гидроксиметил)-4-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат

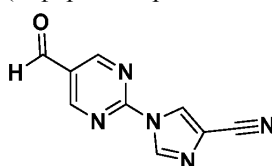


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 38D-I (0,15 г, 0,41 ммоль) и параформальдегида (0,05 г, 1,63 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (0,51 г, 8,16 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением DCM (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 0-2% MeOH/CHCl₃) с получением промежуточного соединения 136A-I (0,15 г, 96,00%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,42 (d, J=2,20 Гц, 9H), 1,98 (d, J=2,20 Гц, 3H), 2,20 (br. s., 1H), 2,33 (br. s., 3H), 2,61 - 2,80 (m, 3H), 3,17 (dd, J=5,26, 3,06 Гц, 1H), 3,46 (d, J=10,52 Гц, 2H), 3,73 (br. s., 2H), 4,11 (d, J=5,38 Гц, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 5,43 (br. s., 1H), 7,72 (br. s., 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,06 мин, [M+H] 377,3.

Промежуточное соединение 136-I.

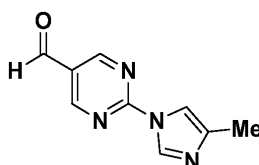
Промежуточное соединение 136-I получали (0,10 г, 91,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 38-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 136A-I (1,00 г, 10,41 ммоль) и 4M HCl в дioxане (5 мл, 20,00 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,98 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,55 (br. s., 1H), 2,77 (t, J=11,86 Гц, 1H), 2,90 (t, J=11,98 Гц, 1H), 3,07 - 3,21 (m, 2H), 3,36 - 3,53 (m, 2H), 3,63 - 3,75 (m, 1H), 3,91 (d, J=10,27 Гц, 1H), 4,85 (t, J=5,14 Гц, 1H), 5,31 - 5,48 (m, 2H), 7,73 (s, 2H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,46 мин, [M+H] 277,2.

Промежуточное соединение 137: 1-(5-формилпиримидин-2-ил)-1H-имидазол-4-карбонитрил



Промежуточное соединение 137 получали (0,40 г, 37,50%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 2-хлорпиримидин-5-карбальдегид (1,00 г, 5,38 ммоль) и 1H-имидазол-4-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д., 8,90 (s, 2H), 9,26 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 10,14 (s, 1H). ЖХМС (методика-II): время удерживания 0,91 мин, [M+1] 200,05.

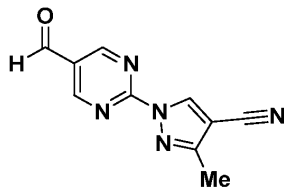
Промежуточное соединение 138: 2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиримидин-5-карбальдегид



К перемешиваемому раствору 2-хлорпиримидин-5-карбальдегида (3,00 г, 21,05 ммоль) в DMSO (20 мл) добавляли K₂CO₃ (7,27 г, 52,60 ммоль) с последующим добавлением 4-метил-1H-имидазола (2,59 г, 31,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Полученную смесь вливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над

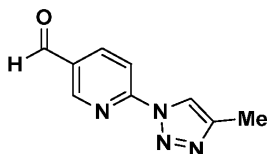
безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 80% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 138 (1,40 г, 34,30%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,20 (s, 3H), 7,72 (t, $J=1,2$ Гц 1H), 8,56 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 9,26 (s, 2H) 10,09 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,07 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 189,1.

Промежуточное соединение 139: 1-(5-формилпиримидин-2-ил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбонитрил



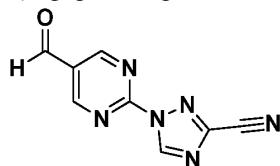
Промежуточное соединение 139 получали (0,30 г, 40,10%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 2-хлорпиримидин-5-карбальдегид (0,50 г, 3,51 ммоль) и 4-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил (0,41 г, 3,86 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,30 (d, $J=1,00$ Гц, 3H), 8,65 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 10,15 (s, 1H). ЖХМС (методика-D), время удерживания 1,54 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 214,0.

Промежуточное соединение 140: 6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинальдегид



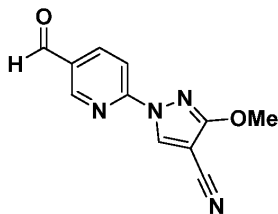
Промежуточное соединение 140 получали (0,25 г, 46,70%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 6-бромникотинальдегид (0,50 г, 2,69 ммоль) и 4-метил-1H-1,2,3-триазол (0,38 г, 4,03 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,31 - 2,40 (m, 3H), 8,30 (d, $J=8,53$ Гц, 1H), 8,44 - 8,54 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,10 (d, $J=1,51$ Гц, 1H), 10,15 (s, 1H). ЖХМС: (методика-D) время удерживания: 1,119 мин, $[\text{M}+1]$: 189,2.

Промежуточное соединение 141: 1-(5-формилпиримидин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



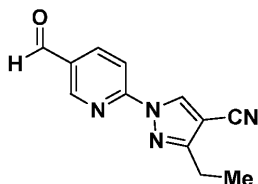
Промежуточное соединение 141 получали (0,25 г, 46,70%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 2-хлорпиримидин-5-карбальдегид (0,50 г, 2,69 ммоль) и 1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил (0,38 г, 4,03 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,14 - 81,6 (d, $J=8,80$ Гц, 1H), 9,13 (s, 2H), 10,18 (s, 1H). ЖХМС (методика-H): время удерживания 1,27 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 201,2.

Промежуточное соединение 142: 1-(5-формилпиримидин-2-ил)-3-метокси-1H-пиразол-4-карбонитрил

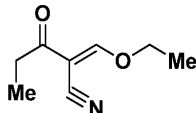


Промежуточное соединение 142 получали (1,15 г, 93,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 6-бромникотинальдегид (1,00 г, 5,42 ммоль) и 3-метокси-1H-пиразол-4-карбонитрил (0,80 г, 6,50 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 4,07 (s, 3H), 7,95 - 8,00 (m, 1H), 8,45 - 8,48 (m, 2H), 9,37 (s, 1H), 10,11 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,21 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 229,0.

Промежуточное соединение 143: 3-этил-1-(5-формилпиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил

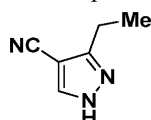


Промежуточное соединение 143А: ((Е)-2-(этоксиметил)-3-оксопентаннитрил



Синтезировали в соответствии с описанными в литературе методиками (Australian Journal of Chemistry, 44, 1263 - 1273, 1991).

Промежуточное соединение 143В: 3-этил-1Н-пиразол-4-карбонитрил

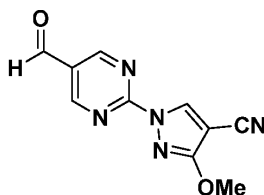


К раствору промежуточного соединения 143А (5,00 г, 32,60 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли гидразингидрат (5,12 мл, 163 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали добавлением 10% MeOH в DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на системе Combiflash (Redisep-40 г, 50% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 143В (3,10 г, 78,00%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,23 (t, J=7,6 Гц, 3H), 2,73 (q, J=7,6 Гц, 2H), 8,16 (s, 1H), 13,4 (br. s, 1H). ЖХМС (методика-L), время удерживания 0,75 мин, [M+H] 122,1.

Промежуточное соединение 143.

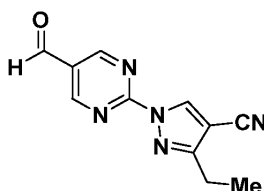
Промежуточное соединение 143 получали (0,22 г, 68,70%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 143В (0,19 г, 1,61 ммоль) и 6-бромникотинальдегид (0,25 г, 1,34 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,31 (t, J=7,6 Гц, 3H), 2,82 (q, J=7,6 Гц, 2H), 8,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,47 (dd, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 10,12 (s, 1H). ЖХМС (методика-L), время удерживания 1,18 мин, [M+H] 227,1.

Промежуточное соединение 144: 1-(5-формилпиримидин-2-ил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-карбонитрил



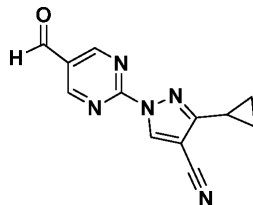
К перемешиваемому раствору 2-хлорпиримидин-5-карбальдегида (0,25 г, 1,75 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 3-метокси-1Н-пиразол-4-карбонитрил (0,32 г, 2,63 ммоль) с последующим добавлением K₂CO₃ (0,36 г, 2,63 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали досуха в условиях пониженного давления, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 0-50% EtOAc/ н-гексан) с получением промежуточного соединения 144 (0,24 г, 60,00%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,06 (s, 3H), 9,29 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,13 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 145: 3-этил-1-(5-формилпиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил

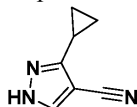


Промежуточное соединение 145 получали (0,23 г, 57,70%) путем использования протокола синтеза, сходного с таковым промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 143В (0,32 г, 2,63 ммоль) и 2-хлорпиримидин-5-карбальдегид (0,25 г, 1,75 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,31 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), 2,82 (q, $J=3,6$ Гц, 2H), 9,34 (s, 2H), 9,49 (s, 1H), 10,14 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,55 мин, $[\text{M}+18+\text{H}]$ 246,1.

Промежуточное соединение 146: 3-циклопропил-1-(5-формилпиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил



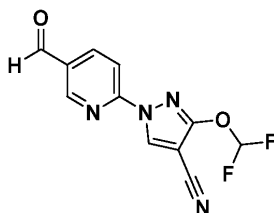
Промежуточное соединение 146А: 3-циклопропил-1H-пиразол-4-карбонитрил



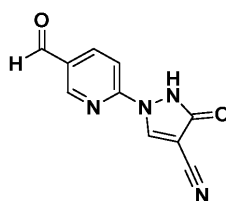
Синтезировали в соответствии с описанными в литературе методиками (международная РСТ-заявка, 2015052264).

Промежуточное соединение 146 получали (0,22 г, 51,90%) в виде беловатого твердого вещества, путем использования протокола синтеза, сходного с таковым промежуточного соединения 144, и используя в качестве исходных соединений 2-хлорпиримидин-5-карбальдегид (0,25 г, 1,75 ммоль) и промежуточное соединение 146А (0,35 г, 2,63 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,99 - 1,06 (m, 2H), 1,12 (dt, $J=8,53, 3,01$ Гц, 2H), 2,00 - 2,20 (m, 1H), 9,23 - 9,36 (m, 2H), 9,46 (s, 1H), 10,14 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,70 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 240,2.

Промежуточное соединение 147: 3-(дифторметокси)-1-(5-формилпиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил



Промежуточное соединение 147А: 1-(5-формилпиримидин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбонитрил

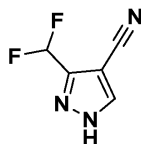


К раствору промежуточного соединения 142 (0,60 г, 2,63 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли VBr_3 (0,75 мл, 7,89 ммоль) при 0°C и полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали досуха в условиях пониженного давления и разбавляли водой (50 мл). Твердый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 147А (0,80 г, неочищенное вещество). ЖХМС (методика-L): время удерживания 1,57 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 294,1. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

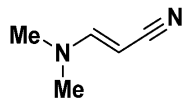
Промежуточное соединение 147.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 147А (0,80 г, 2,71 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли хлордифторацетат натрия (0,62 г, 4,07 ммоль) с последующим добавлением Cs_2CO_3 (2,65 г, 8,13 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (30 мл). Твердый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 12 (0,25 г, 16,41%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,33 - 7,86 (m, 1H), 7,93 - 8,13 (m, 1H), 8,33 - 8,63 (m, 1H), 9,03 (dd, $J=17,32, 1,76$ Гц, 1H), 9,29 - 9,59 (m, 1H), 10,12 (d, $J=9,54$ Гц, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 2,20 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 265,2.

Промежуточное соединение 148: 3-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбонитрил

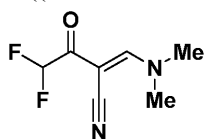


Промежуточное соединение 148A: (E)-3-(диметиламино)акрилонитрил



К раствору 2-цианоксусной кислоты (5,00 г, 58,8 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли DMF-DMA (8,66 мл, 64,7 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали досуха в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 148A (5,90 г, неочищенное вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,73 (s, 6H) 6,89 (s, 1H) 6,93 (s, 1H).

Промежуточное соединение 148B: (Z)-2-((диметиламино)метил)-4,4-дифтор-3-оксобутаннитрил

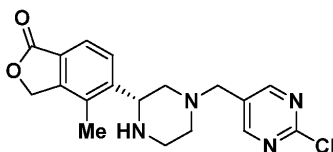


К раствору промежуточного соединения 148A (2,00 г, 20,81 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли TEA (5,80 мл, 41,6 ммоль) с последующим добавлением 2,2-дифторуксусной кислоты (1,99 г, 20,81 ммоль) при 0°C. Затем добавляли 20% фосген в толуоле (10 мл, 22,89 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Полученную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления, разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (120 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 148B (1,70 г, 46,90%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,35 (s, 6H), 6,31 - 6,75 (m, 1H), 8,02 (s, 1H). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,62 мин, [M-H] 175,3.

Промежуточное соединение 148.

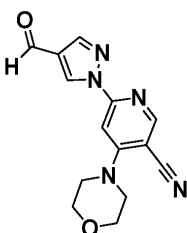
Промежуточное соединение 148 получали (0,65 г, 32,60%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 143B, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 148B (1,70 г, 9,76 ммоль) и гидразингидрат (1,53 мл, 48,80 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,72 - 7,44 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,11 - 9,87 (m, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 1,28 мин, [M-H] 141,9.

Промежуточное соединение 149-I: (R)-5-(4-((2-хлорпиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он

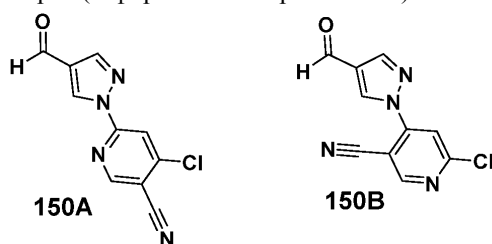


Промежуточное соединение 149-I получали (0,38 г, 80,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 143B, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 2-I (0,27 г, 1,17 ммоль) и 2-хлорпиримидин-5-карбальдегид (0,20 г, 1,40 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,25 - 2,39 (m, 4H), 2,95 (d, J=11,98 Гц, 3H), 3,52 - 3,67 (m, 1H), 4,17 - 4,39 (m, 1H), 4,46 - 4,75 (m, 2H), 4,85 (d, J=10,03 Гц, 1H), 5,31 - 5,50 (m, 2H), 7,67 - 7,81 (m, 1H), 7,92 (d, J=6,60 Гц, 1H), 8,59 - 8,77 (m, 1H), 8,85 (br. s., 2H), 9,66 - 9,89 (m, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,91 мин, [M+H] 359,0.

Промежуточное соединение 150: 6-(4-формил-1H-пиразол-1-ил)-4-морфолиноникотинитрил



Промежуточное соединение 150А: 4-хлор-6-(4-формил-1Н-пиразол-1-ил)никотинонитрил и промежуточное соединение 150В: 6-хлор-4-(4-формил-1Н-пиразол-1-ил)никотинонитрил

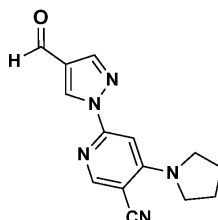


Промежуточное соединение 150А и 150В получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 15С, и используя в качестве исходных соединений 4,6-дихлорникотинонитрил (2,50 г, 14,45 ммоль) и 1Н-пиразол-4-карбальдегид (1,26 г, 13,14 ммоль). Первое элюированное соединение, обозначенное как промежуточное соединение 150А, получали (0,60 г, 19,63%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,27 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,99 (s, 1H). Второе элюированное соединение, обозначенное как промежуточное соединение 150В, получали (0,40 г, 13,09%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,33 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,99 (s, 1H).

Промежуточное соединение 150.

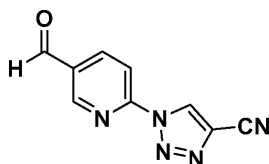
К раствору промежуточного соединения 150А (0,15 г, 0,65 ммоль) в THF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (0,22 мг, 1,61 ммоль) с последующим добавлением морфолина (0,14 г, 1,61 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 150 (0,05 г, 37,00%) в виде беловатого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,19 - 2,35 (m, 2H), 2,41 (br. s., 2H), 3,49 (s, 2H), 3,77 (d, J=4,52 Гц, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,97 (br. s., 1H), 8,47 (s, 1H), 8,61 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,89 мин, [M+H] 284,0.

Промежуточное соединение 151: 6-(4-формил-1Н-пиразол-1-ил)-4-(пирролидин-1-ил)никотинонитрил

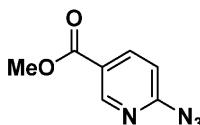


Промежуточное соединение 151 получали (0,08 г, 46,40%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 150, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 150А (0,15 г, 0,65 ммоль) и пирролидин (0,12 г, 1,61 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,99 (dt, J=6,27, 3,39 Гц, 4H), 3,69 (br. s., 4H), 7,11 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,95 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,09 мин, [M+1] 268,4.

Промежуточное соединение 152: 1-(5-формилпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбонитрил



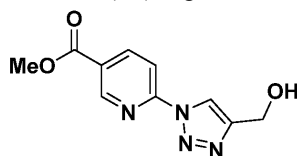
Промежуточное соединение 152А: метил-6-азидоникотинат



К перемешиваемому раствору метил-6-фторникотината (9,00 г, 58,00 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли азид натрия (3,77 г, 58,0 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли водой (300 мл) и твердое вещество осаждали, отфильтровывали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 152А (6,80 г, 65,80%). ¹Н ЯМР (400 МГц,

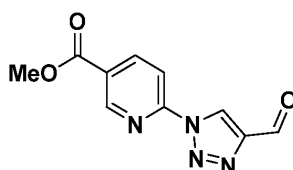
DMSO-d₆) δ м.д. 3,96 (s, 3H), 8,20 (dd, J=9,35, 1,53 Гц, 1H), 8,30 (m, J=0,98 Гц, 1H), 9,89 (t, J=1,25 Гц, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,73 мин, [M+H] 179,1.

Промежуточное соединение 152B: метил-6-(4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинат



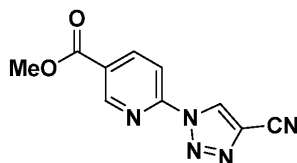
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 152A (3,50 г, 19,65 ммоль) и проп-2-ин-1-ола (3,30 г, 58,90 ммоль) в смеси DMF (50 мл) и MeOH (12 мл) добавляли йодид меди (I) (0,37 г, 1,96 ммоль) и перемешивание продолжали при 90°C в течение 4 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 152B (4,50 г, 98,00%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,93 (s, 3H), 4,64 (d, J=5,32 Гц, 2H), 5,38 (t, J=5,69 Гц, 1H), 8,27 (d, J=8,56 Гц, 1H), 8,57 (dd, J=8,56, 2,20 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,08 (s, 1H). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,71 мин, [M+H] 235,1.

Промежуточное соединение 152C: метил-6-(4-формил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинат



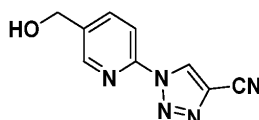
К раствору промежуточного соединения 152B (4,50 г, 11,91 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли диоксид марганца (10,36 г, 119 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали досуха в условиях пониженного давления, разбавляли DCM (250 мл) и фильтровали через Celite®. Фильтрат упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 152C (1,90 г, 68,70%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,98 (s, 3H), 8,36 (dd, J=8,53, 0,76 Гц, 1H), 9,08 - 9,10 (m, 1H), 9,13 (dd, J=2,20, 0,73 Гц, 1H), 9,61 (s, 1H), 10,15 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 152D: метил-6-(4-циано-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 152C (1,90 г, 5,73 ммоль) в смеси пиридина (10 мл) и уксусного ангидрида (10 мл) добавляли гидросиламингидрохлоридом (0,59 г, 8,59 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали досуха в условиях пониженного давления, разбавляли раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 152D (1,00 г, 76,00%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,94 (s, 3H), 8,34 (d, J=8,50 Гц, 1H), 8,65 (dd, J=8,56, 2,20 Гц, 1H), 9,12 (d, J=1,77 Гц, 1H), 9,90 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 1,10 мин, [M+H] 230,1.

Промежуточное соединение 152E: 1-(5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонитрил

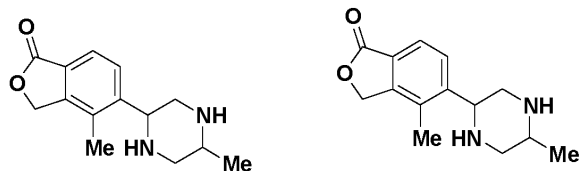


Промежуточное соединение 152E получали (0,45 г, 46,50%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60B, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 152D (1,00 г, 2,79 ммоль) и NaBH₄ (0,53 г, 13,96 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,61 - 4,67 (m, 2H), 5,53 (t, J=5,59 Гц, 1H), 8,06 - 8,17 (m, 2H), 8,58 (m, 1H), 9,79 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,81 мин, [M+H] 202,1.

Промежуточное соединение 152.

Промежуточное соединение 152 получали (0,18 г, 74,60%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 152E (0,42 г, 1,21 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (0,51 г, 1,21 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,39 (d, $J=8,41$ Гц, 1H), 8,60 (dd, $J=8,44, 2,16$ Гц, 1H), 9,16 (dd, $J=2,13, 0,69$ Гц, 1H), 9,92 (s, 1H), 10,19 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

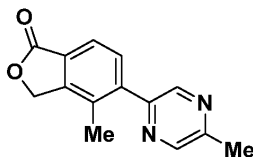
Промежуточное соединение 153-I и 153-II: 4-метил-5-(5-метилпиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он.



Энантиомер-I (153-I)

Энантиомер-II (153-II)

Промежуточное соединение 153A: 5-(5-метилпиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он

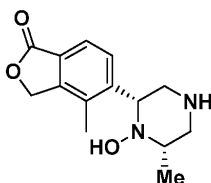


Промежуточное соединение 153A получали (3,20 г, 49,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2С, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 2В (7,46 г, 27,2 ммоль) и 2-хлор-5-метилпиперазин (3,50 г, 27,20 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,32 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 7,70 (d, $J=7,53$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=7,53$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J=1,00$ Гц, 1H), 8,77 (d, $J=1,51$ Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,22 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 241,1.

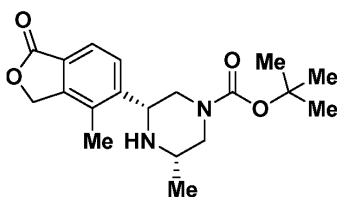
Промежуточное соединение 153-I и 153-II.

Промежуточное соединение 153-I и 153-II получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2-I и 2-II, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 153A (3,20 г, 13,32 ммоль). Рацемат разделяли на два отдельных энантиомера методом СФХ [Chiralpak AD-H (250 \times 4,6 мм) 5 микрон; 0,2% NH_4OH в $\text{MeOH}+\text{ACN}$ (1:1), поток: 1,2 мл/мин. Температура: 30 $^\circ\text{C}$, УФ: 235 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 3,1 мин), обозначенное как промежуточное соединение 153-I, получали (0,60 г, 25,00%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 0,96 (d, $J=6,36$ Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,31 - 2,46 (m, 2H), 2,66 - 2,74 (m, 1H), 2,86 (dd, $J=11,74, 2,69$ Гц, 1H), 2,95 (dd, $J=10,88, 2,81$ Гц, 1H), 3,91 (dd, $J=9,90, 2,81$ Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,65 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,56 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 247,2. Хиральная чистота (методика-XXXII): время удерживания 3,11 мин, 97,10% э.и. Второе элюированное соединение (время удерживания 4,5 мин), обозначенное как промежуточное соединение 153-II, получали (0,55 г, 23,00%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 0,96 (d, $J=6,36$ Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,31 - 2,46 (m, 2H), 2,66 - 2,74 (m, 1H), 2,86 (dd, $J=11,74, 2,69$ Гц, 1H), 2,95 (dd, $J=10,88, 2,81$ Гц, 1H), 3,91 (dd, $J=9,90, 2,81$ Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,65 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,38 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 247,2. Хиральная чистота (методика-XXXII): время удерживания 4,82 мин, 90,00% э.и.

Промежуточное соединение 154-I: 5-((2R,6S)-1-гидрокси-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он

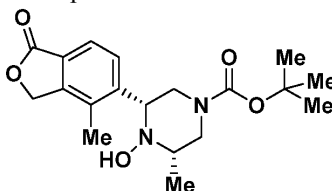


Промежуточное соединение 154А-I: трет-бутил (3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изобензофуран-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 51-I (0,20 г, 0,81 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TEA (0,17 мл, 1,22 ммоль) с последующим добавлением Вос-ангидрида (0,23 мл, 0,97 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли 10% NaOH раствор (40 мл) и экстрагировали добавлением 10% MeOH в DCM (2×250 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep -24 г, 35% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 154А-I (0,20 г, 71,10%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,05 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,33 (s, 4H), 2,75 - 2,83 (m, 2H), 3,82 - 3,92 (br. s., 1H), 3,94 - 4,01 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,68 - 7,73 (m, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,42 мин, [M+H] 347,2.

Промежуточное соединение 154В-I: трет-бутил (3S,5R)-4-гидрокси-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

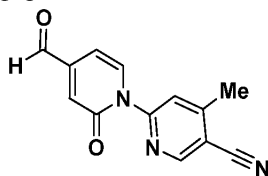


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 154А-I (0,20 г, 0,57 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли m-CPBA (0,10 г, 0,57 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Полученную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления и остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ [YMC Triart (150×4,6 мм) 5 микрон; 0,1% NH₄OH в воде+ACN (1:1), поток: 1,2 мл/мин. Температура: 30°C, УФ: 235 нм] с получением промежуточного соединения 154В-I (0,06 мг, 26,30%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,14 (d, J=6,02 Гц, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,26 - 2,36 (m, 3H), 2,68 (d, J=2,01 Гц, 2H), 2,72 (br. s., 1H), 3,80 (d, J=10,54 Гц, 2H), 3,93 (br. s., 1H), 5,42 (s, 2H), 7,68 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,79 (d, J=7,53 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,44 мин, [M+H] 363,4.

Промежуточное соединение 154-I.

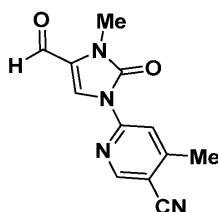
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 154В-I (0,03 г, 0,08 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (0,04 мл, 0,16 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в диэтиловом эфире (100 мл) и твердый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 154-I (0,02 г, 89,00%). ЖХМС (методика-P) время удерживания 0,45 мин, [M+H] 263,4. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 155: 4-формил-4'-метил-2-оксо-2H-[1,2'-бипиридин]-5'-карбонитрил.

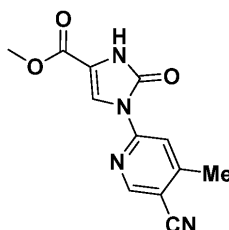


Промежуточное соединение 155 получали (0,25 г, 25,10%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходных соединений 2-гидроксиизоникотинальдегид (0,50 г, 4,06 ммоль) и 6-бром-4-метилникотинитрил (0,80 г, 4,06 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,57 (s, 3H) 6,63 - 6,66 (m, 1H), 7,21 (d, J=1,60 Гц, 1H), 8,05 (t, J=5,2 Гц, 2H), 9,03 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,44 мин, [M-H] 238,0.

Промежуточное соединение 156: 6-(4-формил-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метилникотинитрил

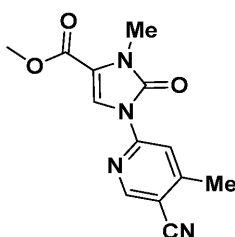


Промежуточное соединение 156А: метил-1-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-4-карбоксилат



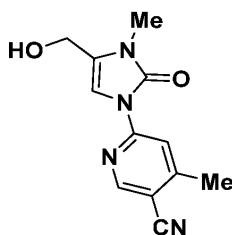
Промежуточное соединение 156А получали (4,30 г, 79,00%) в виде белого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 15С, и используя в качестве исходных соединений 6-бром-4-метилникотинитрил (4,16 г, 21,11 ммоль) и метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-4-карбоксилат (3,00 г, 21,11 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,54 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 11,52 (s, 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,88 мин, [M+1] 259,1.

Промежуточное соединение 156В: метил-1-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-4-карбоксилат



Промежуточное соединение 156В получали (1,15 г, 99,00%) в виде бордового твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 93В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 156А (1,10 г, 4,26 ммоль) и йодметан (2,65 мл, 42,6 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,58 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 8,01 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,86 (s, 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 1,07 мин, [M+1] 273,5.

Промежуточное соединение 156С: 6-(4-(гидроксиметил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метилникотинитрил



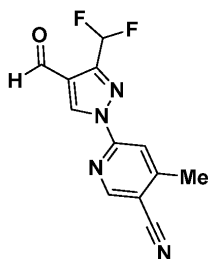
Промежуточное соединение 156С получали (0,80 г, 69,00%) в виде бордового твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 156В (1,30 г, 4,77 ммоль) и NaBH₄ (0,90 г, 23,87 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,25 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 4,36 (br.s, 2H), 5,25 (br.s, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,79 (s, 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,69 мин, [M+1] 245,4.

Промежуточное соединение 156.

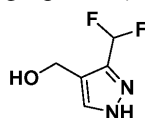
Промежуточное соединение 156 получали (0,070 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 156С (1,50 г, 6,20 ммоль). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,92 мин, [M+1] 243,5. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 157: 6-(3-(диформилметил)-4-формил-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилнико-

тионитрил

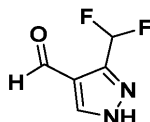


Промежуточное соединение 157A: (3-(диформетил)-1Н-пиразол-4-ил)метанол



Промежуточное соединение 157A получали (1,40 г, 71,90%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 67A, и используя в качестве исходных соединений этил-3-(диформетил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (2,50 г, 13,15 ммоль) и DIBAL-H (39,40 мл, 39,40 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 4,48 (d, $J=5,02$ Гц, 2H), 4,96 (t, $J=5,27$ Гц, 1H), 6,77 - 7,15 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 13,06 (br. s., 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,394 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 149,2.

Промежуточное соединение 157B: 3-(диформетил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

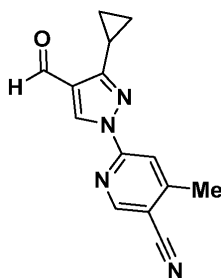


Промежуточное соединение 157B получали (1,00 г, 50,70%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 152C, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 157A (1,00 г, 6,75 ммоль) и диоксид марганца (1,17 г, 13,50 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,01 - 7,38 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 13,94 (br. s., 1H). ЖХМС (методика-H): время удерживания 0,54 мин, $[\text{M}-\text{H}]$ 145,0. ^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. -112,87.

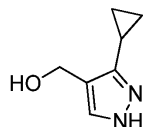
Промежуточное соединение 157.

Промежуточное соединение 157 получали (0,50 г, 43,50%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 157B (0,25 г, 1,71 ммоль) и 6-бром-4-метилникотинитрил (0,34 г, 1,711 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,66 (s, 3H), 7,30 - 7,41 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 10,04 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,48 мин, $[\text{M}-\text{H}]$ 261,0.

Промежуточное соединение 158: 6-(3-циклопропил-4-формил-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил

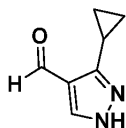


Промежуточное соединение 158A: (3-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)метанол



Промежуточное соединение 158A получали (2,60 г, 67,10%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 157A, и используя в качестве исходного соединения этил-3-циклопропил-1Н-пиразол-4-карбоксилат (5,00 г, 27,7 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,78 - 0,90 (m, 4H), 1,78 - 1,94 (m, 1H), 4,37 (d, $J=5,14$ Гц, 2H), 4,65 (t, $J=5,26$ Гц, 1H), 7,24 - 7,43 (m, 1H), 12,16 (br. s., 1H). ЖХМС (методика-H): время удерживания 0,54 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 208,2.

Промежуточное соединение 158B: 3-циклопропил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

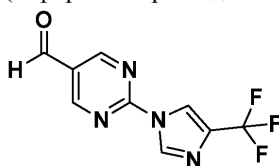


Промежуточное соединение 158В получали (1,20 г, 39,30%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 157В, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 158А (2,00 г, 14,48 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,78 - 0,90 (m, 4H), 2,08 - 2,14 (m, 1H), 7,98 - 8,19 (m, 1H), 9,90 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,57 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 137,1.

Промежуточное соединение 158.

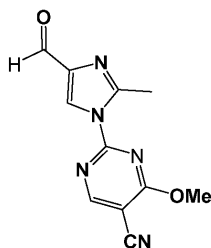
Промежуточное соединение 158 получали (0,03 г, 52,90%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 158В (0,03 г, 1,83 ммоль) и 6-бром-4-метилникотинонитрил (0,04 г, 1,836 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,93 - 1,12 (m, 4H), 2,50 - 2,52 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 7,94 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 10,05 (s, 1H). ЖХМС (методика-H): время удерживания 2,72 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 253,1.

Промежуточное соединение 159: 1-(5-формилпиримидин-2-ил)-4-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил



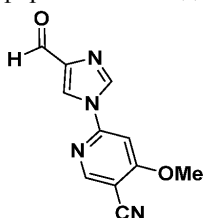
Промежуточное соединение 159 получали (0,10 г, 58,90%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 2-хлорпиримидин-5-карбальдегид (0,10 г, 0,70 ммоль) и 4-(трифторметил)-1H-имидазол (0,10 г, 0,77 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,62 (t, $J=1,60$ Гц, 1H), 8,87 (d, $J=1,00$ Гц, 1H), 9,36 (s, 2H), 10,16 (s, 1H). ЖХМС (методика-J): время удерживания 1,80 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 243,0.

Промежуточное соединение 160: 2-(4-формил-2-метил-1H-имидазол-1-ил)-4-метоксипиримидин-5-карбонитрил



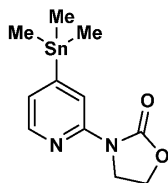
К перемешиваемому раствору 2-метил-1H-имидазол-4-карбальдегида (0,24 г, 2,21 ммоль) в ACN (25 мл) добавляли 2-хлор-4-метоксипиримидин-5-карбонитрил (0,25 г, 1,47 ммоль) с последующим добавлением K_2CO_3 (0,20 г, 1,47 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл). Твердый осадок отфильтровывали, промывали EtOH (2 мл) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 160 (0,15 г, неочищенное вещество). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,81 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 244,1. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 161: 6-(4-формил-1H-имидазол-1-ил)-4-метоксиникотинонитрил

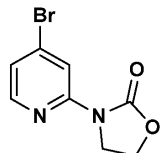


Промежуточное соединение 161 получали (0,30 г, 25,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 1H-имидазол-4-карбальдегид (0,50 г, 5,20 ммоль) и 6-хлор-4-метоксиникотинонитрил (1,05 г, 6,24 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 4,13 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,95 (d, $J=1,19$ Гц, 1H), 9,87 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,75 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 229,1.

Промежуточное соединение 162: 3-(4-(триметилстаннил)пиридин-2-ил)оксазолидин-2-он



Промежуточное соединение 162A: 3-(4-бромпиридин-2-ил)оксазолидин-2-он

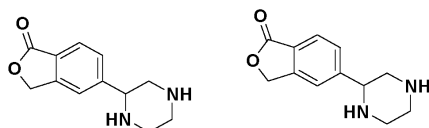


К перемешиваемому раствору 4-бромпиридин-2-амина (5,00 г, 28,90 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 2-хлорэтилхлорформиат (4,47 мл, 43,30 ммоль) и K_2CO_3 (11,98 г, 87,00 ммоль) и полученную смесь нагревали до 70°C в течение 10 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали досуха в условиях пониженного давления, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 10-20% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 162A (1,40 г, 20,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 4,13 - 4,20 (m, 2H), 4,44 - 4,50 (m, 2H), 7,41 (dd, J=5,27, 1,76 Гц, 1H), 8,29 (d, J=5,52 Гц, 1H), 8,30 (d, J=1,51 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D), время удерживания 1,86 мин, [M+H] 243.

Промежуточное соединение 162.

Промежуточное соединение 162 получали (0,15 г, неочищенное вещество) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 23A, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 162A (0,15 г, 0,62 ммоль). ЖХМС (методика-O): время удерживания 1,30 мин, [M+1] 328,2. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

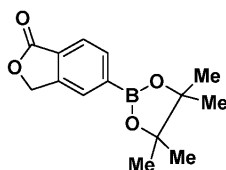
Промежуточное соединение 163-I и 163-II: 5-(пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он.



Энантиомер-I (163-I)

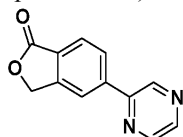
Энантиомер-II (163-II)

Промежуточное соединение 163A: 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он



Синтезировали в соответствии с описанными в литературе методиками (международная РСТ-заявка, 2012037132).

Промежуточное соединение 163B: 5-(пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он



Промежуточное соединение 163B получали (3,20 г, 49,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2C, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 163A (20,44 г, 79,00 ммоль) и 2-хлорпиперазин (9,00 г, 79,00 ммоль). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 5,51 (s, 2H), 8,00 (d, J=8,03 Гц, 1H), 8,35 (dd, J=8,03, 1,51 Гц, 1H), 8,44 (d, J=1,00 Гц, 1H), 8,72 (d, J=2,51 Гц, 1H), 8,81 (dd, J=2,51, 1,51 Гц, 1H), 9,38 (d, J=1,51 Гц, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,11 мин, [M+H] 213,0.

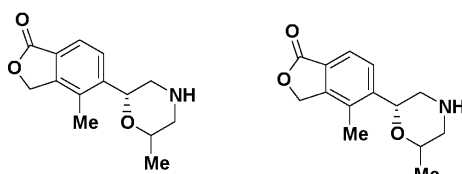
Промежуточное соединение 163-I и 163-II.

Промежуточное соединение 163-I и 163-II получали с использованием методики синтеза, сходной с

таковой промежуточного соединения 2-I и 2-II, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 163B (5,50 г, 25,90 ммоль). Рацемат разделяли на два отдельных энантиомера методом СФХ [Lux Amylose-2 (250×4,6 мм) 5 микрон; 0,4% DEA в EtOH, поток: 3,0 г/мин. Температура: 30°C, УФ: 230 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 1,8 мин), обозначенное как промежуточное соединение 163-I, получали (0,50 г, 16,70%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,43 (d, J=11,55 Гц, 1H), 2,61 - 2,69 (m, 1H), 2,72 - 2,86 (m, 2H), 2,92 (d, J=11,55 Гц, 2H), 3,81 (d, J=8,03 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,58 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,03 Гц, 1H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,39 мин, [M+H] 219,1. Хиральная чистота (методика-XVI): время удерживания 3,11 мин, 95,80% э.и. Второе элюированное соединение (время удерживания 2,40 мин), обозначенное как

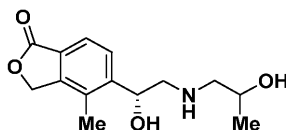
Промежуточное соединение 163-II, получали (0,70 г, 23,30%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,43 (d, J=11,55 Гц, 1H), 2,61 - 2,69 (m, 1H), 2,72 - 2,86 (m, 2H), 2,92 (d, J=11,55 Гц, 2H), 3,81 (d, J=8,03 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,58 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,03 Гц, 1H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-D) время удерживания 0,53 мин, [M+H] 219,1. Хиральная чистота (методика-XVI): время удерживания 4,82 мин, 90,00% э.и.

Промежуточное соединение 164-I и 164-II: 4-метил-5-((2R)-6-метилморфолин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он



Диастереомер-I (164-I) Диастереомер-II (164-II)

Промежуточное соединение 164A-I: 5-((1R)-1-гидрокси-2-((2-гидроксипропил)амино)этил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он

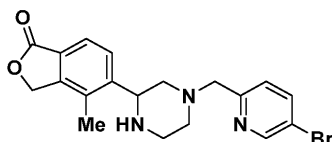


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1-I (10,00 г, 52,60 ммоль) в EtOH (150 мл) добавляли 1-аминопропан-2-ол (11,85 г, 158,0 ммоль) и перемешивание продолжали при 50°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл). Твердый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 164A-I (8,00 г, 57,40%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,96 - 1,05 (m, 3H), 1,98 (br. s., 1H), 2,26 (s, 3H), 2,31 - 2,43 (m, 1H), 2,55 - 2,69 (m, 1H), 3,47 (br. s., 1H), 4,46 (br. s., 1H), 4,97 (br. s., 1H), 5,38 (d, J=2,01 Гц, 2H), 5,42 (br. s., 1H), 7,65 - 7,70 (m, 2H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,43 мин, [M+H] 266,5.

Промежуточное соединение 164-I и 164-II.

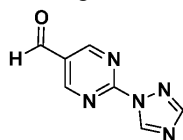
Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 164A-I (5,00 г, 18,85 ммоль) в 63% HBr (50 мл, 921 ммоль) в воде нагревали при 90°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли 10% раствором NaOH (100 мл) и экстрагировали добавлением 10% MeOH в DCM (2×250 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Смесь диастереомеров разделяли на отдельные изомеры методом СФХ [Chiralpak AD-H (250×4,6 мм) 5 микрон; 0,2% NH₄OH в MeOH, поток: 4,0 г/мин. Температура: 30°C, УФ: 235 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 6,20 мин), обозначенное как промежуточное соединение 164-I, получали (0,80 г, 32,00%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,15 (d, J=6,02 Гц, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 3,32 (br. s., 2H), 3,83 (ddd, J=10,42, 6,15, 2,51 Гц, 1H), 4,89 (dd, J=10,29, 2,26 Гц, 1H), 5,40 (d, J=3,51 Гц, 2H), 7,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,0 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D) время удерживания 0,83 мин, [M+H] 248,2. Хиральная чистота (XXXII): время удерживания 6,00 мин, 99,00% э.и. Второе элюированное соединение (время удерживания 7,80 мин), обозначенное как промежуточное соединение 164-II, получали (1,00 г, 40,00%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,15 (d, J=6,02 Гц, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 3,32 (br. s., 2H), 3,83 (ddd, J=10,42, 6,15, 2,51 Гц, 1H), 4,89 (dd, J=10,29, 2,26 Гц, 1H), 5,40 (d, J=3,51 Гц, 2H), 7,61 (d, J=8,00 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,00 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D) время удерживания 0,80 мин, [M+H] 248,2. Хиральная чистота (методика-XXXII): время удерживания 7,62 мин, 95,00% э.и.

Промежуточное соединение 165: 5-(4-((5-бромпиридин-2-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он.



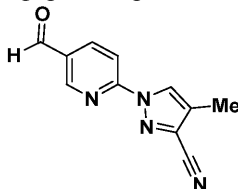
Промежуточное соединение 165 получали (0,18 г, 15,54%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 2-I (0,19 г, 0,81 ммоль) и 5-бромпиридинальдегид (0,15 г, 0,81 ммоль). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,416 мин, [M+2H] 404,0. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 166: 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиримидин-5-карбальдегид.



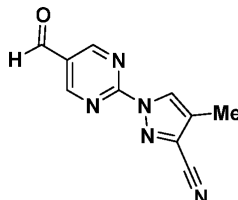
Промежуточное соединение 166 получали (0,30 г, 33,20%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 144, и используя в качестве исходных соединений 2-хлорпиримидин-5-карбальдегид (0,50 г, 3,51 ммоль) и 4H-1,2,4-триазол (0,266 г, 3,86 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,42 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 9,58 (s, 1H), 10,16 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,43 мин, [M+H] 174,2.

Промежуточное соединение 167: 1-(5-формилпиридин-2-ил)-4-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил



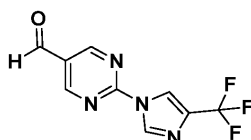
Промежуточное соединение 167 получали (1,15 г, 52,10%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 6-бромникотинальдегид (0,30 г, 1,61 ммоль) и 4-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил (0,19 г, 1,77 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,25 (d, J=1,00 Гц, 3H), 8,15 (d, J=8,53 Гц, 1H), 8,45 - 8,50 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,03 - 9,07 (m, 1H), 10,14 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,164 мин, [M+H] 213,2.

Промежуточное соединение 168: 1-(5-формилпиримидин-2-ил)-4-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил



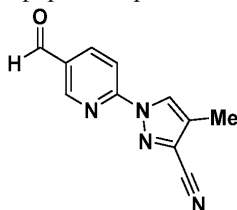
Промежуточное соединение 168 получали (0,30 г, 40,10%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 144, и используя в качестве исходных соединений 2-хлорпиримидин-5-карбальдегид (0,50 г, 3,51 ммоль) и 4-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил (0,41 г, 3,86 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,23 (d, J=1,00 Гц, 3H), 8,85 (d, J=1,00 Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 10,15 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,54 мин, [M+H] 214,0.

Промежуточное соединение 169: 1-(5-формилпиримидин-2-ил)-4-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил



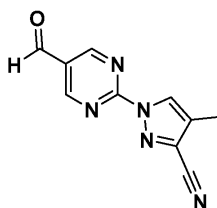
Промежуточное соединение 169 получали (0,10 г, 58,90%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 144, и используя в качестве исходных соединений 2-хлорпиримидин-5-карбальдегид (0,10 г, 0,70 ммоль) и 4-(трифторметил)-1H-имидазол (0,11 г, 0,77 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,62 (t, J=1,60 Гц, 1H), 8,87 (d, J=1,00 Гц, 1H), 9,36 (s, 2H), 10,16 (s, 1H). ЖХМС (методика-J): время удерживания 1,80 мин, [M+H] 243,0.

Промежуточное соединение 170: 1-(5-формилпиридин-2-ил)-4-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил



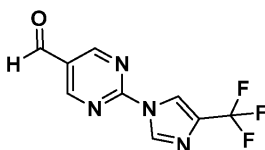
Промежуточное соединение 170 получали (0,20 г, 58,40%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений 6-бромникотинальдегид (0,3 г, 1,61 ммоль) и 4-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил (0,19 г, 1,77 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,25 (d, J=1,00 Гц, 3H), 8,15 (d, J=8,53 Гц, 1H), 8,45 - 8,50 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,03 - 9,07 (m, 1H), 10,14 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,16 мин, [M+H] 213,2.

Промежуточное соединение 171: 1-(5-формилпириимидин-2-ил)-4-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил



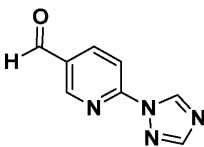
Промежуточное соединение 171 получали (0,30 г, 40,10%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 144, и используя в качестве исходных соединений 2-хлорпириимидин-5-карбальдегид (0,50 г, 3,51 ммоль) и 4-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил (0,413 г, 3,86 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,23 (d, J=1,00 Гц, 3H), 8,85 (d, J=1,00 Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 10,15 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,54 мин, [M+H] 214,0.

Промежуточное соединение 172: 1-(5-формилпириимидин-2-ил)-4-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил



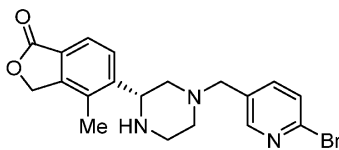
Промежуточное соединение 172 получали (0,10 г, 58,90%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 144, и используя в качестве исходных соединений 2-хлорпириимидин-5-карбальдегид (0,10 г, 0,70 ммоль) и 4-(трифторметил)-1Н-имидазол (0,10 г, 0,77 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,62 (t, J=1,6 Гц, 1H), 8,87 (d, J=1,00 Гц, 1H), 9,36 (s, 2H), 10,16 (s, 1H). ЖХМС (методика-J), время удерживания 1,80 мин, [M+H] 243,0.

Промежуточное соединение 173: 6-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)никотинальдегид.



Промежуточное соединение 173 получали (0,30 г, 49,30%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 138, и используя в качестве исходных соединений 6-бромникотинальдегид (0,50 г, 2,69 ммоль) и 4Н-1,2,4-триазол (0,204 г, 2,96 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,07 (d, J=8,31 Гц, 1H), 8,41 (br. s., 1H), 8,51 (d, J=7,83 Гц, 1H), 9,07 (br. s., 1H), 9,52 (br. s., 1H), 10,15 (br. s., 1H). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,62 мин, [M+H] 175,2.

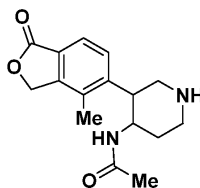
Промежуточное соединение 174-I: (R)-5-(4-((6-бромпиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



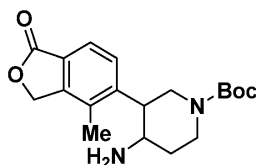
Промежуточное соединение 174-I получали (0,22 г, 24,50%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 2-I (0,18 г, 0,77 ммоль) и 5-бромпириколинальдегид (0,12 г, 0,64 ммоль). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,02 мин, [M+2H] 404,4. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 175: N-(3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-

4-ил)ацетамид

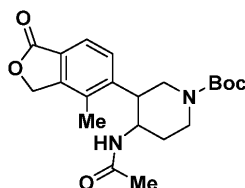


Промежуточное соединение 175А: трет-бутил-4-амино-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 4А (0,20 г, 0,58 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли ацетат аммония (0,13 г, 1,74 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. К полученному раствору добавляли NaCNBH₄ (0,07 г, 1,16 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 8 ч. Полученную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления, разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×40 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток переносили в диэтиловый эфир (30 мл) и твердый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 175А (0,201 г, 99,10%). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,91 мин, [M-H] 291,5. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 175В: трет-бутил-4-ацетидамо-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат

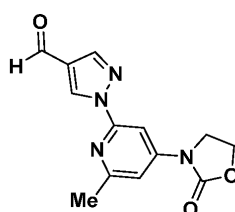


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 175А (0,18 г, 0,52 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TEA (0,22 мл, 1,56 ммоль) с последующим добавлением ацетилхлорида (0,06 мл, 0,78 ммоль) при 0°C и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали добавлением DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток переносили в диэтиловый эфир (20 мл) и твердый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 175В (0,20 г, 99,00%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,19 мин, [M+1] 387,4. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

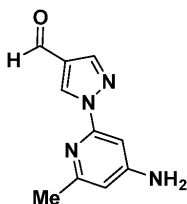
Промежуточное соединение 175.

Промежуточное соединение 175 получали (0,160 г, неочищенное вещество) в виде желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 19-I, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 175В (0,15 г, 0,38 ммоль) и TFA (0,300 мл, 3,86 ммоль). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,38 мин, [M+1] 289,6. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 176: 1-(6-метил-4-(2-оксооксазолидин-3-ил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

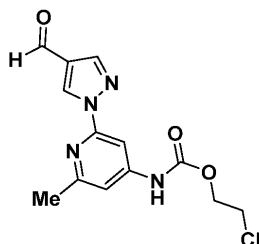


Промежуточное соединение 176А: 1-(4-амино-6-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид



Промежуточное соединение 176 получают (2,10 г, 64,70%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходных соединений 1Н-пиразол-4-карбальдегид (1,54 г, 16,04 ммоль) и 2-бром-6-метилпиридин-4-амин (3,00 г, 16,04 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,31 (s, 3H), 6,21 - 6,26 (m, 2H), 6,97 (d, J=2,01 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,94 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,74 мин, [M+1] 203,4.

Промежуточное соединение 176В: 2-хлорэтил-(2-(4-формил-1Н-пиразол-1-ил)-6-метилпиридин-4-ил)карбамат

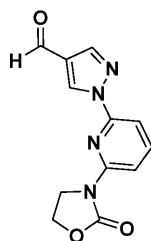


Промежуточное соединение 176В получают (1,10 г, 72,10%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 76А, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 176А (1,00 г, 4,95 ммоль) и 2-хлорэтилкарбонхлоридат (0,70 мл, 6,43 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,52 (s, 3H), 3,90 - 3,93 (m, 2H), 4,41 - 4,43 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 10,59 (s, 1H). ЖХМС (методика-Т): время удерживания 1,14 мин, [M+1] 309,2.

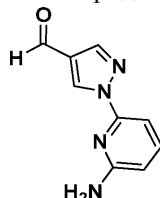
Промежуточное соединение 176.

Промежуточное соединение 176 получают (0,60 г, 68,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 76В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 176В (1,00 г, 3,24 ммоль) и NaH (0,26 г, 6,48 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,54 (s, 3H), 4,14 (dd, J=9,04, 7,03 Гц, 2H), 4,52 (dd, J=9,04, 7,03 Гц, 2H), 7,35 (d, J=2,01 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,51 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,97 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,90 мин, [M+1] 273,1.

Промежуточное соединение 177: 1-(6-(2-оксооксазолидин-3-ил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

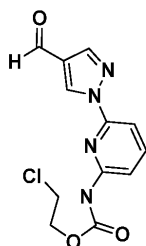


Промежуточное соединение 177А: 1-(6-аминопиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид



Промежуточное соединение 177А получают (2,00 г, 51,10%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходных соединений 1Н-пиразол-4-карбальдегид (2,00 г, 20,81 ммоль) и 6-бромпиридин-2-амин (3,60 г, 20,81 ммоль). ЖХМС (методика-I) время удерживания 0,72 мин, [M+H] 189,4. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 177В: 2-хлорэтил (6-(4-формил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамат

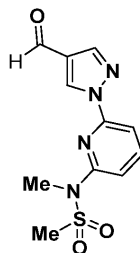


Промежуточное соединение 177В получали (0,09 г, 60,00%) в виде желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 76А, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 177А (0,05 г, 0,27 ммоль) и 2-хлорэтилкарбонхлоридат (0,04 мл, 0,35 ммоль). ЖХМС (методика-1): время удерживания 1,06 мин, [M+1] 295,4. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

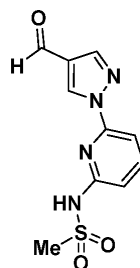
Промежуточное соединение 177.

Промежуточное соединение 177В получали (0,01 г, 99,90%) в виде желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 76В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 177В (0,08 г, 0,27 ммоль) и NaH (0,02 г, 0,41 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,20 - 4,41 (m, 2H), 4,43 - 4,68 (m, 2H), 7,69 (dd, J=6,53, 2,01 Гц, 1H), 7,87 - 8,16 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,98 (s, 1H). ЖХМС (методика-1): время удерживания 0,92 мин, [M+1] 259,2.

Промежуточное соединение 178: N-(6-(4-формил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)-N-метилметансульфонамид



Промежуточное соединение 178А: N-(6-(4-формил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)метансульфонамид

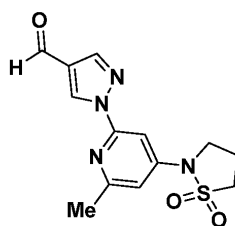


Промежуточное соединение 178А получали (0,52 г, 92,00%) в виде желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 59, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 177А (0,40 г, 2,13 ммоль) и мезил-Cl (0,23 мл, 2,76 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,76 (s, 3H), 7,82 (d, J=7,53 Гц, 1H), 8,14 (d, J=9,04 Гц, 1H), 8,25 - 8,32 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-1): время удерживания 0,94 мин, [M-1] 265,2.

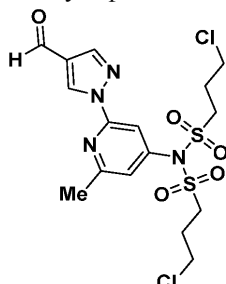
Промежуточное соединение 178.

Промежуточное соединение 178 получали (0,150 г, 71,20%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 93В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 178А (0,20 г, 0,75 ммоль) и йодметан (1,07 г, 7,51 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,10 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 7,48 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,03 Гц, 1H), 8,08 (t, J=8,03 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 10,00 (s, 1H). ЖХМС (методика-1): время удерживания 0,93 мин, [M+1] 281,1.

Промежуточное соединение 179: 1-(4-(1,1-диоксидаизоиазолидин-2-ил)-6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

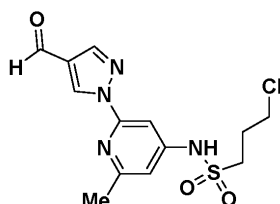


Промежуточное соединение 179А: 3-хлор-N-((3-хлорпропил)сульфонил)-N-(2-(4-формил-1H-пиразол-1-ил)-6-метилпиридин-4-ил)пропан-1-сульфонамид



Промежуточное соединение 179А получали (0,85 г, 53,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 59, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 176А (0,40 г, 1,97 ммоль) и 3-хлорпропан-1-сульфонилхлорид (0,70 г, 3,96 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,17 (t, $J=7,28$ Гц, 4H), 2,64 (s, 3H), 3,71 - 3,82 (m, 4H), 3,86 - 3,96 (m, 4H), 7,62 (d, $J=1,51$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,00 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,69 мин, $[\text{M}+2\text{H}]$ 485,2.

Промежуточное соединение 179В: 3-хлор-N-(2-(4-формил-1H-пиразол-1-ил)-6-метилпиридин-4-ил)пропан-1-сульфонамид

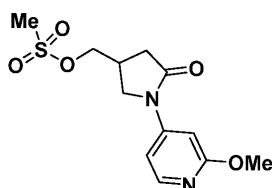


К раствору промежуточного соединения 179А (0,85 г, 1,76 ммоль) в THF (15 мл) добавляли NaH (0,141 г, 3,52 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Полученную смесь разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2 \times 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (30 мл) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 179В (0,50 г, 83,00%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,11 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 343,2. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 179.

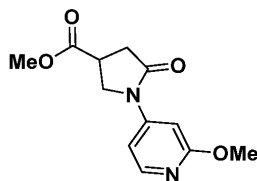
Промежуточное соединение 179 получали (0,35 г, 79,54%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 76В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 179В (0,50 г, 1,46 ммоль) и NaH (0,12 г, 2,92 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,40 - 2,49 (m, 3H), 3,60 - 3,69 (m, 3H), 3,83 - 3,92 (m, 3H), 7,00 (d, $J=1,51$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=2,01$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,97 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,13 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 307,2.

Промежуточное соединение 180: (1-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)метилметансульфонат



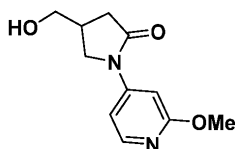
Промежуточное соединение 180А: метил-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-карбок-

силат



Промежуточное соединение 180А получали (1,50 г, 86,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 15С, и используя в качестве исходных соединений 4-бром-2-метоксипиридин (1,31 г, 6,99 ммоль) и метил-5-оксопирролидин-3-карбоксилат (1,00 г, 6,99 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,71 - 2,90 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,97 (dd, J=10,04, 5,52 Гц, 2H), 4,03 - 4,13 (m, 1H), 7,05 (d, J=2,01 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=6,02, 2,01 Гц, 1H), 8,09 (d, J=5,52 Гц, 1H). ЖХМС (методика-I) время удерживания 0,90 мин, [M+H] 251,4.

Промежуточное соединение 180В: 4-(гидроксиметил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)пирролидин-2-он

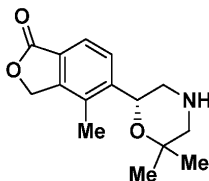


Промежуточное соединение 180В получали (0,85 г, 96,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 180А (1,00 г, 4,00 ммоль) и NaBH₄ (0,45 г, 11,99 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 2,48 (dd, J=16,56, 6,02 Гц, 1H), 2,61 - 2,80 (m, 2H), 3,55 - 3,69 (m, 2H), 3,73 (dd, J=10,04, 5,52 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,00 (dd, J=9,54, 8,03 Гц, 1H), 7,14 (d, J=1,51 Гц, 1H), 7,25 - 7,47 (m, 1H), 8,06 (d, J=6,02 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,58 мин, [M+H] 223,3.

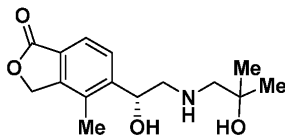
Промежуточное соединение 180.

Промежуточное соединение 180В получали (0,45 г, 83,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 59, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 180В (0,40 г, 1,80 ммоль) и мезилхлорид (0,17 мл, 2,16 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,44 (dd, J=17,32, 6,78 Гц, 1H), 2,69 - 2,80 (m, 1H), 2,83 - 2,95 (m, 1H), 3,02 - 3,14 (m, 1H), 3,16 - 3,26 (m, 3H), 3,64 (dd, J=10,04, 6,02 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,98 (dd, J=10,04, 8,03 Гц, 1H), 4,12 - 4,44 (m, 1H), 7,05 (d, J=1,51 Гц, 1H), 7,24 - 7,54 (m, 1H), 8,10 (d, J=5,52 Гц, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,84 мин, [M+H] 301,3.

Промежуточное соединение 181: (R)-5-(6,6-диметилморфолин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он

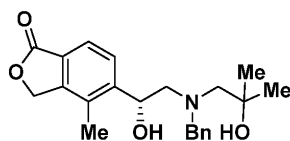


Промежуточное соединение 181А-I: (R)-5-(1-гидрокси-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)этил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он



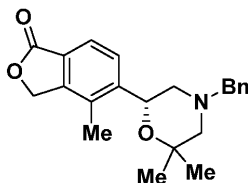
Промежуточное соединение 181А-I получали (1,00 г, 34,70%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 164А-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 1-I (1,00 г, 5,26 ммоль) и 1-амино-2-метилпропан-2-ол (1,00 г, 11,22 ммоль). ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,98 - 1,19 (m, 6H), 2,21 - 2,32 (s, 3H), 2,60 - 2,67 (m, 2H), 2,70 - 2,75 (m, 2H), 4,14 - 4,31 (m, 1H), 4,97 - 5,12 (m, 1H), 5,34 - 5,40 (m, 2H), 5,42 - 5,48 (m, 1H), 7,53-7,80 (m, 2H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,57 мин, [M+H] 280,0.

Промежуточное соединение 181В-I: (R)-5-(2-(бензил(2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-1-гидроксиэтил)-4-метилизбензофуран-1(3H)-он



Промежуточное соединение 181В-I получали (1,30 г, 38,30%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 181А-I (2,00 г, 7,16 ммоль) и бензальдегид (0,91 г, 8,59 ммоль). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,78 мин, [M+1] 370.

Промежуточное соединение 181С-I: (R)-5-(4-бензил-6,6-диметилморфолин-2-ил)-4-метилизбензофуран-1(3H)-он

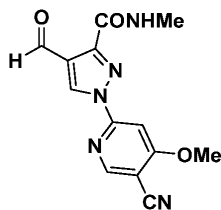


Промежуточное соединение 181С-I получали (0,45 г, 26,90%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 164-I, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 181В-I (1,30 г, 3,52 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,20 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,75 - 1,86 (m, 1H), 1,88 - 2,01 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,56 - 2,70 (m, 1H), 2,75 - 2,97 (m, 1H), 3,43 - 3,66 (m, 2H), 4,97 - 5,15 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,33 - 7,35 (m, 5H), 7,61 - 7,65 (m, 2H). ЖХМС (методика-O): время удерживания 1,67 мин, [M+1] 352,4.

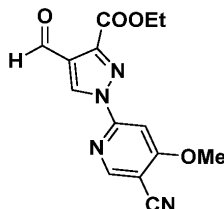
Промежуточное соединение 181-I.

Раствор промежуточного соединения 181В-I (0,40 г, 1,14 ммоль) в смеси MeOH (40 мл) и THF (10 мл) продували азотом в течение 2 мин. 10% Pd/C (0,100 г, 0,09 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч в атмосфере H₂. Полученную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (50 мл) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 181-I (0,350 г, 99,00%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,17 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,50 - 2,57 (m, 2H), 2,68 - 2,71 (m, 1H), 2,95 (dd, J=12,80, 2,26 Гц, 1H), 4,97 (dd, J=10,54, 2,51 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,50 - 7,80 (m, 2H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,81 мин, [M+1] 262,4.

Промежуточное соединение 182: 1-(5-циано-4-метоксипиридин-2-ил)-4-формил-1Н-пиразол-3-карбоксамид

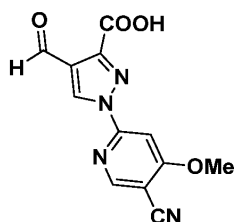


Промежуточное соединение 182А: этил-1-(5-циано-4-метоксипиридин-2-ил)-4-формил-1Н-пиразол-3-карбоксилат



Промежуточное соединение 182А получали (0,50 г, 21,05%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 6, и используя в качестве исходных соединений 6-хлор-4-метоксиникотинитрил (1,00 г, 5,93 ммоль) и этил-4-формил-1Н-пиразол-3-карбоксилат (1,49 г, 8,90 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,35 (d, J=7,60 Гц, 3H), 4,18 (s, 3H), 4,43 (q, J=7,20 Гц, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 10,26 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 1,11 мин, [M+1] 301,4.

Промежуточное соединение 182В: 1-(5-циано-4-метоксипиридин-2-ил)-4-формил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

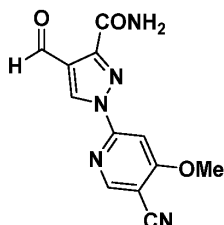


К раствору промежуточного соединения 182А (0,30 г, 0,99 ммоль) в смеси воды (5 мл) и THF (15 мл) добавляли LiOH (0,48 г, 1,99 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли водой (30 мл), подкисляли 1н раствором HCl и экстрагировали добавлением этилацетата (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 182В (0,30 г, 56,30%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,11 (s, 3H), 7,65 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), (1 H способных к обмену протонов не наблюдалось). ЖХМС (методика-L): время удерживания 1,03 мин, [M+1] 273,1.

Промежуточное соединение 182

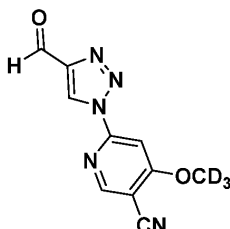
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 182В (0,10 г, 0,37 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NATU (280 мг, 0,74 ммоль), метанамин HCl (0,12 г, 1,84 ммоль) с последующим добавлением ТЕА (0,26 мл, 1,84 ммоль) и полученную реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 182 (0,20 г, 51,50%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,87 мин, [M+1] 286,4. Соединение перенесли непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 183: 1-(5-циано-4-метоксипиридин-2-ил)-4-формил-1Н-пиразол-3-карбоксамид

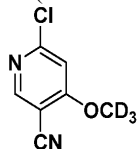


Промежуточное соединение 183 получали (0,30 г, 15,05%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 182, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 182В (0,20 г, 0,74 ммоль) и хлорид аммония (0,39 г, 7,35 ммоль). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,78 мин, [M+1] 272. Соединение перенесли непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 184: 6-(4-формил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-(метокси-d₃)никотинитрил



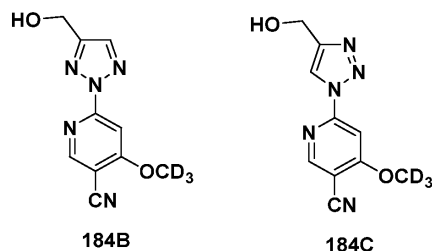
Промежуточное соединение 184А: 6-хлор-4-(метокси-d₃)никотинитрил



К перемешиваемому раствору CD₃OD (0,20 мл, 5,78 ммоль) и NaH (0,116 г, 2,89 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 4,6-дихлорникотинитрил (1,00 г, 5,78 ммоль) в DMA (20 мл) при 0°C. Полученную ре-

акционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 0-100% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 184А (0,25 г, 25,20%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,26 (s, 1H), 8,48 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 1,09 мин, [M+1] 173,1.

Промежуточное соединение 184В: 6-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-4-(метокси-*d*₃)никотинонитрил и промежуточное соединение 184С: 6-(4-(гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-(метокси-*d*₃)никотинонитрил

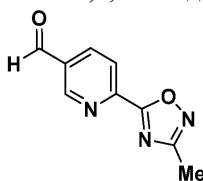


Промежуточное соединение 184В и 184С получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 184А (0,22 г, 1,28 ммоль) и промежуточное соединение 28А (0,25 г, 2,56 ммоль). Первое элюированное соединение обозначенное как промежуточное соединение 184В, получали (0,12 г, 40,00%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 4,68 (s, 2H), 5,50 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,85 (s, 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,70 мин, [M+1] 235,5. Второе элюированное соединение обозначенное как промежуточное соединение 184С, получали (0,06 г, 19,98%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 4,63 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,90 (s, 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,70 мин, [M+1] 235,5.

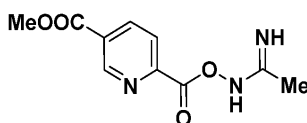
Промежуточное соединение 184.

Промежуточное соединение 184 получали (0,05 г, 99,90%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 184В (0,05 г, 0,21 мм) и перйодинан Десса-Мартина (0,18 г, 0,43 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,01 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 10,15 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 185: 6-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинальдегид

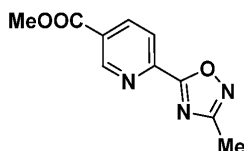


Промежуточное соединение 185А: метил-6-((((1-аминоэтил)амино)окси)карбонил)никотинат



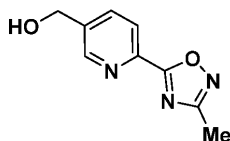
К раствору 5-(метоксикарбонил)пиколиновой кислоты (0,60 г, 3,31 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли оксалилхлорид (0,580 мл, 6,62 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды 1 ч. Реакционную смесь упаривали в условиях пониженного давления. Остаток повторно растворяли в THF (20 мл) и добавляли ТЕА (2,31 мл, 16,56 ммоль) с последующим добавлением (Е)-N'-гидроксиацетимидамида (0,37 г, 4,97 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды 2 ч. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 0-100% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 185А (0,18 г, 22,72%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 1,83 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,47 (br.s, 2H), 8,29 (dd, J=0,80, 8,40 Гц, 1H), 8,42 (dd, J=2,00, 8,00 Гц, 1H), 9,17 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,61 мин, [M+1] 238,1.

Промежуточное соединение 185B: метил-6-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)никотинат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 185 (0,15 г, 0,63 ммоль) в THF (15 мл) добавляли 1 М раствор ТВАФ в THF (1,26 мл, 1,26 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-12 г, 0-40% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 185B (0,14 г, 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,59 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 8,26 (dd, J=0,80, 8,40 Гц, 1H), 8,49 (dd, J=2,00, 8,00 Гц, 1H), 9,38 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,93 мин, [M+1] 220,1.

Промежуточное соединение 185C: (6-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-ил)метанол

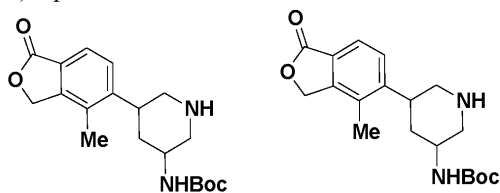


Промежуточное соединение 185C получали (0,10 г, 96,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60B, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 185B (0,12 г, 0,55 ммоль) и NaBH₄ (0,04 г, 1,00 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,44 (s, 3H), 4,65 (d, J=5,60, 2H), 5,54 (d, J=5,60 Гц, 1H), 7,98 (d, J=6,80 Гц, 1H), 8,19 (d, J=8,00 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H). ЖХМС (методика-I) время удерживания 0,74 мин, [M-H] 192,2.

Промежуточное соединение 185.

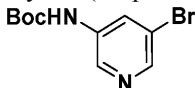
Промежуточное соединение 185 получали (0,10 г, 39,00%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 185C (0,07 г, 0,37 мм) и перйодинан Десса-Мартина (0,31 г, 0,73 ммоль). ЖХМС (методика-L): время удерживания 0,78 мин, [M+1] 190,0. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 186A и 186B: трет-бутил-(5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-3-ил)карбамат



Диастереомер-I (186A) Диастереомер-I (186B)

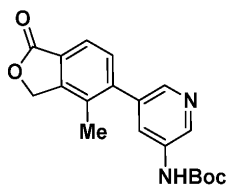
Промежуточное соединение 186C: трет-бутил-(5-бромпиридин-3-ил)карбамат



К перемешиваемому раствору HCl соли 5-бромникотиновой кислоты (4,00 г, 19,80 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли ТЕА (13,80 мл, 99 ммоль) с последующим добавлением дифенилфосфорилазида (6,54 г, 23,76 ммоль) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Полученную смесь нагревали при 100°C после добавления трет-бутанола (25 мл), в течение 18 ч. Полученную реакционную смесь упаривали в вакууме, разбавляли 10% раствором NaHCO₃ и экстрагировали добавлением этилацетата (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 40-80% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 186C (4,00 г, 74,00%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,49 (s, 9H), 8,17 (s, 1H), 8,29 (d, J=1,60 Гц, 1H), 8,56 (d, J=1,60 Гц, 1H), 9,82 (s, 1H). ЖХМС (методика-L): время удерживания 1,32 мин, [M+2] 274,7.

Промежуточное соединение 186D: трет-бутил-(5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-

ил)пиридин-3-ил)карбамат

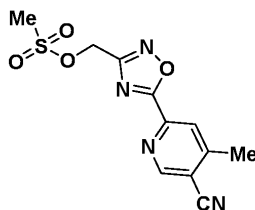


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 186С (4,00 г, 14,65 ммоль) в смеси диоксиана (100 мл) и воды (10 мл) добавляли промежуточное соединение 2В (4,82 г, 17,57 ммоль) и Cs_2CO_3 (9,54 г, 29,3 ммоль). Полученную реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин и добавляли $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,86 г, 0,73 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Полученную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 0-40% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 186D (5,00 г, 94,00%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,49 (s, 9H), 2,22 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 7,47 (d, $J=7,60$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=7,60$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=2,00$ Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), (1 H способных к обмену протонов не наблюдалось). ЖХМС (методика-О): время удерживания 1,12 мин, $[\text{M}+1]$ 341,5.

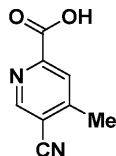
Промежуточное соединение 186А и 186В.

Промежуточное соединение 186 получали в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 118А, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 186D (5,00 г, 14,69 ммоль). Два диастереомера разделяли методом СФХ [Chiralpak ADH (250×4,6 мм) 5 микрон; 0,2% NH_4OH в MeOH, поток: 1,2 мл/мин, температура: 27°C , УФ: 210 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 4,08 мин), обозначенное как промежуточное соединение 186А: Dia-I, получали (0,15 г, 2,96%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,38 (s, 9H), 1,45 - 1,50 (m, 1H), 1,81 - 1,96 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,40 - 2,45 (m, 2H), 2,78 - 2,89 (m, 1H), 2,94 - 3,11 (m, 2H), 3,36 - 3,50 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,73 - 6,75 (m, 1H), 7,38 (d, $J=8,30$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,30$ Гц, 1H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,84 мин, $[\text{M}+1]$ 347,6. Второе элюированное соединение (время удерживания 7,99 мин), обозначенное как промежуточное соединение 186В: Dia-II, получали (0,12 г, 2,37%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,38 (s, 9H), 1,45 - 1,50 (m, 1H), 1,81 - 1,96 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,40 - 2,45 (m, 2H), 2,78 - 2,89 (m, 1H), 2,94 - 3,11 (m, 2H), 3,36 - 3,50 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,73-6,75 (m, 1H), 7,38 (d, $J=8,30$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,30$ Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,86 мин, $[\text{M}+1]$ 347,6.

Промежуточное соединение 187: (5-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилметансульфонат

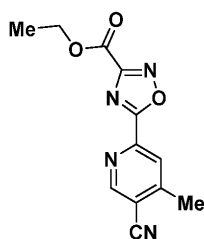


Промежуточное соединение 187А: 5-циано-4-метилпиридина кислота



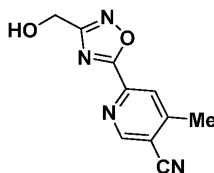
Промежуточное соединение 187А получали (0,70 г, 76,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 182В, и используя в качестве исходных соединений метил-5-циано-4-метилпиридинат (1,00 г, 5,68 ммоль) и LiOH (0,27 г, 11,35 ммоль). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,56 (s, 3H), 8,07 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), (1 H способных к обмену протонов не наблюдалось). ЖХМС: (методика-I) время удерживания: 0,41 мин, $[\text{M}+1]$: 163,3.

Промежуточное соединение 187В: этил-5-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 187А (0,70 г, 4,32 ммоль) в EtOAc (25 мл) добавляли TEA (2,41 мл, 17,27 ммоль), этил-(Z)-2-амино-2-(гидроксиимино)ацетат (0,07 г, 5,18 ммоль) с последующим добавлением 1-пропанфосфонового ангидрида (5,49 г, 8,63 ммоль) при 0°C и полученную реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 18 ч. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 35% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 187В (0,50 г, 44,90%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,51 (t, J=7,03 Гц, 3H), 2,66 - 2,77 (s, 3H), 4,59 (q, J=7,36 Гц, 2H), 8,39 (s, 1H), 9,00 (s, 1H). ЖХМС (методика-I) время удерживания 1,39 мин, [M+H] 259,3.

Промежуточное соединение 187С: 6-(3-(гидроксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-метилникотинитрил

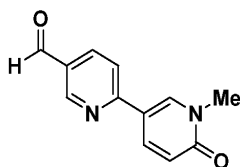


Промежуточное соединение 187С получали (0,25 г, 42,70%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 187В (0,70 г, 2,71 ммоль) и NaBH₄ (0,20 г, 5,42 ммоль). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,62 (s, 3H), 4,67 (d, J=4,60 Гц, 2H), 5,83 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,09 (s, 1H). ЖХМС (методика-I) время удерживания 0,74 мин, [M-H] 217,0.

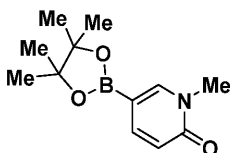
Промежуточное соединение 187.

Промежуточное соединение 187 получали (0,15 г, 6,61%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 59, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 187С (0,25 г, 1,16 ммоль) и мезилхлорид (0,09 мл, 1,16 ммоль). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,37 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,76 (d, J=4,80 Гц, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,08 мин, [M+1] 295,2.

Промежуточное соединение 188: 1'-метил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[2,3'-бипиридин]-5-карбальдегид



Промежуточное соединение 188А: 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он



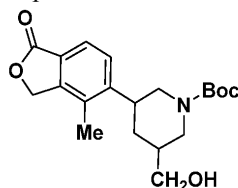
Промежуточное соединение 188А получали (0,75 г, 60,00%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2В, и используя в качестве исходного соединения 5-бром-1-метилпиридин-2(1H)-он (0,10 г, 0,53 ммоль). ЖХМС (методика-Н): время удерживания 1,08 мин, [M+1] 252,2. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 188.

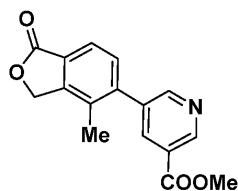
Промежуточное соединение 188 получали (0,25 г, 24,27%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2С, и используя в

качестве исходных соединений промежуточное соединение 188А (0,61 г, 3,27 ммоль) и 6-бромникотинальдегид. ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,55 мин, [M+1] 215. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 189-I, II, III и IV: трет-бутил-3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат

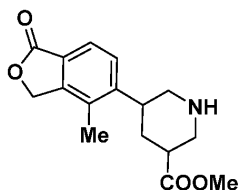


Промежуточное соединение 189А: метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)никотинат



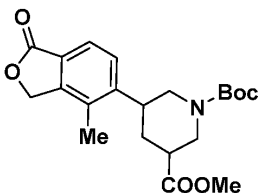
Промежуточное соединение 189А получали (1,30 г, 63,00%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 2С, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 2В (2,00 г, 7,30 ммоль) и метил-5-бромникотинат (1,50 г, 6,90 ммоль). ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,25 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 7,43 (d, J=7,60 Гц, 1H), 7,86 (d, J=7,60 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,29 (s, 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,68 мин, [M+1] 284,1.

Промежуточное соединение 189В: метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-3-карбоксилат



Промежуточное соединение 189В получали (1,30 г, 98,00%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 118А, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 189А (1,30 г, 4,59 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,97 - 2,06 (m, 1H), 2,08 - 2,16 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,68 - 2,73 (m, 1H), 2,75 - 2,81 (m, 1H), 2,83 - 2,92 (m, 1H), 2,97 - 3,08 (m, 1H), 3,11 - 3,23 (m, 1H), 3,28 - 3,35 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,52 (d, J=8,00 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,00 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,65 мин, [M+1] 290,1.

Промежуточное соединение 189С: 1-(трет-бутил) 3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилат



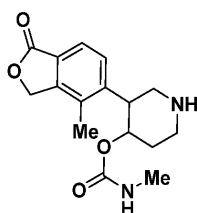
Промежуточное соединение 189С получали (1,00 г, 70,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 154А-I, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 189В (1,30 г, 4,50 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,42 (s, 9 H), 1,97 - 2,06 (m, 1H), 2,08 - 2,16 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,68 - 2,73 (m, 1H), 2,75 - 2,81 (m, 1H), 2,83 - 2,92 (m, 1H), 2,97 - 3,08 (m, 1H), 3,11 - 3,23 (m, 1H), 3,28 - 3,35 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,52 (d, J=8,00 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,00 Гц, 1H), ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,28 мин, [M+H] 390,3.

Промежуточное соединение 189-I, II, III и IV.

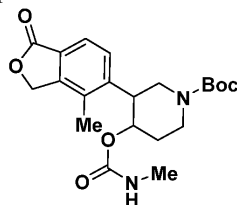
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 189С (2,00 г, 5,14 ммоль) в THF (20 мл) добавляли 2М раствор LiBH₄ в THF (12,84 мл, 25,70 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 18 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли 10% раствором NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×100 мл). Объединенные

органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Рацемат разделяли на отдельные энантиомеры методом СФХ [Chiralpak ADH (250×4,6 мм) 5 микрон; 0,2% NH₄OH в MeOH, поток: 1,2 мл/мин, температура: 27°C, УФ: 210 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 6,12 мин), обозначенное как промежуточное соединение 189-I, получали (0,12 г, 6,50%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,42 (s, 9 H), 1,70 - 1,79 (m, 1H), 1,77 (br. s., 1H), 1,80 (br. s., 1H), 2,29 (s, 3H) 2,64 - 2,78 (m, 1H), 2,98 (br. s., 1H), 3,39 - 3,47 (m, 3H), 4,00 (br. s., 1H), 4,20 (br. s., 1H), 4,70 (br. s., 1H), 5,29 - 5,51 (m, 2 H), 7,48 (d, J=8,30 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,30 Гц, 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 1,04 мин, [M+1] 362,4. Второе элюированное соединение (время удерживания 6,37 мин), обозначенное как промежуточное соединение 189-II, получали (0,04 г, 2,16%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,42 (s, 9 H), 1,70 - 1,79 (m, 1H), 1,80-1,86 (m., 2H), 2,32 (s, 3H) 2,64 - 2,78 (m, 1H), 2,96 - 2,99 (m., 1H), 3,39 - 3,47 (m, 3H), 3,82-3,90 (m., 1H), 3,94 - 4,16 (m., 1H), 4,63 (br. s., 1H), 5,40 - 5,44 (m, 2H), 7,48 (d, J=8,30 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,30 Гц, 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 1,07 мин, [M+1] 362,4. Третье элюированное соединение (время удерживания 7,77 мин), обозначенное как промежуточное соединение 189-III, получали (0,08 г, 4,33%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,42 (s, 9 H), 1,77-1,92 (m., 3H), 2,29 (s, 3H) 2,64 - 2,78 (m, 1H), 3,05 - 3,20 (m, 2H), 3,42- 3,52 (m, 2H), 3,80 - 4,00 (m, 2H), 4,55 (br. s., 1H), 5,4 (s, 2H), 7,50 (d, J=8,30 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,30 Гц, 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 1,04 мин, [M+1] 362,4. Четвертое элюированное соединение (время удерживания 8,38 мин), обозначенное как промежуточное соединение 189-IV, получали (0,03 г, 1,62%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,42 (s, 9 H), 1,77 -1,92 (m, 3H), 2,29 (s, 3H) 2,64 - 2,78 (m, 1H), 3,05 - 3,20 (m, 2H), 3,42 - 3,52 (m, 2H), 3,80 -4,00 (m., 2H), 4,55 (br. s., 1H), 5,4 (s, 2H), 7,50 (d, J=8,30 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,30 Гц, 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 1,07 мин, [M+1] 362,4.

Промежуточное соединение 190: 3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-4-илметилкарбамат



Промежуточное соединение 190А: трет-бутил-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-4-((метилкарбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

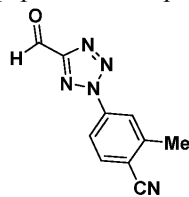


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 52А (0,30 г, 0,86 ммоль) в THF (25 мл) добавляли NaH (41,6 мг, 1,73 ммоль) с последующим добавлением CDI (0,21 г, 1,30 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. К полученной реакционной смеси добавляли метиламингидрохлорид (0,23 г, 3,46 ммоль) и перемешивание при температуре окружающей среды продолжали в течение 18 ч. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 0-80% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 190А (0,15 г, 43,00%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,42 (s, 9 H), 2,04 - 2,13 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,77 - 3,17 (m, 3H), 3,69 - 3,95 (m, 1H), 3,98 - 4,19 (m, 2H), 5,07 - 5,30 (m, 1H), 5,40 (d, J=5,02 Гц, 2H), 6,57 - 6,90 (m, 1H), 7,54 (d, J=8,53 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,53 Гц, 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 1,16 мин, [M-56] 349,5.

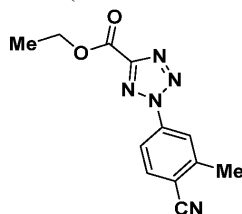
Промежуточное соединение 190.

Промежуточное соединение 190 получали (0,80 г, 0,55 ммоль) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 38-I, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 190А (0,15 г, 0,37 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,04 - 2,13 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,77 - 3,17 (m, 3H), 3,69 - 3,95 (m, 1H), 3,98 - 4,19 (m, 2H), 5,07 - 5,30 (m, 1H), 5,40 (d, J=5,02 Гц, 2H), 6,57 - 6,90 (m, 1H), 7,54 (d, J=8,53 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,53 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,44 мин, [M+1] 305,5.

Промежуточное соединение 191: 4-(5-формил-2Н-тетразол-2-ил)-2-метилбензонитрил

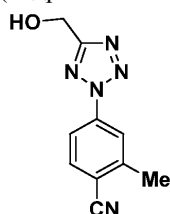


Промежуточное соединение 191А: этил-2-(4-циано-3-метилфенил)-2Н-тетразол-5-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 4-амино-2-метилбензонитрила (1,00 г, 7,57 ммоль) в смеси EtOH (10 мл) и воды (10 мл) при 0°C, добавляли конц. HCl (4,60 мл, 151 ммоль) и нитрит натрия (1,04 г, 15,13 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C. в другую круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли EtOH (20 мл), бензолсульфоногидразид (1,30 г, 7,57 ммоль) с последующим добавлением этил-2-оксоацетата (1,545 г, 15,13 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Полученную смесь упаривали в условиях пониженного давления с получением (этил-(Е)-2-(2-(фенилсульфонил)гидразо)ацетата, который растворяли в пиридине (12,24 мл, 15 ммоль) и добавляли в полученную смесь, содержащую первый реакционный набор (диазотизация). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Полученную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 35 - 55% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 191А (0,15 г, 7,71%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,48 (t, J=7,20 Гц, 3H), 2,71 (s, 3H), 4,55 (q, J=6,90 Гц, 2H), 8,0 (d, J=8,40 Гц, 1H), 8,22 (m, 1H) 8,33 (s, 1H). ЖХМС (методика-I) время удерживания 1,60 мин, [M+H] 258,1.

Промежуточное соединение 191В: 4-(5-(гидроксиметил)-2Н-тетразол-2-ил)-2-метилбензонитрил

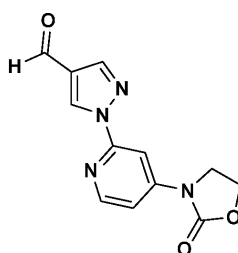


Промежуточное соединение 191В получали (0,12 г, 83,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60В, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 191А (0,15 г, 0,58 ммоль). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,50 (s, 3H), 4,81 (d, J=6,00 Гц, 2H), 5,81 (t, J=6,00 Гц, 1H), 8,09 (s, 2H) 8,25 (s, 1H). ЖХМС (методика-I) время удерживания 0,97 мин, [M+H] 216,4.

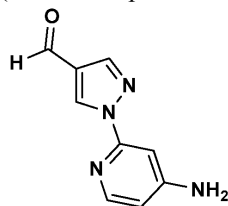
Промежуточное соединение 191.

Промежуточное соединение 191 получали (0,08 г, 67,30%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходного соединения промежуточное соединение 191В (0,12 г, 0,56 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (0,35 г, 0,84 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,66 (s, 3H), 8,11 -8,16 (m, 1H), 8,18 (d, J=2,51 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 10,27 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,87 мин, [M-H] 212,0.

Промежуточное соединение 192: 1-(4-(2-оксооксазолидин-3-ил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

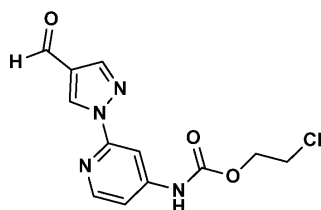


Промежуточное соединение 192А: 1-(4-аминопиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид



Промежуточное соединение 192А получали (0,40 г, 26,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения б, и используя в качестве исходных соединений 1Н-пиразол-4-карбальдегид (0,80 г, 8,33 ммоль) и 2-бромпиридин-4-амин (1,44 г, 8,33 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,49 - 6,53 (m, 3H), 7,12 (d, J=2,01 Гц, 1H), 7,93 (d, J=5,52 Гц, 1H), 8,21 (d, J=1,00 Гц, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,93 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,73 мин, [M+H] 189,1.

Промежуточное соединение 192В: 2-хлорэтил (2-(4-формил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)карбамат

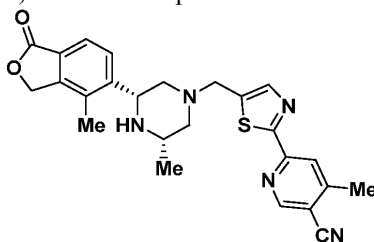


Промежуточное соединение 192В получали (0,20 г, 43,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 76А, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 192А (0,30 г, 1,60 ммоль) и 2-хлорэтилхлорформат (0,27 г, 1,91 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,89 - 3,93 (m, 2H), 4,41 - 4,45 (m, 2H), 7,47 (dd, J=5,52, 2,01 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,01 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,02 Гц, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 10,66 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,92 мин, [M+H] 295.

Промежуточное соединение 192.

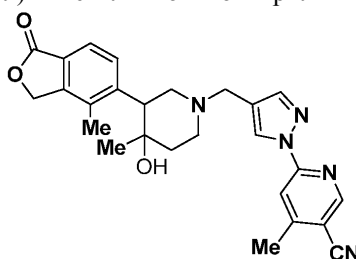
Промежуточное соединение 192 получали (0,10 г, 56,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 76В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 192В (0,15 г, 0,51 ммоль) и NaN (0,02 г, 1,018 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,16 (dd, J=8,93, 6,97 Гц, 2H), 4,50 - 4,55 (m, 2H), 7,52 (dd, J=5,75, 2,08 Гц, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,47 (d, J=5,87 Гц, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,97 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,20 мин, [M+H] 259,1.

Пример 113-I: 4,4-метил-6-(5-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)никотинитрил.



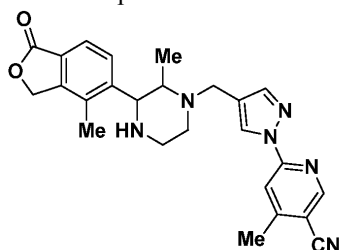
Соединение согласно примеру 113-I получали (0,02 г, 32,30%) в виде белого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 23В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 55-I (0,20 г, 0,47 ммоль) и промежуточное соединение 53 (0,26 г, 0,98 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,20 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,60 (br. s, 2H), 2,84 (br. s., 2 H), 2,98 (br. s., 1H), 3,71 - 3,96 (m, 2 H), 4,16 (br. s., 1H), 5,37 (br. s., 2 H), 7,65 (m, J=8,00 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,00 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-S): время удерживания 1,69 мин, [M+H] 460,2, чистота: 100%. (методика-R): время удерживания 1,25 мин, [M+H] 460,2, чистота: 96,09%.

Пример 114-I: 6-(4-((4-гидрокси-4-метил-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил



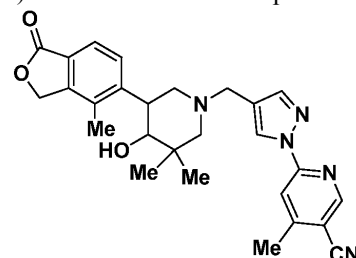
Соединение согласно примеру 114-I получали с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 1-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 72 (0,02 г, 0,919 ммоль) и промежуточное соединение 6 (0,02 г, 0,707 ммоль). Рацемат разделяли на отдельные энантиомеры методом СФХ [Luxcellulose-2 (250×21,5 мм) 5 микрон; 0,1% DEA в IPA+ACN (10:90), поток: 1,0 г/мин. Температура: 30°C, УФ: 235 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 7,34 мин), обозначенное как соединение согласно примеру 114-I, получали (0,01 г, 3,86%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,93 (s, 3H), 1,62 (d, J=13,2 Гц, 1H), 1,79 (td, J=12,80, 4,3 Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,46 -2,39 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 4H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 2,71 (d, J=10,80 Гц, 1H), 3,12 (dd, J=11,20, 3,4 Гц, 1H), 3,58 - 3,50 (m, 2H), 4,34 (br. s., 1H), 5,45 - 5,23 (m, 2H), 7,58 (d, J=7,80 Гц, 1H), 7,88 - 7,75 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,83 (s, 1H). ВЭЖХ/ЖХМС (методика-R): время удерживания 1,14 мин, [M+H] 458,2, чистота: 100%. (методика-S): время удерживания 1,46 мин, [M+H] 458,2, чистота: 100%. Хиральная чистота (методика-XXVIII): время удерживания 7,34 мин, 100% э.и.

Пример 115-I: 4-метил-6-(4-((2-метил-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинонитрил



Соединение согласно примеру 115-I получали (0,01 г, 5,86%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 1-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 71-I (0,15 г, 0,61 ммоль) и промежуточное соединение 6 (0,10 г, 0,47 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,67 (d, J=6,10 Гц, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,66 (d, J=10,80 Гц, 1H), 3,08 - 2,86 (m, 3H), 3,17 (d, J=5,10 Гц, 1H), 3,61 (br. s., 2H), 4,31 (br. s., 1H), 5,35 (s, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-R): retention 1,04 мин, [M+H] 443,2, чистота: 98,77%. (методика-S): время удерживания 1,46 мин, [M+H] 443,2, чистота: 98,63%. Хиральная чистота (методика-V): время удерживания 7,99 мин, 97,93% э.и.

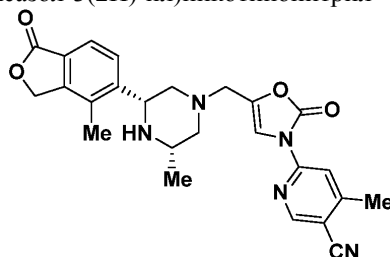
Пример 116-I: 6-(4-((4-гидрокси-3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил



Соединение согласно примеру 116-I получали (0,01 г, 15,60%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой соединения согласно примеру 1-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 73-I (0,02 г, 0,92 ммоль) и промежуточное соединение 6 (0,03 г, 0,14 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,90 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,24 (s, 1H), 2,03 (t, J=11,10 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 4H), 2,78 (d, J=10,30 Гц, 1H), 3,29 (d, J=4,20 Гц, 1H), 3,54 - 3,38 (m, 3H), 4,42 (d, J=6,10 Гц, 1H), 5,44 - 5,29 (m, 2H), 7,53 (d, J=8,30 Гц, 1H), 7,63 (d, J=7,80 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,84 (s, 1H). ВЭЖХ/ЖХМС (методика-R): время удерживания 1,12 мин, [M+H] 472,3, чистота: 96,20%. (методика-S): время удерживания 1,82 мин, [M+H] 472,3, чистота: 94,72%. Хиральная чистота

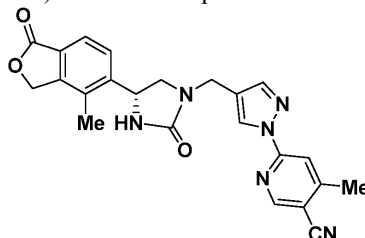
(методика-V): время удерживания 4,17 мин, 100% э.и.

Пример 117-I: 4-метил-6-(5-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксооксазол-3(2H)-ил)никотинонитрил



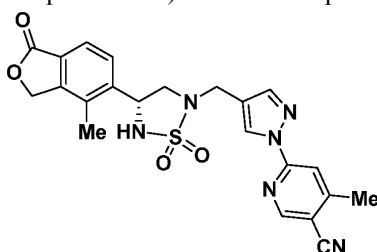
Соединение согласно примеру 117-I получали (0,02 г, 21,10%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 15C, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 75 (0,07 г, 0,204 ммоль) и 6-бром-4-метилникотинонитрил (0,05 г, 0,245 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,04 (d, J=6,10 Гц, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,95 - 1,74 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 3H), 2,83 (d, J=10,3 Гц, 2H), 2,96 (br. s., 1H), 3,48 (s, 2H), 4,16 (d, J=9,00 Гц, 1H), 5,46 - 5,30 (m, 2H), 7,66 (d, J=7,80 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,81 (d, J=7,80 Гц, 1H), 8,24 - 8,15 (m, 1H), 8,84 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-R): время удерживания 0,93 мин, [M+H] 460,2, чистота: 97,01%. (методика-S): время удерживания 1,42 мин, [M+H] 460,2, чистота: 95,11%.

Пример 118-I: (R)-4-метил-6-(4-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 131-I (0,05 г, 0,12 ммоль) в THF (10 мл) добавляли TEA (0,03 мл, 0,25 ммоль) с последующим добавлением CDI (0,03 г, 0,18 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом ВЭЖХ [XBridge C18 (19×150 мм) 5 микрон; растворитель А: 0,1% TFA; растворитель В: ацетонитрил; градиент: 10-40% В в течение 25 мин, поток: 15 мл/мин, время удерживания 13,72 мин, УФ: 240 нм] с получением соединения согласно примеру 118-I (0,012 г, 20,41%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,23 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,93 (dd, J=8,93, 6,48 Гц, 1H), 3,87 (t, J=8,93 Гц, 1H), 4,13 - 4,34 (m, 2H), 5,06 (t, J=7,09 Гц, 1H), 5,31 - 5,45 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,07 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,07 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,83 (s, 1H). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-S): время удерживания 1,60 мин, [M+H] 429,1, чистота: 96,70%. (методика-R): время удерживания 1,61 мин, [M+H] 429,1, чистота: 97,92%. Хиральная чистота (методика-XVIII): время удерживания 13,72 мин, 95,00% э.и.

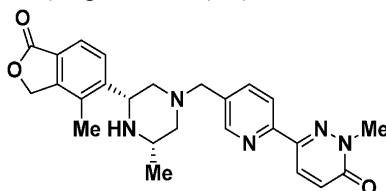
Пример 119-I: (R)-4-метил-6-(4-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-1,1-диоксидо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 131-I (0,06 г, 0,15 ммоль) в пиридин (0,50 мл) добавляли сульфамид (0,30 г, 0,30 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 125°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом ВЭЖХ [Sunfire OBD-C18 (30×250 мм) 5 микрон; растворитель А: 10 mM ацетат аммония; растворитель В: ацетонитрил; градиент: 20-50% В в течение 12 мин, поток: 25 мл/мин, время удерживания 17,55 мин, УФ: 240 нм] с получением соедине-

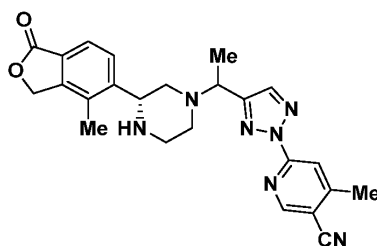
ния согласно примеру 119-I (0,02 г, 24,55%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,25 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,94 (dd, $J=9,90, 7,70$ Гц, 1H), 3,92 - 4,08 (m, 2H), 4,20 (d, $J=14,43$ Гц, 1H), 5,11 (q, $J=7,42$ Гц, 1H), 5,30 - 5,43 (m, 2H), 7,65 - 7,78 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,14 (d, $J=7,09$ Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), ЖХМС/ВЭЖХ (методика-S): время удерживания 1,42 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 465,1, чистота: 100%. (методика-R): время удерживания 1,41 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 465,1, чистота: 100%. $[\text{M}+\text{H}]$ 465,1, Хиральная чистота (методика-XVIII): время удерживания 17,55 мин, 97,25% э.и.

Пример 120-I: 2-метил-6-(5-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пиридазин-3(2H)-он



Соединение согласно примеру 120-I получали (0,02 г, 11,00%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 23B, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 96-I (0,15 г, 0,36 ммоль) и промежуточное соединение 102 (0,01 г, 0,36 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,02 (d, $J=5,90$ Гц, 3H), 1,68 - 1,82 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,76 (t, $J=10,00$ Гц, 2H), 2,99 (br. s., 1H), 3,52 - 3,65 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,17 (d, $J=9,00$ Гц, 1H), 5,27 - 5,46 (m, 2H), 7,07 (d, $J=9,80$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,10$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=8,10$ Гц, 1H), 7,89 (dd, $J=8,20$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,07 (d, $J=8,30$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J=9,80$ Гц, 1H), 8,57 (br. s., 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-S): время удерживания 1,17 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 446,2, чистота: 100%. (методика-R): время удерживания 0,60 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 446,2, чистота: 99,60%. Хиральная чистота (методика-XI): время удерживания 12,50 мин, 100% э.и.

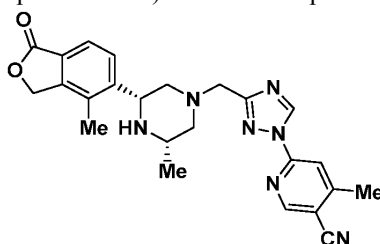
Пример 121-I: 4-метил-6-(4-(1-((R)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил (Dia-I:Ena-I) и пример 121-I: 4-метил-6-(4-(1-((R)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил (Dia-II:Ena-I),



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 101 (0,100 г, 0,325 ммоль) в ACN (6 мл) добавляли промежуточное соединение 2-I (0,08 г, 0,36 ммоль) с последующим добавлением K_2CO_3 (0,09 г, 0,65 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Полученную смесь разбавляли ACN (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат упаривали в условиях пониженного давления и остаток очищали методом ВЭЖХ [Sunfire OBD (250×30 мм) 5 микрон; растворитель А: 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: ацетонитрил, градиент: 30-100% В в течение 15,5 мин, время удерживания 12,07, УФ: 254 нм] с получением рацемата, который разделяли на два отдельных энантиомера методом сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) [Chiralpak OJ-H (250×21 мм) 5 микрон; 0,2% NH_4OH в $\text{MeOH}+\text{ACN}$ (1:1), поток: 70,0 мл/мин. Температура: 30°C, УФ: 290 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 5,9 мин), обозначенное как соединение согласно примеру 121-I, получали (0,02 г, 12,20%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,43 (d, $J=7,00$ Гц, 3H), 1,87 (t, $J=10,30$ Гц, 1H), 2,12 - 2,20 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,75 (d, $J=11,00$ Гц, 1H), 2,83 - 2,92 (m, 2H), 2,99 (br. s., 1H), 4,07 (d, $J=7,00$ Гц, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,61 (d, $J=8,00$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=8,00$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ВЭЖХ (методика-P): время удерживания 7,92 мин, чистота: 97,9%. (методика-Q): время удерживания 6,98 мин, чистота: 98,0%. ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,73 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 444,2. Хиральная чистота (методика-XX): время удерживания 4,79 мин, 99,5% э.и. Второе элюированное соединение (время удерживания 7,70 мин), обозначенное как соединение согласно примеру 121-II, получали (0,02 г, 12,90%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,43 (d, $J=7,00$ Гц, 3H), 1,87 (t, $J=10,30$ Гц, 1H), 2,12 - 2,20 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,75 (d, $J=11,00$ Гц, 1H), 2,83 - 2,92 (m, 2H), 2,99 (br. s., 1H), 4,07 (d, $J=7,00$ Гц, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,61 (d, $J=8,00$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=8,00$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ВЭЖХ (методика-P): время удерживания 7,83 мин, чистота: 98,20%. (методика-Q): время удерживания 7,02 мин, чистота: 98,8%. ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,84 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 444,2.

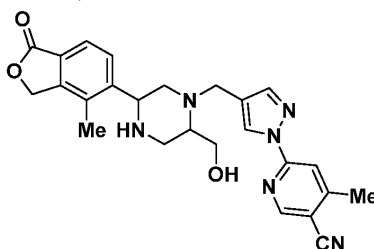
Хиральная чистота (методика-XX): время удерживания 6,34 мин, 98,60% э.и.

Пример 122-I: 4-метил-6-(3-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)никотинитрил



Соединение согласно примеру 122-I получали (0,02 г, 28,40%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 20, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 97 (0,03 г, 0,09 ммоль) и 6-бром-4-метилникотинитрил (0,02 г, 0,110 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,21 - 1,35 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,59 - 2,70 (m, 4H), 3,14 - 3,26 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,78 (br. s., 1H), 5,38 - 5,56 (m, 2H), 7,80 (d, $J=7,80$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=7,80$ Гц, 1H), 7,93 - 8,00 (m, 1H), 8,92 - 8,99 (m, 1H), 9,59 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-S): время удерживания 1,86 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 444,2, чистота: 96,60%. (методика-R): время удерживания 1,19 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 444,2, чистота: 93,30%. Хиральная чистота (методика-VIII): время удерживания 4,64 мин, 100% э.и.

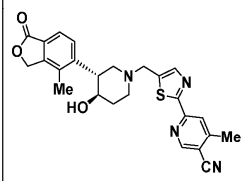
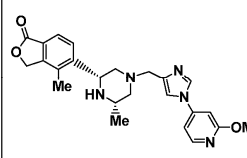
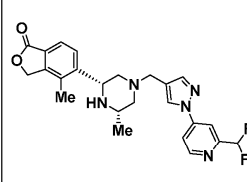
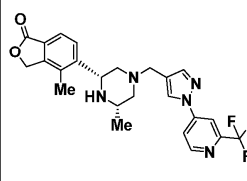
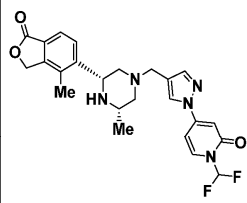
Пример 123-I: 6-(4-((2-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (Dia-I:Ena-I) и пример 123-II: 6-(4-((2-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (Dia-I:Ena-II)

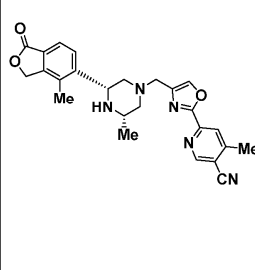
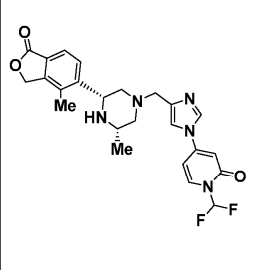
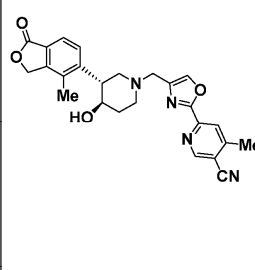
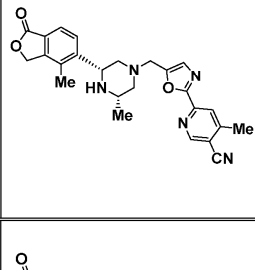
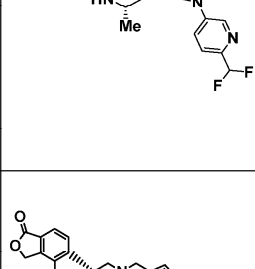
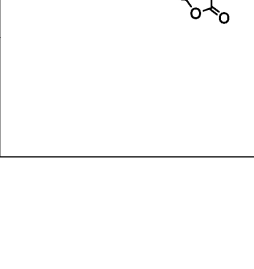


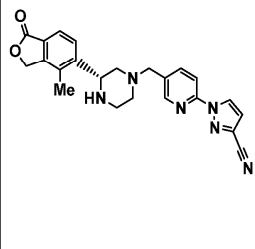
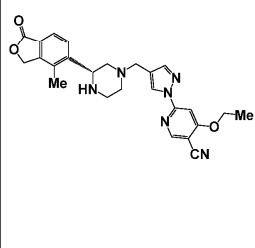
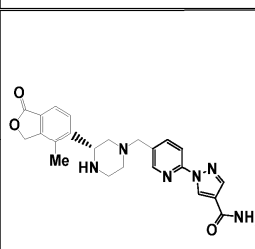
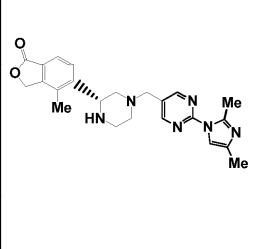
К раствору 103 (Диастереомер I) (0,06 г, 0,23 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли промежуточное соединение 104 (0,08 г, 0,34 ммоль) с последующим добавлением K_2CO_3 (0,13 г, 0,91 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 12 ч.

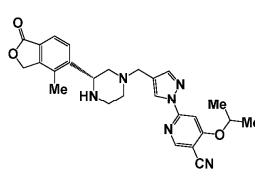
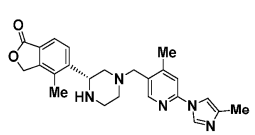
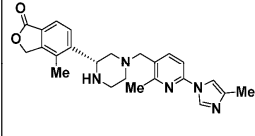
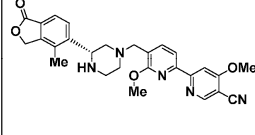
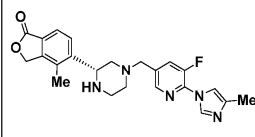
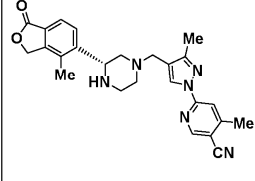
Полученную смесь разбавляли ACN (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат упаривали в условиях пониженного давления и остаток очищали методом ВЭЖХ [Intersil ODS (250×20 мм) 5 микрон; растворитель А: 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: ацетонитрил, градиент: 20-100% В в течение 16 минут, время удерживания: 11,8, УФ: 220] с получением рацемической смеси, которую разделяли на два отдельных энантиомера методом сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) [Lux amylose-2 (250×21 мм) 5 микрон; 0,2% NH_4OH в MeOH +ацетонитрил (1:1), поток: 70,0 мл/мин. Температура: 30°C , УФ: 240 нм]. Первое элюированное соединение (время удерживания 6,38), обозначенное как соединение согласно примеру 123-I, получали (0,005 г, 4,60%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,84 - 1,90 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,58 (s, 4H), 2,60 - 2,62 (m, 1H), 2,75 (dd, $J=10,79$, 2,26 Гц, 1H), 3,13 (dd, $J=11,55$, 3,01 Гц, 1H), 3,44 - 3,49 (m, 1H), 3,68 - 3,73 (m, 1H), 3,78 - 3,83 (m, 1H), 3,87 (d, $J=15,06$ Гц, 1H), 4,01 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 4,70 (t, $J=5,27$ Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,70 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ВЭЖХ (методика-P): время удерживания 9,77 мин, чистота: 98,80%. (методика-Q): время удерживания 7,95 мин, чистота: 97,0%. ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,55 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 459,2. Хиральная чистота (методика-XIII) время удерживания 7,20 мин, 100% э.и. Второе элюированное соединение (время удерживания 9,20 мин), обозначенное как соединение согласно примеру 123-II, получали (0,005 г, 4,60%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,84 - 1,90 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,58 (s, 4H), 2,60 - 2,62 (m, 1H), 2,75 (dd, $J=10,79$, 2,26 Гц, 1H), 3,13 (dd, $J=11,55$, 3,01 Гц, 1H), 3,44 - 3,49 (m, 1H), 3,68 - 3,73 (m, 1H), 3,78 - 3,83 (m, 1H), 3,87 (d, $J=15,06$ Гц, 1H), 4,01 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 4,70 (t, $J=5,27$ Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,70 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ВЭЖХ (методика-P): время удерживания 9,96 мин, чистота: 99,30%. (методика-Q): время удерживания 8,13 мин, чистота: 98,70%. ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,55 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 459,2. Хиральная чистота (методика-XIII) время удерживания 10,25 мин, 100% э.и.

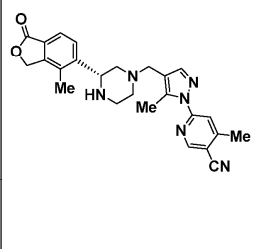
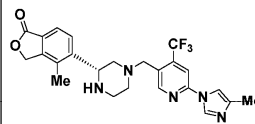
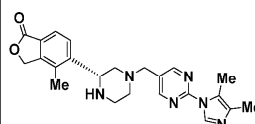
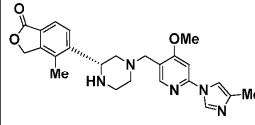
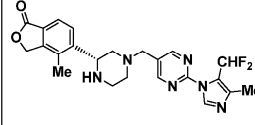
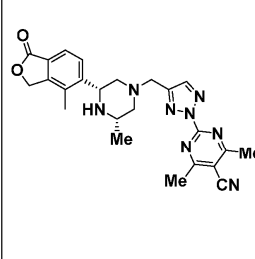
Соединения согласно примерам, указанным в табл. 3, синтезировали в соответствии с методиками для соединений согласно примерам 1-I - 24-I, 81-I - 84-I и 113-I - 123-I

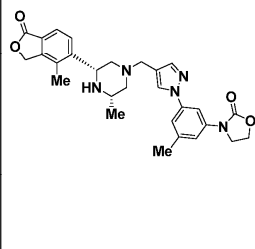
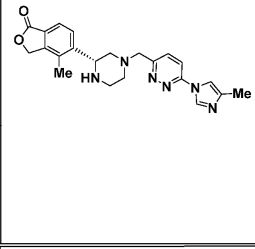
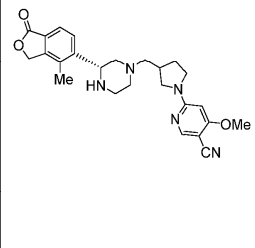
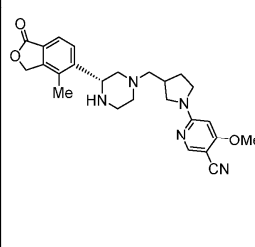
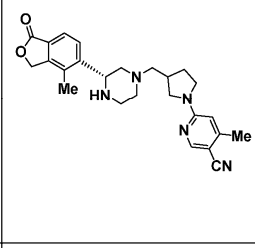
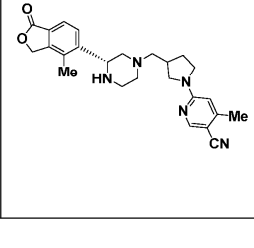
Пример	Структура	Наименование	ЖХМС (M+N) ⁺	ВЭЖХ/ЖХ МС Методика: RT (мин.), чистота	ЯМР
125-I		6-(5-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)-4-метилникотинитрил.	461,2	S: 1,52, 93,70% R: 1,03, 94,16%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,60 (br. s., 1 H), 1,92 (br. s., 1 H), 2,15 (t, <i>J</i> = 11,0 Гц, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,32 (d, <i>J</i> = 14,20 Гц, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,76 (d, <i>J</i> = 9,40 Гц, 1 H), 2,97 (d, <i>J</i> = 11,80 Гц, 1 H), 3,08 (t, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1 H), 3,76 (br. s., 1 H), 3,80 - 3,96 (m, 2 H), 4,62 (d, <i>J</i> = 5,60 Гц, 1 H), 5,26 - 5,47 (m, 2 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H).
126-I		5-(((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	434,2	S: 1,20, 98,20% R: 0,78, 99,82% V: 5,73, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 3 H), 1,78 (br. s., 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,84 (br. s., 2 H), 2,97 (br. s., 1 H), 3,47 (br. s., 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,18 (br. s., 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,19 (d, <i>J</i> = 1,70 Гц, 1 H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 2,00, 6,00 Гц, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,60 Гц, 1 H), 7,73 - 7,88 (m, 2 H), 8,23 (d, <i>J</i> = 5,60 Гц, 1 H), 8,45 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
127-I		5-(((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	454,2	S: 1,29, 96,29% R: 0,72, 97,83%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 6,00 Гц, 3 H), 1,64 - 1,81 (m, 2 H), 2,15 - 2,32 (m, 3 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 11,20 Гц, 2 H), 2,98 (br. s., 1 H), 3,49 (s, 2 H), 4,17 (d, <i>J</i> = 9,30 Гц, 1 H), 5,28 - 5,47 (m, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1 H), 7,72 - 7,88 (m, 2 H), 8,01 (d, <i>J</i> = 5,00 Гц, 1 H), 8,13 (d, <i>J</i> = 1,80 Гц, 1 H), 8,61 - 8,82 (m, 2 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. -115,9.
128-I		4-метил-5-(((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-метил-4-((1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	472,2	S: 1,16, 96,16% R: 0,92, 96,93% IX: 4,77, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,04 (d, <i>J</i> = 5,60 Гц, 3 H), 1,75 (br. s., 2 H), 2,15 - 2,31 (m, 3 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 2 H), 2,99 (br. s., 1 H), 3,50 (br. s., 2 H), 4,19 (br. s., 1 H), 5,25 - 5,49 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,60 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 2,20, 5,60 Гц, 1 H), 8,31 (d, <i>J</i> = 2,00 Гц, 1 H), 8,72 - 8,88 (m, 2 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. - 66,70.
129-I		1-(дифторметил)-4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)пиридин-2(1 <i>H</i>)-он	470,2	S: 1,19, 94,05% R: 0,68, 100% XIV: 2,70, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,04 (br. s., 3 H), 1,72 (br. s., 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,80 (br. s., 2 H), 2,85 - 3,13 (m, 1 H), 3,48 (br. s., 2 H), 4,17 (br. s., 1 H), 5,31 - 5,49 (m, 2 H), 6,87 (d, <i>J</i> = 2,00 Гц, 1 H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 2,00, 8,00 Гц, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,50 Гц, 1 H), 7,73 - 7,89 (m, 3 H), 7,89 - 8,05 (m, 1 H), 8,54 - 8,66 (m, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. -102,9.

130-I		1-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбонитрил	444,2	S: 1,31, 100% R: 0,99, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,02 (d, <i>J</i> = 6,40 Гц, 3 H), 1,72 - 1,88 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 2,85 (d, <i>J</i> = 10,80 Гц, 2 H), 2,98 (d, <i>J</i> = 10,50 Гц, 1 H), 3,55 (s, 2 H), 4,16 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 2,20 Гц, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
131-I		1-(диформетил)-4-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)пиридин-2(1 <i>H</i>)-он	470,2	S: 1,08, 100% R: 0,77, 100% V: 2,77, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,02 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,66 - 1,85 (m, 2 H), 2,19 - 2,33 (m, 3 H), 2,83 (d, <i>J</i> = 11,00 Гц, 2 H), 2,96 (br. s., 1 H), 3,45 (s, 2 H), 4,16 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1 H), 5,29 - 5,45 (m, 2 H), 6,81 - 6,93 (m, 1 H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 2,20, 7,80 Гц, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 1,20 Гц, 1 H), 7,55- 7,72 (m, 1 H), 7,75 - 7,91 (m, 2 H), 7,99 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 8,47 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. -114,90.
132-I		6-(4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазол-2-ил)-4-метилникотинитрил	445,2	S: 1,25, 97,81% R: 0,95, 95,67% V: 4,37, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,58 - 1,70 (m, 1 H), 1,88 - 1,97 (m, 1 H), 2,16 (t, <i>J</i> = 11,1 Гц, 1 H), 2,21 - 2,32 (m, 4 H), 2,55 (m, 3 H), 2,80 (d, <i>J</i> = 11,70 Гц, 1 H), 3,08 (td, <i>J</i> = 3,40, 10,20 Гц, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,72 (td, <i>J</i> = 5,20, 9,8 Гц, 1 H), 4,58 (d, <i>J</i> = 5,60 Гц, 1 H), 5,25 - 5,46 (m, 2 H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H).
133-I		4-метил-6-(5-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)оксазол-2-ил)никотинитрил	444,2	S: 1,51, 100% R: 1,19, 98,32% XI: 6,58 96,51% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,04 (br. s., 3 H), 1,84 (br. s., 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,84 (br. s., 2 H), 2,97 (br. s., 1 H), 3,76 (br. s., 2 H), 4,17 (br. s., 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,67 (br. s., 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
134-I		5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(6-(диформетил)пиридин-3-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	454,2	S: 1,15, 100% R: 0,78, 100% VII: 7,80 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,82 (br. s., 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,87 (br. s., 2 H), 2,98 (br. s., 1 H), 3,49 (s, 2 H), 4,18 (d, <i>J</i> = 9,00 Гц, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,72 - 7,92 (m, 3 H), 8,31 (dd, <i>J</i> = 2,70, 8,60 Гц, 1 H), 8,38 (d, <i>J</i> = 1,50 Гц, 1 H), 9,07 (d, <i>J</i> = 2,70 Гц, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
135-I		(<i>R</i>)-3,4-диметил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2(3 <i>H</i>)-он	474,1	S: 1,31, 98,71% R: 1,02, 99,80% XIV: 9,78, 98,00% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,71 - 1,80 (m, 1 H), 1,91 (br. s., 1 H), 2,10 (t, <i>J</i> = 9,66 Гц, 1 H), 2,24 (d, <i>J</i> = 4,16 Гц, 6 H), 2,77 - 3,06 (m, 4 H), 3,41 - 3,52 (m, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 4,06 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1 H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,56 Гц, 1 H), 7,58 - 7,70 (m, 2 H), 7,76 - 7,83 (m, 2 H).

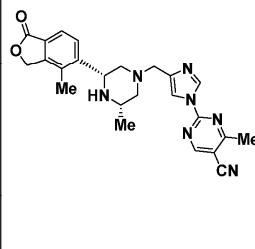
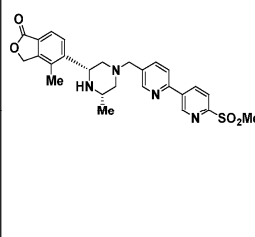
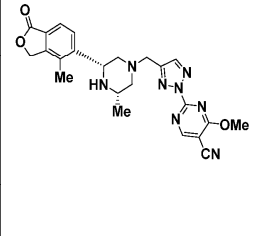
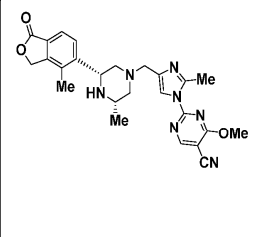
136-I		(<i>R</i>)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбонитрил	415,1	S: 1,70, 98,44% R: 1,36, 99,60% XVIII: 11,56, 98,10% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,88 (t, <i>J</i> = 10,76 Гц, 1 H), 2,12 - 2,29 (m, 4 H), 2,71 - 2,85 (m, 2 H), 2,86 - 3,05 (m, 2 H), 3,57 - 3,71 (m, 2 H), 4,10 (d, <i>J</i> = 7,58 Гц, 1 H), 5,33 - 5,41 (m, 2 H), 7,27 (d, <i>J</i> = 2,69 Гц, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 7,95 - 8,07 (m, 2 H), 8,46 (s, 1 H), 8,85 (d, <i>J</i> = 2,69 Гц, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
137-I		(<i>R</i>)-4-этокси-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)никотинитрил.	459,1	S: 1,74, 97,53% R: 1,39, 97,64% XVIII: 16,38, 99,23% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,42 (t, <i>J</i> = 6,97 Гц, 3 H), 1,83 (m, 1 H), 2,14 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 10,03 Гц, 2 H), 2,87 - 3,07 (m, 2 H), 3,53 (s, 2 H), 4,10 (br. s., 1 H), 4,41 (q, <i>J</i> = 7,09 Гц, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,56 Гц, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
138-I		(<i>R</i>)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид	433,1	S: 1,18, 100% R: 1,00, 100% XVIII: 13,07, 98,77% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,87 (t, <i>J</i> = 10,52 Гц, 1 H), 2,13 - 2,19 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,78 (dd, <i>J</i> = 17,12, 11,25 Гц, 2 H), 2,87 - 3,04 (m, 2 H), 3,61 (q, <i>J</i> = 13,37 Гц, 2 H), 4,03 - 4,14 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 7,21 (br. s., 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 7,75 - 7,85 (m, 2 H), 7,89 - 8,01 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
139-I		(<i>R</i>)-5-(4-((2-(2,4-диметил-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	419,2	S: 1,08, 97,08% R: 0,63, 96,86% XVIII: 14,89, 96,79% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,85 - 1,92 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 2,12 - 2,20 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,60 - 2,71 (m, 3 H), 2,78 (t, <i>J</i> = 9,41 Гц, 2 H), 2,85 - 3,03 (m, 2 H), 3,55 - 3,66 (m, 2 H), 4,08 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1 H), 5,36 (d, <i>J</i> = 3,18 Гц, 2 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 0,98 Гц, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 8,70 - 8,80 (m, 2 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

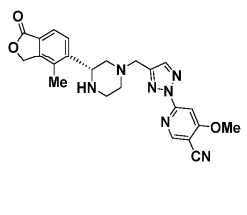
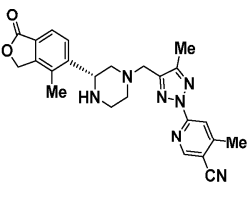
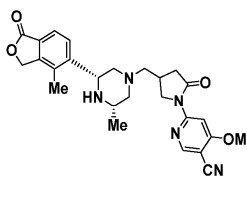
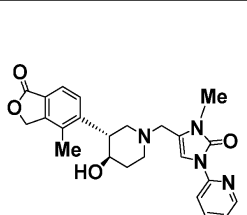
140-I		(<i>R</i>)-4-изопропокси-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)никотинитрил	473,3	S: 1,44, 98,04% R: 1,35, 96,80% XIV: 7,60 99,25% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,39 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 7 H), 1,80 (t, <i>J</i> = 10,1 Гц, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,80 (d, <i>J</i> = 11,03 Гц, 2 H), 2,89 (d, <i>J</i> = 11,03 Гц, 1 H), 2,96 - 3,03 (m, 1 H), 3,47 - 3,57 (m, 2 H), 4,07 (d, <i>J</i> = 10,07 Гц, 1 H), 5,06 (dt, <i>J</i> = 12,0, 6,0 Гц, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,20 Гц, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
141-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((4-метил-6-(4-метил-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	418,1	R: 0,99, 100% S: 1,49, 99,12% V: 6,57 99,43% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,91 (s, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,70 - 2,77 (m, 3 H), 2,85 - 2,88 (m, 1 H), 2,96 - 3,02 (m, 1 H), 3,52 (d, <i>J</i> = 7,09 Гц, 2 H), 4,00 - 4,05 (m, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,62 (s, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,36 (d, <i>J</i> = 1,22 Гц, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
142-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((2-метил-6-(4-метил-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	418,1	R: 1,01, 99,50% S: 1,55, 99,05% V: 6,65 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,17 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 2,67 - 2,69 (m, 1 H), 2,70 - 2,77 (m, 3 H), 2,85 - 2,92 (m, 1 H), 2,96 - 3,04 (m, 1 H), 3,48 - 3,55 (m, 2 H), 4,02 - 4,10 (m, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,45 - 7,52 (m, 1 H), 7,58 - 7,67 (m, 2 H), 7,77 - 7,84 (m, 2 H), 8,31 - 8,42 (m, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
143-I		(<i>R</i>)-4,6'-диметокси-5'-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-[2,2'-бипиридин]-5-карбонитрил	486,1	R: 1,52, 98,06% S: 1,98, 95,85% V: 8,55, 98,56% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,26 (s, 3 H), 2,80 (t, <i>J</i> = 9,90 Гц, 2 H), 2,93 - 3,03 (m, 2 H), 3,57 (d, <i>J</i> = 3,18 Гц, 2 H), 4,03 (s, 4 H), 4,10 - 4,16 (m, 5 H), 5,36 (d, <i>J</i> = 2,45 Гц, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,94 (d, <i>J</i> = 7,58 Гц, 1 H), 8,05 (d, <i>J</i> = 7,58 Гц, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
144-I		(<i>R</i>)-5-(4-((5-фтор-6-(4-метил-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	422,1	R: 0,95, 100% S: 1,47, 98,31% XVIII: 14,16, 98,50% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,18 (s, 3 H), 2,25 (s, 2 H), 2,31 - 2,34 (m, 1 H), 2,64 - 2,70 (m, 2 H), 2,73 - 2,82 (m, 2 H), 2,88 - 2,96 (m, 1 H), 2,97 - 3,03 (m, 1 H), 3,62 (d, <i>J</i> = 3,42 Гц, 2 H), 4,08 - 4,13 (m, 1 H), 5,37 (d, <i>J</i> = 3,42 Гц, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,92 - 7,97 (m, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. -130,24.
145-I		(<i>R</i>)-4-метил-6-(3-метил-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)никотинитрил	443,2	R: 1,06, 96,45% S: 1,46, 97,52% V: 8,08, 98,28% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,83 (t, <i>J</i> = 10,10 Гц, 1 H), 2,17 - 2,07 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,32 - 2,27 (m, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,79 (t, <i>J</i> = 10,6 Гц, 2 H), 2,92 - 2,84 (m, 1 H), 3,00 (d, <i>J</i> = 11,70 Гц, 1 H), 3,51 - 3,39 (m, 2 H), 4,06 (d, <i>J</i> = 7,60 Гц, 1 H), 4,06 (d, <i>J</i> = 7,60 Гц, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,41-8,78 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

146-I		(<i>R</i>)-4-метил-6-(5-метил-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил	443,2	R: 1,09, 100% 97,73% V: 8,16, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,95 - 1,82 (m, 1 H), 2,14 (d, <i>J</i> = 13,00 Гц, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,82 (t, <i>J</i> = 10,00 Гц, 2 H), 2,91 (d, <i>J</i> = 14,20 Гц, 1 H), 3,04 (d, <i>J</i> = 11,50 Гц, 1 H), 3,54 - 3,42 (m, 2 H), 4,12 (d, <i>J</i> = 9,00 Гц, 1 H), 5,46 - 5,27 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,60 Гц, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
147-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	472,1	R: 0,80, 95,13% S: 1,48, 95,42% V: 5,82, 98,48% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,18 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,35 (m, 2 H), 2,84 (d, <i>J</i> = 13,40 Гц, 1 H), 3,08 (s, 2 H), 3,16 (br. s., 2 H), 3,82 - 3,69 (m, 2 H), 5,47 - 5,31 (m, 2 H), 7,76 - 7,70 (m, 1 H), 7,83 - 7,76 (m, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. - 59,25, - 60,50, - 61,47.
148-I		(<i>R</i>)-5-(4-((2-(4,5-диметил-1H-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он	419,2	R: 0,68, 94,87% S: 1,17, 95,02% V: 8,32, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,93 - 1,87 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 2,20 - 2,13 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,79 (t, <i>J</i> = 9,70 Гц, 2 H), 2,95 - 2,86 (m, 1 H), 3,03 - 2,96 (m, 1 H), 3,64 - 3,53 (m, 2 H), 4,08 (d, <i>J</i> = 9,30 Гц, 1 H), 5,43 - 5,30 (m, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,77 (s, 2 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
149-I		(<i>R</i>)-5-(4-((4-метокси-6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он	434,2	R: 0,64, 100% S: 1,08, 100% XII: 2,71, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,94 - 1,85 (m, 1 H), 2,17 (s, 4 H), 2,26 (s, 3 H), 2,78 (d, <i>J</i> = 10,30 Гц, 2 H), 2,91 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 3,01 - 2,95 (m, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,07 (br. s., 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
150-I		(<i>R</i>)-5-(4-((2-(5-(дифторметил)-4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он	455,3	S: 1,23, 97,70% R: 0,95, 99,03% XVIII: 6,04, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,37 - 2,33 (m, 3 H), 2,59 - 2,53 (m, 2 H), 2,63 (t, <i>J</i> = 2,10 Гц, 3 H), 3,08 (d, <i>J</i> = 10,50 Гц, 2 H), 3,43 (br. s., 2 H), 3,79 (s, 2 H), 4,73 (br. s., 1 H), 5,42 (s, 1 H), 5,46 (s, 1 H), 7,14 - 7,00 (m, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,86 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,89 (s, 2 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. -110,99.
151-I		4,6-диметил-2-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиримидин-5-карбонитрил	459,2	R : 0,95, 97,35% S: 1,19, 100% XXV: 7,12, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,04 (d, <i>J</i> = 5,60 Гц, 3 H), 1,82 (br. s., 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,76 - 2,66 (m, 6 H), 2,81 (br. s., 2 H), 2,99 (br. s., 1 H), 3,78 (s, 2 H), 4,19 (br. s., 1 H), 5,46 - 5,30 (m, 2 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,60 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 8,24 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

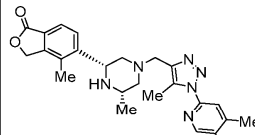
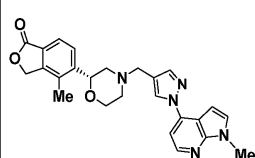
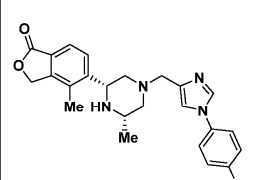
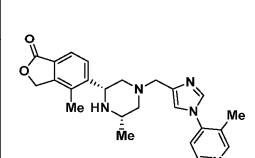
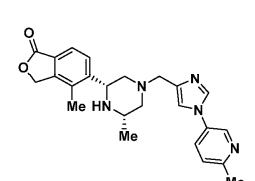
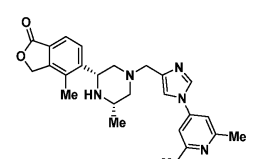
152-I		3-(3-метил-5-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)фенил)оксазолидин-2-он	502,2	S: 1,42, 100% R: 0,90, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 6,50 Гц, 3 H), 1,79 - 1,64 (m, 2 H), 2,32 - 2,18 (m, 3 H), 2,43 - 2,35 (m, 3 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 11,00 Гц, 2 H), 2,97 (br. s., 1 H), 3,48 (s, 2 H), 4,24 - 4,03 (m, 3 H), 4,56 - 4,40 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,69 - 7,58 (m, 2 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1 H), 7,90 - 7,84 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
153-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((6-(4-метил-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)пиридазин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	405,4	S: 1,13, 95,04% R: 0,75, 95,90%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,90 - 2,01 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,27 - 2,34 (m, 2 H), 2,73 - 2,80 (m, 2 H), 2,89 - 3,03 (m, 2 H), 3,85 (d, <i>J</i> = 5,32 Гц, 2 H), 4,05 - 4,10 (m, 1 H), 5,31 - 5,41 (m, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,13 Гц, 1 H), 7,74 - 7,80 (m, 2 H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,93 Гц, 1 H), 8,12 (d, <i>J</i> = 9,05 Гц, 1 H), 8,51 (s, 1 H).
154-I		4-метокси-6-(3-(((<i>R</i>)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)никотинитрил (Диастереомер I)	448,2	G: 9,96, 95,87% F: 8,77, 96,16% XIII: 3,39, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,00 - 1,06 (m, 1 H), 1,73 - 1,81 (m, 2 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,34 - 2,40 (m, 3 H), 2,44 - 2,48 (m, 2 H), 2,53 - 2,62 (m, 1 H), 2,78 - 3,02 (m, 4 H), 3,92 (s, 3 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 5,77 Гц, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,09 Гц, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,55 - 8,56 (m, 1 H).
155-I		4-метокси-6-(3-(((<i>R</i>)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)никотинитрил (Диастереомер II)	448,2	F: 8,09, 96,88% G: 10,05, 96,44% XIII: 4,72, 97,82% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,79 - 1,86 (m, 2 H), 2,02 - 2,08 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,34 - 2,39 (m, 4 H), 2,76 - 2,81 (m, 2 H), 2,84 - 2,93 (m, 5 H), 2,95 - 3,01 (m, 1 H), 3,39 - 3,46 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 4,07 (d, <i>J</i> = 9,79 Гц, 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 4,14 Гц, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,09 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,91 Гц, 1 H), 8,25 (s, 1 H).
156-I		4-метил-6-(3-(((<i>R</i>)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)никотинитрил (Диастереомер I)	432,2	F: 9,61, 96,97% G: 10,62, 97,28% XIII: 3,05, 99,92% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,79 - 1,86 (m, 2 H), 2,00 - 2,14 (m, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,33 (m, 4 H), 2,34 - 2,39 (m, 2 H), 2,53 - 2,61 (m, 1 H), 2,77 - 2,93 (m, 4 H), 2,94 - 3,01 (m, 1 H), 3,35 - 3,46 (m, 2 H), 4,06 (d, <i>J</i> = 7,91 Гц, 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 5,96 Гц, 2 H), 6,46 (s, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,97 Гц, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,91 Гц, 1 H), 8,36 (s, 1 H).
157-I		4-метил-6-(3-(((<i>R</i>)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)никотинитрил (Диастереомер II)	432,2	F: 9,60, 97,43% G: 10,59, 97,53% XIII: 3,86, 95,66% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,10 - 1,16 (m, 1 H), 1,79 - 1,87 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,33 (m, 5 H), 2,33 - 2,37 (m, 3 H), 2,53 - 2,61 (m, 1 H), 2,77 - 2,93 (m, 4 H), 2,94 - 3,01 (m, 1 H), 3,08 - 3,15 (m, 1 H), 3,35 - 3,46 (m, 2 H), 4,06 (d, <i>J</i> = 7,91 Гц, 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 3,95 Гц, 2 H), 6,46 (s, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,16 Гц, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 8,36 (s, 1 H).

158-I		4-метил-6-(4-((<i>R</i>)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксопирролидин-1-ил)никотинитрил (Диастереомер II)	446,2	F: 9,97 95,67% G: 12,43, 96,68% XIII: 4,57, 98,7% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,12-1,20 (m, 1 H), 1,80 - 1,90 (m, 1 H), 2,00 - 2,10 (m, 1 H), 2,29 - 2,35 (m, 3 H), 2,45 - 2,58 (m, 2 H), 2,54 - 2,58 (m, 5 H), 2,65 - 2,90 (m, 5 H), 3,70 - 3,80 (m, 1 H), 4,05 - 4,15 (m, 2 H), 5,39 (d, <i>J</i> = 4,65 Гц, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,13 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H).
159-I		4-метокси-6-(4-(((<i>R</i>)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксопирролидин-1-ил)никотинитрил (Диастереомер I)	462,3	S: 1,22 97,06% R: 0,97, 96,87% XIII: 5,20, 97,50% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,85 - 1,93 (m, 1 H), 2,07 - 2,11 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,37 - 2,45 (m, 2 H), 2,69 - 2,81 (m, 3 H), 2,84 - 2,96 (m, 2 H), 2,98 - 3,05 (m, 3 H), 3,47 - 3,57 (m, 2 H), 3,72 - 3,78 (m, 3 H), 4,07 - 4,15 (m, 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 3,91 Гц, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,01 Гц, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H).
160-I		4-метил-6-(5-(((<i>R</i>)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)никотинитрил (Диастереомер II)	448,2	Q: 8,61, 94,33% D: 1,67, 99,28%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,99 (s, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,46 - 2,48 (m, 3 H), 2,59 - 2,62 (m, 2 H), 2,71 - 2,75 (m, 3 H), 2,81 - 2,87 (m, 4 H), 3,80 - 3,89 (m, 1 H), 3,90 - 3,96 (m, 1 H), 4,23 - 4,29 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,72 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H).
161-I		4-метил-5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-метил-4-((1-(5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-1H-пирозол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	482,2	S: 1,26, 95,63%. R: 0,85, 96,50%. XVIII: 17,07, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,04 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,74 (br. s., 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 2 H), 2,98 (br. s., 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,55 (br. s., 2 H), 4,18 (br. s., 1 H), 5,46 - 5,27 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1 H), 8,46 (dd, <i>J</i> = 8,80, 2,40 Гц, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,93 (d, <i>J</i> = 2,20 Гц, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
162-I		4-(4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксибензонитрил	459,2	S: 1,19, 100% R: 0,97, 100% XXIX: 3,00, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,96 (br. s., 1 H), 2,13-2,43 (m, 4 H), 2,74 (m, 1 H), 2,79-3,07 (m, 2 H), 3,07-3,20 (m, 2 H), 3,82 (br. s., 1 H), 3,94 - 4,12 (m, 4 H), 4,68 (br. s., 1 H), 5,36 (br. s., 2 H), 7,46-7,56 (m, 4 H), 7,61-7,79 (m, 2 H), 7,94-8,13 (m, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
163-I		6-(4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)-4-метилникотинитрил	444,5	P: 4,27, 98,40% Q: 5,59, 98,86%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,60 - 1,80 (m, 1 H), 1,92 - 1,97 (m, 1 H), 2,23 - 2,30 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,76 - 2,91 (m, 3 H), 2,95 - 3,16 (m, 2 H), 3,44 - 3,61 (m, 2 H), 3,65 - 3,80 (m, 2 H), 4,51 (s, 1 H), 5,37 (d, <i>J</i> = 6,40 Гц, 2 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,91 Гц, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 8,00 (s, 2 H), 8,55 (br. s., 1 H), 8,86 (s, 1 H).

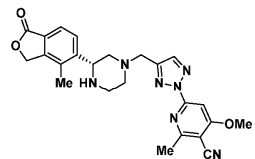
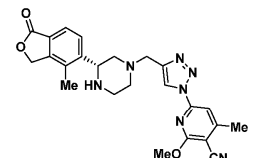
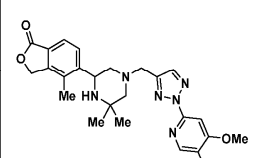
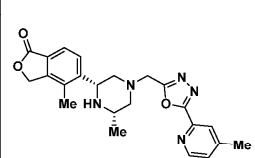
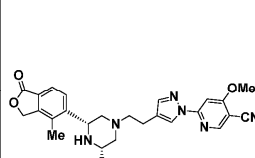
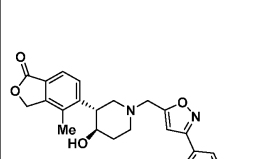
164-I		4-метил-2-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил	444,3	S: 1,32, 100% R: 0,98, 96,43% XXIX:3,45, 93,48% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,02 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,88 - 1,71 (m, 2 H), 2,20-2,32 (m, 3 H), 2,67-2,74 (m, 3 H), 2,76-2,88 (m, 2 H), 2,96 (ddd, <i>J</i> = 9,60, 6,50, 2,70 Гц, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 4,16 (dd, <i>J</i> = 10,00, 2,20 Гц, 1 H), 5,47 - 5,29 (m, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,89 - 7,75 (m, 2 H), 8,56 (d, <i>J</i> = 1,20 Гц, 1 H), 9,22 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
165-I		4-метил-5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-метил-4-((6'-метилсульфонил)-[2,3'-бипиридин]-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	493,2	S: 1,27, 99,27% R: 0,81, 98,46% XXIX: 9,99, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 6,40 Гц, 3 H), 1,64-1,88 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,99 (br. s., 2 H), 2,79 (d, <i>J</i> = 10,30 Гц, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,64 (s, 2 H), 4,19 (d, <i>J</i> = 9,50 Гц, 1 H), 5,46 - 5,28 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 8,10, 2,00 Гц, 1 H), 8,09 - 8,25 (m, 2 H), 8,70 (d, <i>J</i> = 1,70 Гц, 1 H), 8,78 (dd, <i>J</i> = 8,10, 2,20 Гц, 1 H), 9,39-9,49 (m, 1H).
166-I		4-метокси-2-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-2-ил)пиримидин-5-карбонитрил	461,3	P: 6,75, 95,94% Q: 8,64, 96,38% V: 5,85, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,02 (d, <i>J</i> = 6,21 Гц, 3 H), 1,77 - 1,87 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,80 (d, <i>J</i> = 10,60 Гц, 2 H), 2,94 - 3,01 (m, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 4,17 - 4,19 (m, 4 H), 5,37 (d, <i>J</i> = 3,01 Гц, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,97 Гц, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,97 Гц, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
167-I		4-метокси-2-(2-метил-4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил	474,3	Q: 9,51, 99,30% P: 5,20, 99,42%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,73 - 1,84 (m, 3 H), 1,91 (s, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,54 - 2,58 (m, 2 H), 2,66 - 2,69 (m, 1 H), 2,72 (s, 1 H), 2,79 - 2,88 (m, 3 H), 2,92 - 2,99 (m, 2 H), 4,15 (m, 4 H), 4,16 - 5,38 (d, <i>J</i> = 1,51 Гц, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,84 Гц, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,91 Гц, 1 H), 9,09 (s, 1 H).

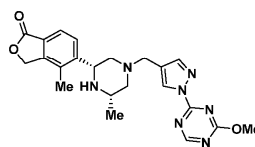
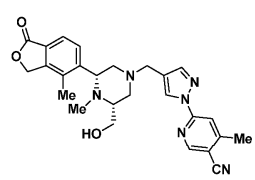
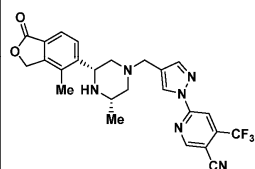
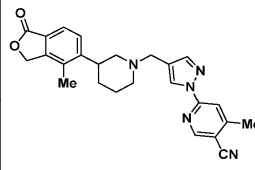
168-I		(<i>R</i>)-4-метокси-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил	446,2	E: 8,07, 99,40% G: 9,30, 99,10% XIV: 9,58, 99,00% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,90 (t, <i>J</i> = 10,39 Гц, 1 H), 2,21 (d, <i>J</i> = 2,93 Гц, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,79 - 2,94 (m, 3 H), 2,96 - 3,03 (m, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 4,09 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 4,13 (s, 3 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 2,45 Гц, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
169-I		(<i>R</i>)-4-метил-6-(4-метил-5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил	444,3	S: 1,29, 97,2% R: 1,05, 98,06% XIV: 6,83, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,91 (t, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1 H), 2,13 - 2,23 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,78 (d, <i>J</i> = 11,20 Гц, 2 H), 2,83 - 2,92 (m, 1 H), 2,96 - 3,04 (m, 1 H), 3,63 - 3,77 (m, 2 H), 4,06 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
170-I		4-метокси-6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксопирролидин-1-ил)никотинитрил (Диастереомер I)	476,3	S: 1,49, 100% R: 1,07, 99,06% XXXI: 4,36, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,04 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,74 (t, <i>J</i> = 9,80 Гц, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,33 - 2,48 (m, 3 H), 2,64 - 2,89 (m, 4 H), 2,96 (br. s., 1 H), 3,77 (dd, <i>J</i> = 11,0, 5,40 Гц, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 4,12 (dd, <i>J</i> = 11,40, 7,70 Гц, 2 H), 5,31 - 5,50 (m, 2 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
171-I		6-(4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метоксиникотинитрил	490,2	P: 9,20, 99,40% Q: 5,03, 98,10% XXVII: 5,46, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,55 - 1,66 (m, 1 H), 1,91 - 1,98 (m, 1 H), 2,07 - 2,15 (m, 1 H), 2,25 (s, 4 H), 2,74 - 2,81 (m, 1 H), 2,92 - 2,99 (m, 1 H), 3,01 - 3,08 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,43 (d, <i>J</i> = 9,04 Гц, 2 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 4,60 (d, <i>J</i> = 5,52 Гц, 1 H), 5,36 (d, <i>J</i> = 8,53 Гц, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,63 - 7,66 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H).

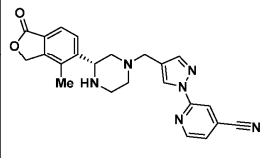
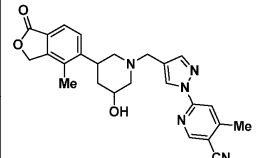
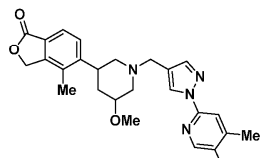
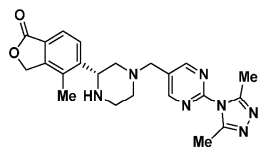
172-I		6-(3-изопропил-4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)-4-метоксиникотинонитрил	517,3	S: 1,88, 98,00% R: 1,35, 98,45% XXX: 6,78, 96,70% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,05 (d, <i>J</i> = 6,40 Гц, 3 H), 1,51 (d, <i>J</i> = 6,80 Гц, 3 H), 1,50 (d, <i>J</i> = 6,60 Гц, 3 H), 1,67 - 1,79 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,63 (br. s., 1 H), 2,72 - 2,80 (m, 1 H), 2,85 (d, <i>J</i> = 10,00 Гц, 1 H), 2,88 - 2,99 (m, 1 H), 3,45 (d, <i>J</i> = 14,20 Гц, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 4,10 (d, <i>J</i> = 9,30 Гц, 1 H), 4,36 - 4,48 (m, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,83 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
173-I		3-метил-4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(2-метилпиримидин-4-ил)-1,3-дигидро-2 <i>H</i> -имидазол-2-он	449,3	S: 1,29, 98,42% R: 0,78, 97,30% VI: 12,32, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,04 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,84 - 1,64 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,83 (t, <i>J</i> = 8,40 Гц, 2 H), 2,87 - 2,99 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,40 (s, 2 H), 4,12 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,18 (d, <i>J</i> = 5,60 Гц, 1 H), 8,66 (d, <i>J</i> = 5,60 Гц, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
174-I		3-(5-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)оксазолидин-2-он	500,3	S: 1,37, 98,95% R: 0,66, 98,40% XVII: 11,04, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,04 (br. s., 3 H), 1,78 (d, <i>J</i> = 13,00 Гц, 2 H), 1,92 (s, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,80 (br. s., 2 H), 2,99 (br. s., 1 H), 3,61 (br. s., 2 H), 4,07 - 4,30 (m, 3 H), 4,42 - 4,54 (m, 2 H), 5,29 - 5,47 (m, 2 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H), 7,59 - 7,75 (m, 1 H), 7,75 - 7,88 (m, 2 H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
175-I		6-(4-((3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-5-метил-2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-2-ил)-4-метилникотинитрил (Энантиомер-1)	472,3	S: 1,96, 98,70% R: 1,41, 98,60% VIII: 3,60, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,07 (s, 3 H), 1,20 - 1,41 (m, 3 H), 1,82 (t, <i>J</i> = 9,00 Гц, 1 H), 1,93 (d, <i>J</i> = 9,80 Гц, 1 H), 2,06 (d, <i>J</i> = 13,20 Гц, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,54 - 2,64 (m, 3 H), 2,79 (d, <i>J</i> = 10,00 Гц, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 4,38 (d, <i>J</i> = 9,50 Гц, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,60 Гц, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

176-I		4-метил-6-(5-метил-4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)никотинонитрил	458,3	S: 1,69, 96,05% R: 1,09, 96,40% VIII: 10,08 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,02 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,73 - 1,90 (m, 2 H), 2,21 - 2,31 (m, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,75 - 2,87 (m, 2 H), 2,95 (br. s., 1 H), 3,61 - 3,74 (m, 2 H), 4,15 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 5,31 - 5,43 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
177-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((1-(1-метил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	444,2	A: 1,41, 98,80% B: 0,95, 98,40%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,30 (s, 3 H), 3,15 - 3,20 (m, 2 H), 3,50 - 3,90 (m, 2 H), 3,90 - 3,40 (m, 5 H), 4,40 (br. s., 2 H), 5,10 (br. s., 1 H), 5,40 - 5,50 (m, 2 H), 7,10 (m, 1 H), 7,52 (d, <i>J</i> = 5,20 Гц, 1 H), 7,64 - 7,68 (m, 2 H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1 H), 8,0 (s, 1 H), 8,35 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1 H), 8,90 (s, 1 H).
178-I		4-метил-5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-метил-4-((1-(<i>p</i> -толил)-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	417,3	A: 1,35, 97,80% B: 0,79, 99,10%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 6,02 Гц, 3 H), 1,72 - 1,83 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,85 (d, <i>J</i> = 11,55 Гц, 2 H), 2,90 - 3,00 (m, 1 H), 3,45 (s, 2 H), 4,15 (dd, <i>J</i> = 10,04, 2,01 Гц, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,53 Гц, 2 H), 7,49 - 7,56 (m, 3 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,53 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,06 - 8,07 (m, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
179-I		4-метил-5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-метил-4-((1-(3-метилпиридин-4-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	418,2	A: 0,97, 96,90% B: 0,53, 94,90%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 6,02 Гц, 3 H), 1,72 - 1,83 (m, 2 H), 2,24 - 2,31 (m, 6 H), 2,85 (d, <i>J</i> = 11,55 Гц, 2 H), 2,90 - 3,00 (m, 1 H), 3,45 (s, 2 H), 4,15 (dd, <i>J</i> = 10,04, 2,01 Гц, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,53 Гц, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,53 Гц, 1 H), 7,82 (d, <i>J</i> = 7,53 Гц, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,52 (d, <i>J</i> = 5,20 Гц, 1 H), 8,61 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
180-I		4-метил-5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-метил-4-((1-(6-метилпиридин-3-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	418,2	A: 1,00, 98,60% B: 0,59, 95,40%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,02 (d, <i>J</i> = 6,02 Гц, 3 H), 1,69 - 1,85 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,85 (br. s., 2 H), 2,95 (d, <i>J</i> = 3,51 Гц, 1 H), 3,43 - 3,50 (m, 2 H), 4,15 (d, <i>J</i> = 9,54 Гц, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,53 Гц, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 2 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,12 - 8,32 (m, 1 H), 8,77 (d, <i>J</i> = 2,51 Гц, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
181-I		5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он.	432,3	A: 0,99, 99,50% B: 0,79, 94,90%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 0,97 - 1,07 (m, 3 H), 1,74 - 1,82 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,46 (s, 6 H), 2,83 (d, <i>J</i> = 10,80 Гц, 2 H), 2,96 (br. s., 1 H), 3,39 - 3,41 (m, 2 H), 4,15 (d, <i>J</i> = 8,20 Гц, 1 H), 5,38 (br. s., 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,64 - 7,66 (m, 2 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1 H), 7,95 - 7,97 (m, 1 H), 8,80 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

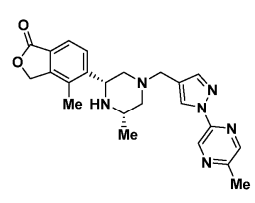
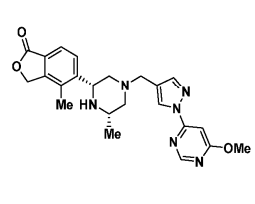
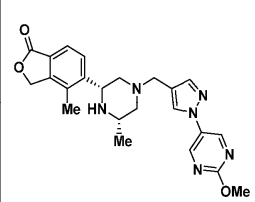
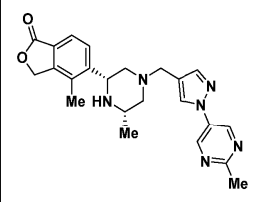
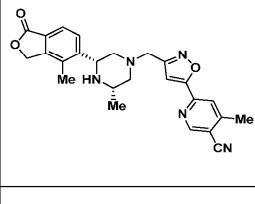
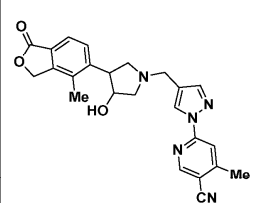
182-I		5-((2R,6S)-4-((1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизбензофуран-1(3H)-он	483,3	A: 1,48, 97,10% B: 0,92, 97,80%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 0,96 - 1,06 (m, 3 H), 1,80 (br. s., 2 H), 2,27 (s., 3 H), 2,80 - 2,90 (m, 3 H), 3,40 (br. s., 2 H), 4,10 (br. s., 1 H), 5,32 - 5,45 (m, 2 H), 7,50 - 7,60 (m, 3 H), 7,70 - 7,75 (m, 2 H), 7,85 - 7,90 (m, 2 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
183-I		(R)-4-метил-6-(2-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизбензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)никотинитрил	441,2	A: 0,93, 97,97% B: 1,12, 100% XVIII: 23,32, 95,58% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 2,03 (t, J = 10,40 Гц, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,32 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,81 - 3,05 (m, 4 H), 3,84 (s, 2 H), 4,10 (d, J = 8,60 Гц, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,64 (d, J = 7,80 Гц, 1 H), 7,79 (d, J = 7,80 Гц, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 9,44 (s, 2 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
184-I		(R)-2,4-диметил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизбензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил	444,2	A: 1,04, 100% B: 1,27, 99,69% XIV: 10,30 98,57% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,84 - 1,97 (m, 1 H), 2,16 - 2,24 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,69 - 2,73 (m, 3 H), 2,82 (d, J = 10,0 Гц, 2 H), 2,88 - 2,95 (m, 1 H), 2,97 - 3,05 (m, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 4,10 (d, J = 9,30 Гц, 1 H), 5,31 - 5,48 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,10 Гц, 1 H), 7,77 (d, J = 8,10 Гц, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
185-I		(R)-3-(2-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизбензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)оксазолидин-2-он	475,1	S: 1,35, 100% R: 1,11, 100% XIV: 15,72, 98,00% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,79 (t, J = 10,15 Гц, 1 H), 2,07 - 2,15 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,77 - 3,01 (m, 3 H), 3,17 (d, J = 5,14 Гц, 1 H), 3,46 - 3,56 (m, 2 H), 4,04 - 4,17 (m, 3 H), 4,47 - 4,54 (m, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 7,42 (dd, J = 5,87, 2,20 Гц, 1 H), 7,63 (d, J = 8,07 Гц, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 2 H), 8,16 (d, J = 2,20 Гц, 1 H), 8,35 (d, J = 5,87 Гц, 1 H), 8,47 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
186-I		(R)-2,4-диметил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизбензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил	444,2	C: 6,15, 98,53% G: 6,95, 99,21% V: 11,71, 99,21% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,87 (t, J = 10,39 Гц, 1 H), 2,12 - 2,22 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,69 - 2,75 (m, 3 H), 2,78 - 2,92 (m, 3 H), 2,95 - 3,02 (m, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 4,06 (d, J = 7,58 Гц, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,64 (d, J = 8,07 Гц, 1 H), 7,76 (d, J = 8,07 Гц, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
187-I		(R)-4-метокси-2-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизбензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил	460,3	R: 1,06, 100% S: 1,27, 99,47% V: 10,37, 98,87% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,87 - 1,98 (m, 1 H), 2,14 - 2,24 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,64 - 2,69 (m, 3 H), 2,85 (t, J = 9,50 Гц, 2 H), 2,92 (d, J = 10,00 Гц, 1 H), 2,97 - 3,05 (m, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 4,04 - 4,19 (m, 4 H), 5,31 - 5,46 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 7,80 Гц, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 7,80 Гц, 1 H), 8,75 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

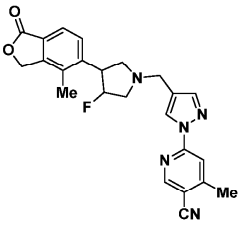
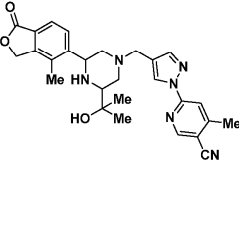
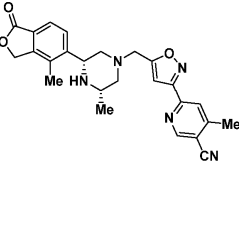
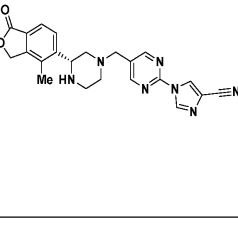
188-I		(<i>R</i>)-4-метокси-2-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил	460,3	R: 1,02, 100% S: 1,20, 98,54% V: 8,18, 99,14% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,91 (t, <i>J</i> = 10,30 Гц, 1 H), 2,13 - 2,25 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 11,20 Гц, 2 H), 2,90 (t, <i>J</i> = 11,20 Гц, 1 H), 3,00 (d, <i>J</i> = 12,00 Гц, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 4,03 - 4,17 (m, 4 H), 5,27 - 5,46 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,19 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
189-I		(<i>R</i>)-2-метокси-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил	460,3	R: 1,13, 100% S: 1,35, 100% VI: 14,78, 98,24% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,87 - 1,98 (m, 1 H), 2,14 - 2,24 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,85 (t, <i>J</i> = 9,50 Гц, 2 H), 2,91 (br. s., 2 H), 3,78 (br. s., 2 H), 4,11 (s, 4 H), 5,39 (d, <i>J</i> = 3,70 Гц, 2 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,80 - 7,74 (m, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
190-I		6-(4-((3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метоксиникотинитрил (Энантиомер-1)	474,3	R: 1,10, 97,63% S: 1,53, 96,84% XVIII: 17,70, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,07 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,85 (t, <i>J</i> = 10,40 Гц, 1 H), 1,93 (d, <i>J</i> = 10,50 Гц, 1 H), 2,04 (br. s., 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,57 (d, <i>J</i> = 10,80 Гц, 1 H), 2,88 (d, <i>J</i> = 10,00 Гц, 1 H), 3,65 - 3,88 (m, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 4,42 (d, <i>J</i> = 9,00 Гц, 1 H), 5,32 - 5,47 (m, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H).
191-I		4-метил-6-(5-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)никотинитрил	445,2	A: 0,95, 100% B: 1,26, 100% XIV: 8,77, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 6,40 Гц, 3 H), 1,87 - 2,03 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,78 - 2,93 (m, 2 H), 2,99 (br. s., 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,19 (d, <i>J</i> = 7,60 Гц, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
192-I		4-метокси-6-(4-(2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил	433,3	R: 0,54, 100% S: 1,26, 94,95% XV: 6,26, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,05 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,24 (s, 1 H), 1,65 - 1,82 (m, 2 H), 2,27 - 2,34 (m, 3 H), 2,56 (d, <i>J</i> = 7,10 Гц, 1 H), 2,59 - 2,65 (m, 3 H), 2,65 - 2,74 (m, 2 H), 2,88 (d, <i>J</i> = 10,30 Гц, 2 H), 2,96 (br. s., 1 H), 4,16 (d, <i>J</i> = 9,80 Гц, 1 H), 5,32 - 5,47 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 7,78 - 7,90 (m, 2 H), 8,52 (s, 1 H), 8,73 (d, <i>J</i> = 5,60 Гц, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
193-I		6-(5-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)изоксазол-3-ил)-4-метилникотинитрил	445,3	R: 1,17, 100% S: 1,58, 100% XVIII: 5,84, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,59 - 1,70 (m, 1 H), 1,94 (d, <i>J</i> = 9,50 Гц, 1 H), 2,16 - 2,41 (m, 5 H), 2,59 (s, 3 H), 2,79 (d, <i>J</i> = 11,20 Гц, 1 H), 2,95 (d, <i>J</i> = 10,30 Гц, 1 H), 3,09 (t, <i>J</i> = 10,40 Гц, 1 H), 3,64 - 3,77 (m, 1 H), 3,86 (br. s., 2 H), 4,61 (d, <i>J</i> = 5,40 Гц, 1 H), 5,30 - 5,49 (m, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H).

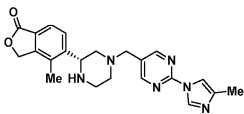
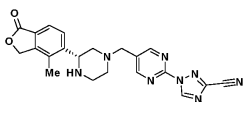
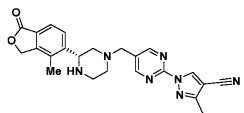
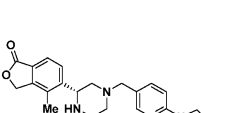
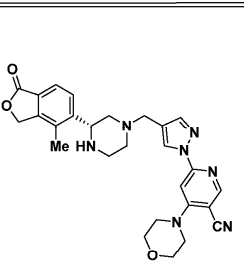
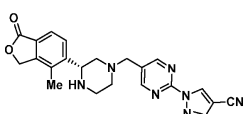
194-I		5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(4-метокси-1,3,5-триазин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он	436,2	R: 0,76, 100% S: 1,09, 100% VIII: 9,06, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 0,93 - 1,11 (m, 3 H), 1,73 (td, <i>J</i> = 10,6, 4,3 Гц, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,80 (d, <i>J</i> = 10,80 Гц, 2 H), 2,94 - 3,02 (m, 1 H), 3,45 - 3,58 (m, 2 H), 3,98 - 4,11 (m, 3 H), 4,13 - 4,21 (m, 1 H), 5,31 - 5,47 (m, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,95 - 7,86 (m, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
195-I		6-(4-(((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(гидроксиметил)-4-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил	473,3	R: 1,10, 96,00% S: 1,47, 95,73% XV: 4,2Z, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,88 (br. s., 1 H), 1,93 - 2,08 (m, 4 H), 2,27 (br. s., 3 H), 2,36 (d, <i>J</i> = 10,00 Гц, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,72 (d, <i>J</i> = 11,70 Гц, 1 H), 3,09 (d, <i>J</i> = 11,00 Гц, 1 H), 3,18 (d, <i>J</i> = 4,60 Гц, 1 H), 3,43 - 3,54 (m, 2 H), 3,58 - 3,73 (m, 2 H), 4,55 (br. s., 1 H), 5,30 - 5,47 (m, 2 H), 7,59 - 7,73 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H).
196-I		6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-(трифторметил)никотинитрил	497,3	R: 1,91, 100% S: 2,07, 100% XXVIII: 4,19, 96,40% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,02 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,64 - 1,81 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 9,80 Гц, 2 H), 2,97 (br. s., 1 H), 3,55 (s, 2 H), 4,17 (d, <i>J</i> = 9,00 Гц, 1 H), 5,28 - 5,46 (m, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. - 63,47.
197-I		4-метил-6-(4-(((3-4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил (Энантиомер-1)	428,1	S: 1,98, 98,50% R: 1,40, 94,37% V: 11,03, 97,37% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,51 (br. s., 1 H), 1,75 (br. s., 3 H), 2,04 (br. s., 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,54 - 2,62 (m, 3 H), 2,73 - 3,00 (m, 2 H), 3,04 - 3,24 (m, 1 H), 3,53 (br. s., 2 H), 5,36 (s, 2 H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,09 Гц, 1 H), 7,87 (br. s., 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,54 (br. s., 1 H), 8,83 (s, 1 H).

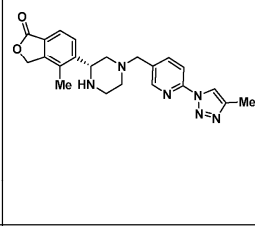
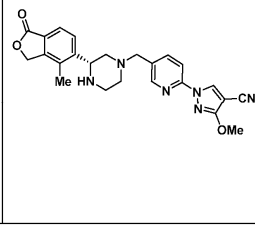
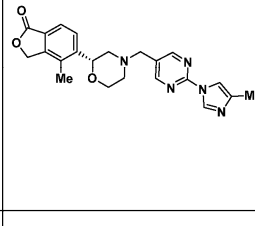
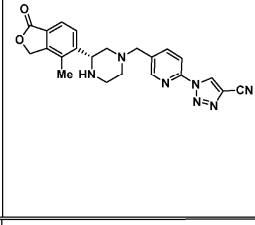
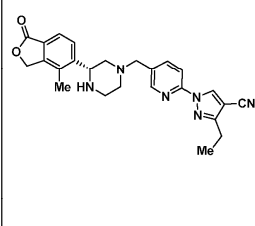
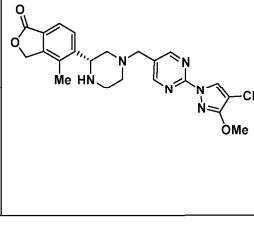
198-I		(<i>R</i>)-2-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)изоникотинонитрил	415,1	S: 1,20, 100% R: 0,87, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,83 (t, <i>J</i> = 10,90 Гц, 1 H), 2,14 (t, <i>J</i> = 9,80 Гц, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 2 H), 2,94 - 2,86 (m, 1 H), 3,05 - 2,97 (m, 1 H), 3,59 - 3,45 (m, 2 H), 4,10 (d, <i>J</i> = 9,30 Гц, 1 H), 5,45 - 5,30 (m, 2 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,80 - 7,70 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,68 (d, <i>J</i> = 5,10 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
199-IV		6-(4-((3-гидрокси-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил (Энантиомер-IV)	459,3	S: 1,42, 97,51% R: 1,01, 96,70% XVIII : 19,33, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,70 (br. s., 2 H), 2,25 (s, 4 H), 2,58 (s, 3 H), 2,77 (br. s., 2 H), 3,57 (br. s., 3 H), 3,86 (br. s., 1 H), 4,63 (br. s., 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,67 - 7,52 (m, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
200-II		6-(4-((3-метокси-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил (Энантиомер-II)	458,2	S: 1,66, 97,24% R: 1,13, 97,40% XVIII : 18,01, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,41- 1,30 (m, 1 H), 1,84 (t, <i>J</i> = 10,60 Гц, 1 H), 1,95 (t, <i>J</i> = 10,80 Гц, 1 H), 2,14 (s, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 11,70 Гц, 1 H), 3,16 (d, <i>J</i> = 11,20 Гц, 1 H), 3,24 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,48 (s, 1 H), 3,69 - 3,55 (m, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H).
201-I		(<i>R</i>)-5-(4-((2-(3,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он	420,2	S: 0,88, 97,02% R: 0,70, 96,77%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,95 - 1,83 (m, 1 H), 2,23 - 2,08 (m, 2 H), 2,32 - 2,24 (m, 6 H), 2,70 (s, 3 H), 2,80 (t, <i>J</i> = 10,90 Гц, 2 H), 2,92 (t, <i>J</i> = 10,30 Гц, 1 H), 3,07 - 2,98 (m, 1 H), 3,73 - 3,54 (m, 2 H), 4,11 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 5,48 - 5,29 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 8,86 (s, 2 H).

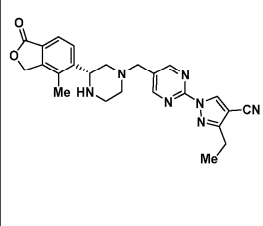
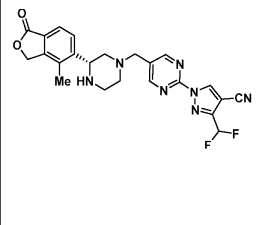
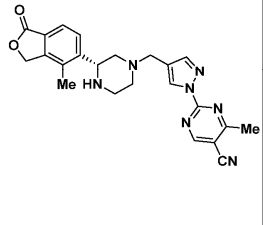
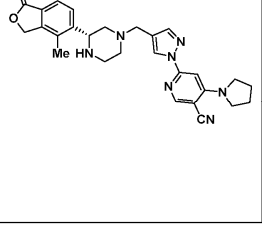
202-I		3-метил-2-4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)изоникотинонитрил	443,3	S: 1,41, 99,79% R: 0,94, 99,70% XVIII : 8,45, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,17 (t, <i>J</i> = 7,20 Гц, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 2,99 - 2,87 (m, 2 H), 3,15 (br. s., 2 H), 3,64 (br. s., 1 H), 3,76 (br. s., 1 H), 3,84 (s, 1 H), 4,75 (br. s., 1 H), 5,60 - 5,37 (m, 2 H), 7,87 - 7,73 (m, 3 H), 7,90 (d, <i>J</i> = 4,90 Гц, 1 H), 8,32 (br. s., 1 H), 8,42 (br. s., 1 H), 8,59 (d, <i>J</i> = 4,60 Гц, 1 H).
203-I		6-(4-((3-фтор-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)-4-метилникотинонитрил (Энантиомер-1)	447,2	S: 1,66, 100% R: 1,17, 100% XXVIII : 6,53, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,79 - 1,65 (m, 1 H), 2,24 - 2,03 (m, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,67 - 2,60 (m, 3 H), 2,86 (d, <i>J</i> = 10,80 Гц, 1 H), 3,21 (t, <i>J</i> = 10,80 Гц, 1 H), 3,31 (d, <i>J</i> = 3,90 Гц, 1 H), 3,96 - 3,79 (m, 2 H), 4,95 - 4,68 (m, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H). ¹⁹ F ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. -178,31.
204-I		6-(4-((3-(1-гидроксиэтил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-4-метоксиникотинонитрил (Энантиомер-1)	489,3	S: 1,38, 99,33% R: 1,05, 97,87% XXVIII : 5,73, 95,11% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,10 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 3 H), 1,77 (br. s., 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,74 (s, 3 H), 3,01 (br. s., 1 H), 3,54 (br. s., 3 H), 4,11 (s, 3 H), 4,15 (br. s., 1 H), 4,54 (br. s., 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 6,40 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,53 (br. s., 1 H), 8,75 (s, 1 H).
205-I		6-(4-((3-(диформетил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил (Энантиомер-1)	479,2	S: 1,80, 94,40% R: 1,23, 94,62% X : 4,29, 89,07% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,77 (br. s., 1 H), 2,01 (br. s., 1 H), 2,14 - 2,08 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,84 (br. s., 2 H), 2,94 (br. s., 1 H), 3,62 (br. s., 2 H), 4,24 (br. s., 1 H), 5,49 - 5,30 (m, 2 H), 5,96 (br. s., 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,60 Гц, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,88 (br. s., 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,57 (br. s., 1 H), 8,84 (s, 1 H). ¹⁹ F ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. -126,20, -126,07.

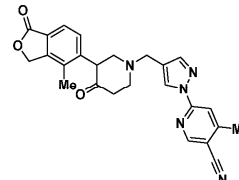
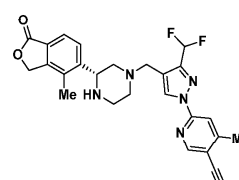
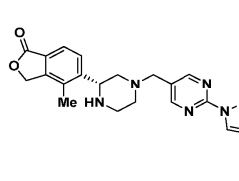
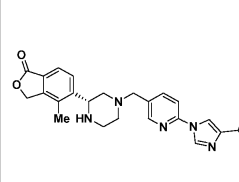
206-I		4-метил-5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-метил-4-((1-(5-метилпиразин-2-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	419,3	R: 0,63, 94,20% S: 1,40, 95,10% VIII: 5,80, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,73 (br. s., 2 H), 2,31 - 2,18 (m, 3 H), 2,56 - 2,52 (m, 4 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 10,30 Гц, 2 H), 2,98 (br. s., 1 H), 3,53 (s, 2 H), 4,16 (br. s., 1 H), 5,37 (d, <i>J</i> = 2,00 Гц, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,88 - 7,74 (m, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 9,05 (d, <i>J</i> = 1,50 Гц, 1 H).
207-I		5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(6-метоксипиримидин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	435,2	S: 1,34, 99,14% R: 0,73, 100% XXV: 13,93, 98,14% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,02 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,80 - 1,61 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,79 (d, <i>J</i> = 10,30 Гц, 2 H), 2,96 (br. s., 1 H), 3,18 (d, <i>J</i> = 5,40 Гц, 1 H), 3,51 (s, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 4,15 (d, <i>J</i> = 8,60 Гц, 1 H), 5,47 - 5,29 (m, 2 H), 7,16 (d, <i>J</i> = 1,00 Гц, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,88 - 7,81 (m, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,71 (d, <i>J</i> = 1,00 Гц, 1 H).
208-I		5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	435,3	S: 1,07, 95,74% R: 0,55, 98,67% XIV: 5,56, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 5,60 Гц, 3 H), 1,73 (d, <i>J</i> = 10,30 Гц, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 10,30 Гц, 2 H), 2,98 (br. s., 1 H), 3,48 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 4,18 (br. s., 1 H), 5,47 - 5,28 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,05 (s, 2 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
209-I		4-метил-5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-метил-4-((1-(2-метилпиримидин-5-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	419,2	S: 0,98, 93,79% R: 0,50, 98,28% XXVI: 9,79, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,04 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,72 (br. s., 2 H), 2,33 - 2,14 (m, 3 H), 2,70 - 2,60 (m, 3 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 8,60 Гц, 2 H), 2,98 (br. s., 1 H), 3,49 (s, 2 H), 4,16 (br. s., 1 H), 5,45 - 5,30 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,22 - 9,09 (m, 2 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
210-I		4-метил-6-(3-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)изоксазол-5-ил)никотинитрил	444,2	R: 1,50, 94,28% S: 1,13, 95,39%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,04 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,94 - 1,80 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,64 - 2,54 (m, 4 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 10,30 Гц, 2 H), 3,00 (br. s., 1 H), 3,72 (s, 2 H), 4,19 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H).
211-I		6-(4-((3-гидрокси-4-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пирролидин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (Диастереомер I: Энантиомер-I)	430,2	R: 0,99, 100% S: 1,25, 100% XVIII: 16,83, 99,40% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,26 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,84 - 3,03 (m, 2 H), 3,19 (dd, <i>J</i> = 10,10, 5,70 Гц, 1 H), 3,51 - 3,63 (m, 1 H), 3,70 (s, 2 H), 4,38 - 4,48 (m, 1 H), 4,51 (d, <i>J</i> = 4,90 Гц, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

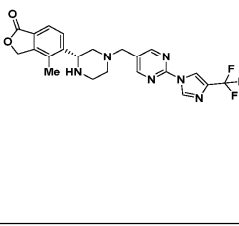
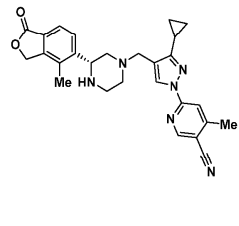
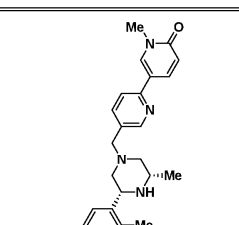
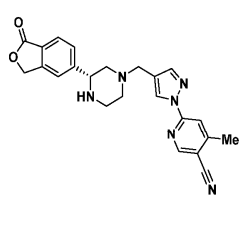
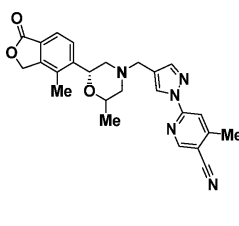
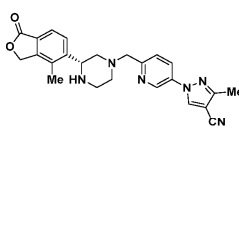
212-II		6-(4-((3-фтор-4-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пирролидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил (Диастереомер I: Энантиомер-II)	432,2	R: 1,12, 94,07% S: 1,80, 93,34% VIII: 4,92, 99,73% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 2,30 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,93 - 3,02 (m, 1 H), 3,05 (br. s., 1 H), 3,24 - 3,29 (m, 1 H), 3,39 (d, J = 6,10 Гц, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 3,74 (d, J = 5,60 Гц, 1 H), 3,78 - 3,88 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,53 (d, J = 8,30 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 7,80 Гц, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. -164,03.
213-I		6-(4-((3-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил (Энантиомер-I)	487,3	R: 1,18, 93,00% S: 1,61, 93,00% XXV: 6,47, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,14 (d, J = 3,90 Гц, 6 H), 1,71 (t, J = 10,40 Гц, 1 H), 1,82 (t, J = 10,50 Гц, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,73 - 2,85 (m, 2 H), 2,92 (d, J = 10,00 Гц, 1 H), 3,51 (d, J = 13,90 Гц, 1 H), 3,59 (d, J = 13,70 Гц, 1 H), 4,15 (d, J = 7,60 Гц, 1 H), 4,40 (br. s., 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,66 (d, J = 7,80 Гц, 1 H), 7,82 (d, J = 7,80 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
214-I		4-метил-6-(5-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)изоксазол-3-ил)никотинонитрил	444,2	R: 1,16, 97,73% S: 1,56, 97,61% XVIII: 5,63, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,03 (d, J = 6,10 Гц, 3 H), 1,86 (dt, J = 13,60, 10,5 Гц, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,55 - 2,65 (m, 4 H), 2,83 (d, J = 10,80 Гц, 2 H), 2,93 - 3,04 (m, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 4,17 (d, J = 8,10 Гц, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 7,80 Гц, 1 H), 7,73 - 7,83 (m, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H).
215-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	416,20	A: 1,07, 99,60% B: 1,32, 98,32% XVIII: 16,98, 98,00% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,87 - 1,96 (m, 1 H), 2,12 - 2,17 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,75 - 2,85 (m, 2 H), 2,94 (d, J = 12,96 Гц, 1 H), 3,02 (d, J = 11,98 Гц, 1 H), 3,54 - 3,65 (m, 2 H), 4,12 (d, J = 8,80 Гц, 1 H), 5,31 - 5,43 (m, 2 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H), 7,77 (d, J = 7,83 Гц, 1 H), 8,44 (d, J = 1,22 Гц, 1 H), 8,75 (s, 2 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

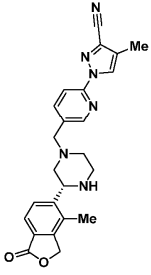
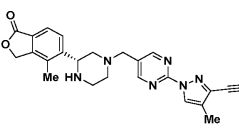
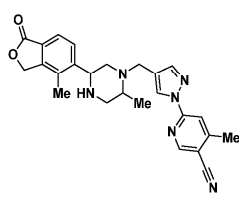
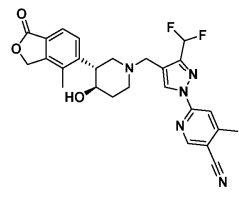
216-I		(<i>R</i>)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1H-имидазол-4-карбонитрил	405,20	E: 7,08, 97,55% 98,45% XIV: 7,18, 98,01% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,87 - 1,96 (m, 1 H), 2,12 - 2,17 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,75 - 2,85 (m, 2 H), 2,94 (d, <i>J</i> = 12,96 Гц, 1 H), 3,02 (d, <i>J</i> = 11,98 Гц, 1 H), 3,54 - 3,65 (m, 2 H), 4,12 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1 H), 5,31 - 5,43 (m, 2 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 8,44 (d, <i>J</i> = 1,22 Гц, 1 H), 8,75 (s, 2 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
217-I		(<i>R</i>)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	417,5	S : 1,14, 98,53% R: 1,34, 99,21% XVIII: 24,93, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,92 (t, <i>J</i> = 10,64 Гц, 1 H), 2,15 - 2,22 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,80 (t, <i>J</i> = 9,05 Гц, 2 H), 2,87 - 2,96 (m, 1 H), 2,96 - 3,05 (m, 1 H), 3,58 - 3,74 (m, 2 H), 4,11 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1 H), 5,28 - 5,43 (m, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 8,94 (s, 2 H), 9,78 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
218-I		(<i>R</i>)-3-циклопропил-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	456,5	S: 1,08, 99,41% R: 1,32, 99,66% XVIII: 19,26, 98,54% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 - 0,88 (m, 2 H), 1,17 - 1,04 (m, 2 H), 1,87 (t, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1 H), 2,11 - 2,02 (m, 1 H), 2,20 - 2,11 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,77 (t, <i>J</i> = 12,00 Гц, 2 H), 2,94 - 2,84 (m, 1 H), 3,07 - 2,96 (m, 1 H), 3,74 - 3,50 (m, 2 H), 4,07 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 5,48 - 5,24 (m, 2 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,81 (s, 2 H), 9,32 (s, 1 H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
219-I		(<i>R</i>)-3-(дифторметокси)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	481,3	S: 1,29, 99,02% R: 1,60, 99,41% XVIII: 7,03, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,16 (t, <i>J</i> = 7,20 Гц, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,93 (dd, <i>J</i> = 12,20, 7,1 Гц, 2 H), 3,03 (br. s., 2 H), 3,42 (br. s., 2 H), 3,78 (br. s., 2 H), 4,73 (br. s., 1 H), 5,43 (d, <i>J</i> = 14,20 Гц, 1 H), 7,58 (t, <i>J</i> = 53,50 Гц, 1 H), 7,80 - 7,67 (m, 1 H), 7,90 - 7,81 (m, 1 H), 8,06 (dd, <i>J</i> = 8,40, 2,10 Гц, 1 H), 8,50 (d, <i>J</i> = 1,70 Гц, 1 H), 9,40 (s, 1 H). ¹⁹ F ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. - 84,69.
220-I		(<i>R</i>)-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-морфолинонитрил	500,2	S: 0,96, 99,62% R: 1,27, 97,76% XIV: 10,79, 99,64% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,33 (s, 3 H), 2,60 (br. s., 1 H), 3,16 (br. s., 2 H), 3,21 (br. s., 1 H), 3,48 - 3,34 (m, 2 H), 3,60 - 3,54 (m, 4 H), 3,80 - 3,74 (m, 4 H), 3,83 (br. s., 2 H), 4,74 (d, <i>J</i> = 10,80 Гц, 1 H), 5,52 - 5,39 (m, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,84 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
221-I		(<i>R</i>)-3-метил-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	430,20	G: 11,37, 97,70% F: 10,57, 97,50% XVIII: 18,61, 98,90% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,91 (s, 1 H), 2,15 - 2,23 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,72 - 2,85 (m, 2 H), 2,94 (d, <i>J</i> = 10,52 Гц, 1 H), 3,01 (d, <i>J</i> = 9,54 Гц, 1 H), 3,57 - 3,71 (m, 2 H), 4,11 (d, <i>J</i> = 9,54 Гц, 1 H), 5,29 - 5,43 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,83 Гц, 1 H), 8,83 (s, 2 H), 9,34 (s, 1 H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

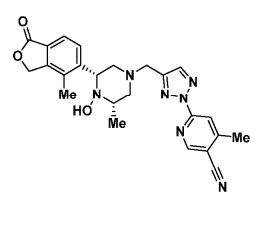
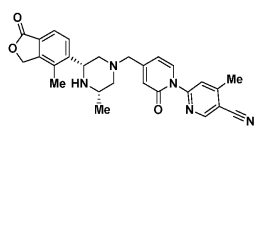
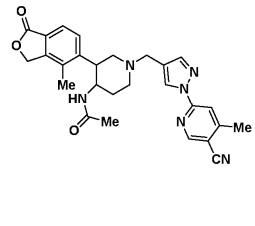
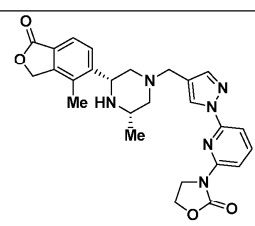
222-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	405,00	В: 1,42, 100% А: 1,18, 100% XIV: 7,16, 98,10% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,93 (br. s., 1 H), 2,15 - 2,22 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H), 2,80 (t, <i>J</i> = 12,47 Гц, 2 H), 2,96 (br. s., 1 H), 3,03 (br. s., 1 H), 3,57 - 3,71 (m, 2 H), 4,17 (br. s., 1 H), 5,28 - 5,43 (m, 2 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,34 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 8,01 - 8,14 (m, 2 H), 8,49 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
223-I		(<i>R</i>)-3-метокси-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	445,10	В: 1,81, 100% А: 1,48, 100% XIV: 7,96, 98,66% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,85 (t, <i>J</i> = 10,52 Гц, 1 H), 2,09 - 2,20 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H) 2,71 - 2,81 (m, 2 H), 2,92 (d, <i>J</i> = 10,03 Гц, 1 H), 2,96 - 3,03 (m, 1 H), 3,51 - 3,66 (m, 2 H), 4,04 (m, 4 H), 4,08 (d, <i>J</i> = 9,29 Гц, 1 H), 5,36 (d, <i>J</i> = 1,22 Гц, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,73 - 7,83 (m, 1 H), 7,95 - 8,02 (m, 1 H), 8,39 (d, <i>J</i> = 1,96 Гц, 1 H), 9,21 (s, 1 H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
224-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	406,3	С: 7,89, 98,69% G: 8,99, 98,54% XVIII: 20,31, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,95 - 2,04 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,23 - 2,36 (m, 1 H), 2,70 (d, <i>J</i> = 9,60 Гц, 1 H), 2,90 (d, <i>J</i> = 12,00 Гц, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 3,65 - 3,77 (m, 1 H), 3,97 (d, <i>J</i> = 7,20 Гц, 1 H), 4,82 (d, <i>J</i> = 7,58 Гц, 1 H), 5,26 - 5,45 (m, 2 H), 7,61 - 7,68 (m, 3 H), 8,47 (dd, <i>J</i> = 8,31, 2,20 Гц, 1 H), 8,78 (s, 2 H).
225-I		(<i>R</i>)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонитрил	416,2	В: 1,24, 100% А: 0,99, 100% XIV: 7,96, 97,30% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,95 - 1,84 (m, 1 H), 2,21 - 2,14 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,78 (t, <i>J</i> = 9,80 Гц, 2 H), 2,92 (d, <i>J</i> = 9,80 Гц, 1 H), 2,99 (s, 1 H), 3,61 - 3,73 (m, 2 H), 4,10 (d, <i>J</i> = 10,50 Гц, 1 H), 5,43 - 5,29 (m, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,21 - 8,08 (m, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
226-I		(<i>R</i>)-3-этил-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	443,2	В: 1,67, 100% А: 1,25, 98,15% XIV: 7,78, 99,0% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,30 (t, <i>J</i> = 7,60 Гц, 3 H), 1,85 (t, <i>J</i> = 10,30 Гц, 1 H), 2,10 - 2,20 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,70-2,85 (m, 4 H), 2,94 - 2,85 (m, 1 H), 3,06 - 2,95 (m, 1 H), 3,60 (q, <i>J</i> = 13,50 Гц, 2 H), 4,08 (d, <i>J</i> = 10,00 Гц, 1 H), 5,24 - 5,48 (m, 2 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 8,40, 2,1 Гц, 1 H), 8,41 (d, <i>J</i> = 2,00 Гц, 1 H), 9,27 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
227-I		(<i>R</i>)-3-метокси-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	446,2	В: 1,17, 95,59% А: 0,97, 94,45% XVIII: 18,87, 97,5% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,87 (t, <i>J</i> = 10,50 Гц, 1 H), 2,11-2,20 (m, 2 H), 2,21-2,30 (m, 3 H), 2,77 (t, <i>J</i> = 12,30 Гц, 2 H), 2,84 - 2,94 (m, 1 H), 2,95 - 3,06 (m, 1 H), 3,53 - 3,74 (m, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 4,07 (d, <i>J</i> = 7,50 Гц, 1 H), 5,27 - 5,50 (m, 2 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1 H), 8,80 (s, 2 H), 9,30 (s, 1 H).

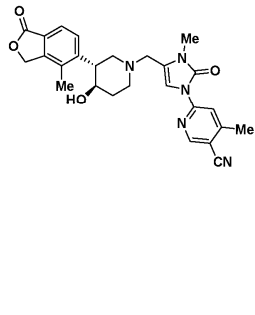
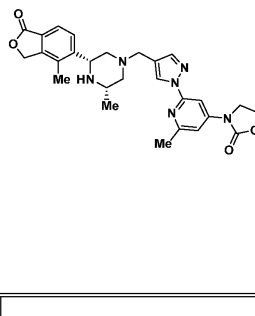
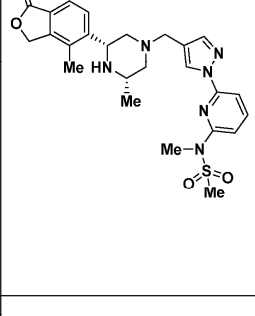
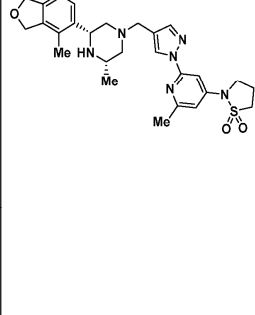
228-I		(<i>R</i>)-3-этил-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	444,3	В: 1,24, 99,34% А: 1,04, 100% XVIII: 18,45, 98,08% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,34 (s, 1 H), 8,83 (s, 2 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 5,47 - 5,26 (m, 2 H), 4,11 (d, <i>J</i> = 9,30 Гц, 1 H), 3,73 - 3,52 (m, 2 H), 3,06 - 2,97 (m, 1 H), 2,96 - 2,87 (m, 1 H), 2,85 - 2,71 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 2,22 - 2,12 (m, 1 H), 1,90 (t, <i>J</i> = 10,30 Гц, 1 H), 1,29 (t, <i>J</i> = 7,60 Гц, 3 H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
229-I		(<i>R</i>)-3-(дифторметил)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	466,3	В: 1,25, 95,14% А: 1,02, 96,07% XIV: 10,12, 98,00% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,90 (t, <i>J</i> = 9,80 Гц, 1 H), 2,09 - 2,22 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,79 (t, <i>J</i> = 11,00 Гц, 2 H), 2,92 (d, <i>J</i> = 9,80 Гц, 1 H), 2,96 - 3,05 (m, 1 H), 3,59 - 3,76 (m, 2 H), 4,09 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1 H), 5,21 - 5,48 (m, 2 H), 7,23 - 7,49 (t, <i>J</i> = 52,80 Гц, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1H), 8,90 (s, 2 H), 9,62 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона), ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. -114,59.
230-I		(<i>R</i>)-4-метил-2-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил	430,2	В: 1,05, 98,55% А: 0,76, 97,72% XVIII: 18,27, 99,00% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,91 (s, 1 H), 2,27 (s, 4 H), 2,70 (s, 3 H), 2,86 (br. s., 2 H), 2,99 (s, 1 H), 3,08 (br. s., 1 H), 3,56 (br. s., 2 H), 4,23 (br. s., 1 H), 5,22 - 5,50 (m, 2 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), (9,20 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
231-I		(<i>R</i>)-2-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)изоникотинонитрил	484,3	В: 1,45, 99,72% А: 1,09, 100% XVIII: 15,10, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,97 - 2,01 (m, 4 H), 2,34 (s, 4 H), 3,05 (d, <i>J</i> = 10,30 Гц, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 3,40 (br. s., 1 H), 3,67 (br. s., 5 H), 4,72 (br.s., 1 H), 5,45 (d, <i>J</i> = 12,70 Гц, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 7,69-7,76 (m, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H).

232-I		4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-4-оксопиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил	442,2	R: 1,34, 62,00% S: 1,86, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 2,15 (s, 3 H), 2,35 (d, J = 14,43 Гц, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,62 - 2,71 (m, 2 H), 2,73 - 2,89 (m, 1 H), 3,20 (br. s., 2 H), 3,75 (s, 2 H), 4,27 (dd, J = 11,37, 5,50 Гц, 1 H), 5,30 - 5,44 (m, 2 H), 7,42 (d, J = 8,07 Гц, 1 H), 7,62 (d, J = 7,58 Гц, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H).
233-I		(R)-6-(3-(дифторметил)-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил	479,1	R: 1,59, 99,30% S: 1,94, 98,00% XVIII: 10,70, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,89 (br. s., 1 H), 2,19 (br. s., 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,76 - 2,89 (m, 2 H), 2,94 (br. s., 1 H), 3,03 (br. s., 1 H), 3,51 - 3,67 (m, 2 H), 4,12 (br. s., 1 H), 5,36 (d, J = 3,18 Гц, 2 H), 7,08 - 7,39 (m, 1 H), 7,66 (d, J = 7,58 Гц, 1 H), 7,77 (d, J = 7,83 Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. -114,2.
234-I		(R)-5-(4-((2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он	392,1	R: 0,93, 97,00% S: 1,06, 93,50% XIV: 7,53, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,86 - 1,95 (m, 1 H), 2,13 - 2,22 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,64 - 2,84 (m, 2 H), 2,86 - 3,05 (m, 2 H), 3,65 (d, J = 8,07 Гц, 2 H), 4,09 (d, J = 8,31 Гц, 1 H), 5,36 (d, J = 4,40 Гц, 2 H), 7,65 (d, J = 7,83 Гц, 1 H), 7,78 (d, J = 7,58 Гц, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,87 (s, 2 H), 9,43 (s, 1 H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
235-I		(R)-5-(4-((6-(4(дифторметил)-1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он	440,1	R: 1,19, 95,40% S: 1,45, 98,40% XIV: 6,79, 88,00% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,79 - 1,90 (m, 1 H), 2,09 - 2,19 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,72 - 2,80 (m, 2 H), 2,86 - 2,93 (m, 1 H), 2,94 - 3,03 (m, 1 H), 3,49 - 3,53 (m, 2 H), 4,07 (d, J = 7,58 Гц, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 6,82 - 7,14 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 7,83 Гц, 1 H), 7,78 (d, J = 8,07 Гц, 1 H), 7,86 (d, J = 8,07 Гц, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,31, 2,20 Гц, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 1,71 Гц, 1 H), 8,62 (s, 1 H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. -112,0.

236-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((2-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	459,1	A: 1,34, 96,60% B: 1,65, 97,40% XIV: 6,82, 97,00% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,94 (br. s., 1 H), 2,21 (br. s., 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,82 (br. s., 2 H), 2,91 - 3,08 (m, 2 H), 3,66 (d, <i>J</i> = 5,87 Гц, 2 H), 4,13 (br. s., 1 H), 5,37 (d, <i>J</i> = 6,36 Гц, 2 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,86 (s, 2 H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. - 61,7.
237-I		(<i>R</i>)-6-(3-циклопропил-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил	469,1	R: 1,57, 97,90% S: 2,03, 98,00% XVII: 8,49, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 0,89 - 0,99 (m, 4 H), 1,84 (t, <i>J</i> = 10,03 Гц, 1 H), 2,05 - 2,19 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 2,76 - 2,95 (m, 3 H), 3,01 (d, <i>J</i> = 12,23 Гц, 1 H), 3,54 (d, <i>J</i> = 9,78 Гц, 2 H), 4,08 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,74 - 7,83 (m, 2 H), 8,39 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
238-I		1'-метил-5-(((3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-[2,3'-бипиридин]-6'(1'H)-он	445,2	R: 0,46, 100% S: 1,02, 96,10%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,15 - 1,24 (m, 3 H), 2,20 - 2,24 (m, 4 H), 2,52 - 2,55 (m, 2 H), 2,96 (br. s., 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,68 (br. s., 2 H), 5,54 - 5,31 (m, 2 H), 6,50 (d, <i>J</i> = 9,30 Гц, 1 H), 7,79 (s, 4 H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 9,40, 2,60 Гц, 1 H), (8,53 (d, <i>J</i> = 2,70 Гц, 2 H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
239-I		(<i>R</i>)-4-метил-6-(4-((3-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил	415,2	R: 0,93, 95,50% S: 1,23, 95,40%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,83-1,97 (m, 1 H), 2,06 - 2,18 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,75 - 2,92 (m, 3 H), 3,00 (d, <i>J</i> = 10,5 Гц, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,96 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
240-I		4-метил-6-(4-(((6 <i>R</i>)-2-метил-6-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинонитрил (Диастереомер I)	444,2	R: 1,16, 100% S: 1,78, 94,30% XVIII: 14,40, 98,00% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,17 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,86 (br. s., 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,88 (d, <i>J</i> = 11,50 Гц, 2 H), 3,56 (br. s., 2 H), 3,84 (br. s., 1 H), 4,87 (d, <i>J</i> = 10,00 Гц, 1 H), 5,49 - 5,26 (m, 2 H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,55 (br. s., 1 H), 8,83 (s, 1 H).
241-I		(<i>R</i>)-3-метил-1-(6-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	429,1	R: 0,94, 98,10% S: 1,18, 94,30%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,34 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,60 (d, <i>J</i> = 13,00 Гц, 2 H), 3,09 (d, <i>J</i> = 12,50 Гц, 2 H), 3,42 (br. s., 2 H), 3,89 (br. s., 2 H), 4,78 (br. s., 1 H), 5,54 - 5,34 (m, 2 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 8,60, 2,4 Гц, 1 H), 9,01 (d, <i>J</i> = 2,20 Гц, 2 H), 9,29 (s, 1 H).

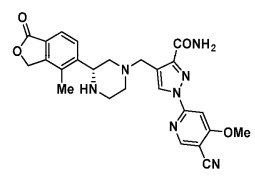
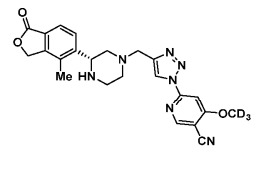
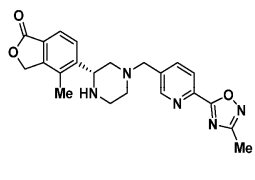
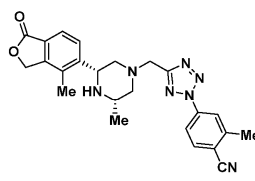
242-I		(<i>R</i>)-4-метил-1-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбонитрил	429,1	R: 1,54, 97,80% S: 1,89, 95,10% XVIII: 14,07, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,85 (t, <i>J</i> = 9,66 Гц, 1 H), 2,11 - 2,19 (m, 1 H), 2,23 (d, <i>J</i> = 4,16 Гц, 6 H), 2,71 - 2,82 (m, 2 H), 2,90 (t, <i>J</i> = 11,37 Гц, 1 H), 2,99 (d, <i>J</i> = 11,00 Гц, 1 H), 3,54 - 3,68 (m, 2 H), 4,08 (d, <i>J</i> = 7,34 Гц, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,07 Гц, 1 H), 7,91 - 7,96 (m, 1 H), 7,98 - 8,03 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H). (Не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
243-I		(<i>R</i>)-4-метил-1-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбонитрил	431,0	R: 1,00, 98,90% S: 1,24, 99,30% XVIII: 9,09, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,97 - 1,82 (m, 1 H), 2,13 - 2,21 (m, 1 H), 2,22 - 2,29 (m, 6 H), 2,80 (t, <i>J</i> = 11,60 Гц, 2 H), 2,88 - 2,96 (m, 1 H), 2,97 - 3,05 (m, 1 H), 3,55 - 3,74 (m, 2 H), 4,10 (d, <i>J</i> = 8,60 Гц, 1 H), 5,26 - 5,48 (m, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,72 (d, <i>J</i> = 0,70 Гц, 1 H), 8,86 (s, 2 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
244-II		4-метил-6-(4-((2-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил (Энантиомер-II)	443,2	R: 1,35, 100% S: 1,73, 100% XVIII: 9,09, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,32 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 2,30 - 2,33 (m, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,79 (br. s., 1 H), 3,06 - 3,15 (m, 3 H), 3,89 (d, <i>J</i> = 14,40 Гц, 2 H), 3,99 (d, <i>J</i> = 14,90 Гц, 1 H), 4,70 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1 H), 5,50 - 5,39 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
245-I		6-(3-(дифторметил)-4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил	494,2	R: 1,18, 100% S: 1,71, 98,90% XXVI: 4,36, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,64 (d, <i>J</i> = 9,30 Гц, 1 H), 1,92 (br. s., 1 H), 2,00 - 2,12 (m, 1 H), 2,23 (s, 4 H), 2,55 (s, 3 H), 2,58 - 2,66 (m, 1 H), 2,72 (d, <i>J</i> = 11,70 Гц, 1 H), 2,95 (d, <i>J</i> = 10,30 Гц, 1 H), 3,01 - 3,14 (m, 1 H), 3,46 - 3,67 (m, 2 H), 3,75 (br. s., 1 H), 4,60 (d, <i>J</i> = 5,40 Гц, 1 H), 5,48 - 5,24 (m, 2 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,60 Гц, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. - 114,00

246-I		6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-гидрокси-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метилникотинонитрил	460,3	R: 0,76, 97,20% S: 1,30, 93,30% XXV: 15,22, 98,00% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,20 - 1,11 (m, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,30 - 2,33 (m, 1 H) 2,55 - 2,66 (m, 4 H), 2,74 (s, 1 H), 2,80 (br. s., 1 H), 4,25 (br. s., 3 H), 5,31 - 5,49 (m, 2 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,96 - 8,22 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 8,92 - 9,05 (m, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
247-I		4'-метил-4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксо-2H-[1,2'-бипиридин]-5'-карбонитрил	470,2	R: 1,18, 96,30% S: 1,52, 100% XIV: 3,45, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,04 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 2,32 - 2,25 (m, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,75 - 2,72 (m, 1 H), 2,79 (d, <i>J</i> = 11,50 Гц, 2 H), 2,90 (s, 1 H), 3,01 (br. s., 1 H), 3,42 (s, 2 H), 4,20 (d, <i>J</i> = 10,30 Гц, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 6,51 - 6,39 (m, 2 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,91 (d, <i>J</i> = 7,30 Гц, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
248-I		N-(1-((1-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-4-ил)ацетамид (Диастереомер II Энантиомер-1)	485,3	S: 1,28, 100% R: 0,94, 100% XXV: 4,99, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,56 (s, 3 H), 1,65 - 1,57 (m, 1 H), 1,98 - 1,79 (m, 2 H), 2,18 (t, <i>J</i> = 11,70 Гц, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,98 - 2,85 (m, 2 H), 3,22 - 3,13 (m, 2 H), 4,13 - 4,04 (m, 1 H), 4,17 (d, <i>J</i> = 4,60 Гц, 1 H), 5,42 - 5,23 (m, 2 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H).
249-I		3-(6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)оксазолидин-2-он	489,3	S: 1,41, 93,18% R: 1,01, 94,16% VIII: 5,38, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,72-1,75 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,80 (br. s., 2 H), 2,98 (br. s., 1 H), 3,50 - 3,48 (m., 2 H), 4,17 (d, <i>J</i> = 9,80 Гц, 1 H), 4,39 - 4,23 (m, 2 H), 4,61 - 4,39 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 7,10, 1,70 Гц, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,09 - 7,91 (m, 2 H), 8,47 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

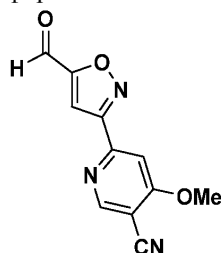
250-I		6-4-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)-4-метилникотинонитрил	474,4	S: 1,44, 100% R: 0,95, 100% VIII: 5,92, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,25 (s, 2 H), 1,69 - 1,54 (m, 1 H), 2,03 - 1,87 (m, 1 H), 2,11 (t, <i>J</i> = 11,40 Гц, 1 H), 2,31 - 2,16 (m, 4 H), 2,78 (d, <i>J</i> = 11,00 Гц, 1 H), 2,97 (d, <i>J</i> = 12,50 Гц, 1 H), 3,05 (td, <i>J</i> = 10,40, 3,40 Гц, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,50 - 3,36 (m, 2 H), 3,81 - 3,70 (m, 1 H), 4,60 (d, <i>J</i> = 5,40 Гц, 1 H), 5,45 - 5,24 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
251-I		3-(2-метил-6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)оксазолидин-2-он	503,2	S: 1,39, 100% R: 0,95, 100% XV: 4,95, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,04 (d, <i>J</i> = 4,40 Гц, 3 H), 1,73 (br. s., 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,48 (s, 4 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 9,00 Гц, 2 H), 2,98 (br. s., 1 H), 3,52 (br. s., 2 H), 4,26 - 4,03 (m, 3 H), 4,57 - 4,44 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,27 (d, <i>J</i> = 1,70 Гц, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H).
252-I		N-метил-N-(6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)метансульфонамид	511,3	S: 1,42, 97,31% R: 1,00, 97,44% XV: 3,94, 98,52% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,73 (br. s., 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,74 (s, 1 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 9,80 Гц, 2 H), 2,97 (br. s., 1 H), 3,26 - 3,22 (m, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 3,55 - 3,46 (m, 2 H), 4,17 (d, <i>J</i> = 8,60 Гц, 1 H), 5,44 - 5,29 (m, 2 H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,70 - 7,60 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,04 - 7,95 (m, 1 H), 8,44 (s, 1 H).
253-I		5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(4-диоксидоизотиазолидин-2-ил)-6-метилпиридин-2-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	537,3	S: 1,41, 96,07% R: 0,99, 97,18% XVII: 8,82, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 6,40 Гц, 3 H), 1,24-1,20 (s, 2 H), 1,71 (t, <i>J</i> = 10,10 Гц, 2 H), 2,48 - 2,40 (m, 6 H), 2,80 (d, <i>J</i> = 10,80 Гц, 2 H), 2,97 (br. s., 1 H), 3,56 - 3,44 (m, 2 H), 3,64 (t, <i>J</i> = 7,20 Гц, 2 H), 3,86 (t, <i>J</i> = 6,60 Гц, 2 H), 4,16 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 6,87 (d, <i>J</i> = 1,70 Гц, 1 H), 7,52 (d, <i>J</i> = 1,70 Гц, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,42 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

254-I		1-(2-метоксипиридин-4-ил)-4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-2-он (Диастереомер I)	451,3	S: 1,23, 100% R: 0,47, 100% XXV: 7,16, 97,00% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,09 (d, <i>J</i> = 4,40 Гц, 3 H), 1,73 (q, <i>J</i> = 10,60 Гц, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,43 - 2,32 (m, 3 H), 2,75 - 2,59 (m, 2 H), 2,81 (t, <i>J</i> = 11,50 Гц, 2 H), 2,96 (br. s., 1 H), 3,55 (dd, <i>J</i> = 9,80, 5,60 Гц, 1 H), 3,87 - 3,77 (m, 3 H), 3,92 (dd, <i>J</i> = 9,70, 7,70 Гц, 1 H), 4,15 (d, <i>J</i> = 8,60 Гц, 1 H), 5,48 - 5,30 (m, 2 H), 7,05 (d, <i>J</i> = 1,50 Гц, 1 H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 6,00, 1,80 Гц, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,82 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 8,08 (d, <i>J</i> = 5,90 Гц, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
255-I		(<i>R</i>)-4-метокси-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил	446,2	G: 12,33, 99,40% E: 10,51, 98,80% XVIII: 20,06, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,84 - 1,94 (m, 1 H), 2,13 - 2,22 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,78 - 2,92 (m, 3 H), 2,93 - 3,01 (m, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 4,03 - 4,09 (m, 1 H), 4,16 (s, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
256-II		6-(4-((2,2-диметил-6-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (Энантиомер-II)	458,0	G: 14,03, 95,39% C: 12,55, 95,71% XIII: 3,82, 95,27% э.и.	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,20 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 1,67 - 1,77 (m, 1 H), 1,87 - 1,93 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,69 - 2,72 (m, 1 H), 2,93 - 2,96 (m, 1 H), 3,42 - 3,67 (m, 2 H), 5,08 (d, <i>J</i> = 8,69 Гц, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,64 (q, <i>J</i> = 7,93 Гц, 2 H), 7,87 (d, <i>J</i> = 2,40 Гц, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,55 (d, <i>J</i> = 2,40 Гц, 1 H), 8,84 (s, 1 H).
257-I		N-(1-((1-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид (Энантиомер-I)	485,1	R: 1,08, 100% S: 1,43, 100% XXI: 2,38, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,47 - 1,37 (m, 1 H), 1,79 (s, 3 H), 1,88 (d, <i>J</i> = 12,00 Гц, 1 H), 1,98 (t, <i>J</i> = 10,90 Гц, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,86 (d, <i>J</i> = 11,00 Гц, 1 H), 3,02 (br. s., 1 H), 3,21 (s, 1 H), 3,61 (s, 2 H), 3,93 (s, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 7,60 Гц, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

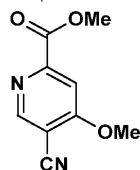
258-I		1-((1-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-4-илметилкарбамат (Энантиомер-I)	501,5	R: 1,10, 95,00% S: 1,55, 96,00% XXII: 6,23, 94,05% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,66 (d, <i>J</i> = 11,70 Гц, 1 H), 2,20 - 1,99 (m, 2 H), 2,33 - 2,23 (m, 4 H), 2,42 (d, <i>J</i> = 4,60 Гц, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,84 (d, <i>J</i> = 9,50 Гц, 1 H), 2,97 (d, <i>J</i> = 11,00 Гц, 1 H), 3,50 - 3,68 (m, 2 H), 5,00 - 4,75 (m, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 6,73 (d, <i>J</i> = 4,40 Гц, 1 H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
259-I		4-метил-6-(3-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)никотинитрил	445,2	R: 1,05, 100% S: 1,35, 99,10%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,12 - 0,93 (m, 3 H), 1,94 (dt, <i>J</i> = 17,20, 10,40 Гц, 2 H), 2,23 - 2,34 (m, 3 H), 2,68 - 2,60 (m, 3 H), 2,88 (t, <i>J</i> = 12,00 Гц, 2 H), 3,05 - 2,93 (m, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 4,17 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 5,47 - 5,32 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,74 (br. s., 1 H), 9,15 (s, 1 H).
260-I		(<i>R</i>)-1-(5-циано-4-метоксипиридин-2-ил)- <i>N</i> -метил-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксамид	502,2	R: 0,94, 100% S: 1,22, 98,74% XIV: 9,16, 98,74% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,95 (br. s., 1 H), 2,21 (br. s., 1 H), 2,27 (s, 4 H), 2,96 - 2,77 (m, 6 H), 3,04 (br. s., 1 H), 3,76 (br. s., 2 H), 4,14 (s, 3 H), 5,42 - 5,33 (m, 2 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,30 Гц, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 9,17 (br. s., 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
261-II		6-(4-(3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (Диастереомер II: Энантиомер-II)	458,2	R: 1,08, 100% S: 1,44, 100% XXVII: 4,90, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,64 - 1,45 (m, 1 H), 1,78 (d, <i>J</i> = 12,20 Гц, 1 H), 2,14 (br. s., 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,59 - 2,54 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 3,11 (d, <i>J</i> = 7,60 Гц, 1 H), 3,37 - 3,28 (m, 2 H), 3,56 - 3,46 (m, 1 H), 3,37-3,43 (m, 2 H), 4,39 (br. s., 2 H), 4,88 (br. s., 1 H), 5,41 (s, 2 H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,06 (s, 2 H), 9,01 - 8,86 (m, 2 H).

262-I		(<i>R</i>)-1-(5-циано-4-метоксипиридин-2-ил)-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксамид	488,2	R: 0,86, 100% S: 1,13, 100% XIV: 9,31, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,34 (s, 4 H), 2,93 (dd, <i>J</i> = 12,20, 6,40 Гц, 1 H), 3,11 (d, <i>J</i> = 11,70 Гц, 2 H), 3,97 (br. s., 2 H), 4,13 (s, 3 H), 4,74 (br. s., 1 H), 5,57 - 5,28 (m, 2 H), 7,56 (br. s., 1 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,83 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,11 (br. s., 1 H), 8,65 (br. s., 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,87 (br. s., 1 H), 9,37 (br. s., 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
263-I		(<i>R</i>)-4-(метокси- <i>d</i> ₃)-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил	449,2	R: 0,95, 100% S: 1,3, 98,70%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,91 (s, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,45 (br. s., 1 H), 2,86 (br. s., 3 H), 3,00 (br. s., 1 H), 3,76 (s, 2 H), 4,12 (br. s., 1 H), 5,44 - 5,31 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
264-I		(<i>R</i>)-4-метил-5-(4-((6-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	406,2	R: 0,85, 98,08% S: 1,07, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,99 (br. s., 1 H), 2,25 (s, 4 H), 2,45 (s, 3 H), 2,81 (t, <i>J</i> = 12,80 Гц, 2 H), 3,11 - 2,95 (m, 2 H), 3,63-3,78 - (m, 2 H), 4,20 (br. s., 1 H), 5,44 - 5,30 (m, 2 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,60 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 8,10, 2,00 Гц, 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,75 (d, <i>J</i> = 1,50 Гц, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
265-I		2-метил-4-(5-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-тетразол-2-ил)бензонитрил	444,2	R: 1,23, 97,88% S: 1,63, 100% VIII: 4,75, 98,84% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 5,90 Гц, 3 H), 2,00 - 1,78 (m, 2 H), 2,32 - 2,21 (m, 3 H), 2,66 - 2,56 (m, 3 H), 3,05 - 2,79 (m, 3 H), 4,04 - 3,86 (m, 2 H), 4,17 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,15 - 7,99 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

Промежуточное соединение 193: 6-(5-формилизоксазол-3-ил)-4-метоксиникотинитрил

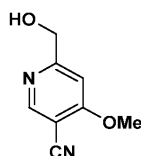


Промежуточное соединение 193А: метил-5-циано-4-метоксипиколинат



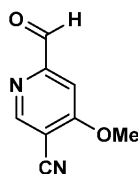
Промежуточное соединение 193А получали (6,00 г, 52,60%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 16А, и используя в качестве исходного соединения 6-хлор-4-метоксиникотинитрил (10,00 г, 59,30 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 3,93 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 7,82 (s, 1H), 8,94 (s, 1H). ЖХМС (методика-1): время удерживания 0,79 мин, [M+H] 192,9.

Промежуточное соединение 193В: 6-(гидроксиметил)-4-метоксиникотинитрил



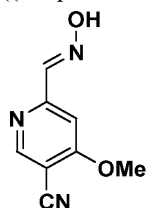
К перемешиваемому раствору метил-5-циано-4-метоксипиридината (3,00 г, 15,61 ммоль) в смеси THF (50 мл) и EtOH (50 мл) добавляли хлорид кальция (4,33 г, 39,00 ммоль) с последующим добавлением NaBH_4 (2,36 г, 62,40 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления, разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 193B (1,80 г, 70,20%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 4,02 (s, 3H), 4,60 (d, $J=3,00$ Гц, 2H), 5,72 (t, $J=3,50$ Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,56 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 164,9.

Промежуточное соединение 193C: 6-формил-4-метоксиникотинитрил



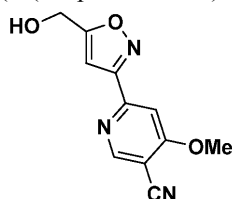
Промежуточное соединение 193C получали (1,70 г, 96,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 193B (1,80 г, 10,96 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (6,98 г, 16,45 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 4,12 (s, 3H), 7,70 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,99 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 193D: (E)-6-((гидроксиимино)метил)-4-метоксиникотинитрил



Промежуточное соединение 193D получали (0,90 г, 78,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 110B, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 193C (1,05 г, 6,48 ммоль) и гидросиламин-гидрохлорид (0,54 г, 7,77 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 4,04 (s, 3H), 7,50 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 12,14 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,73 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 177,9.

Промежуточное соединение 193E: 6-(5-(гидроксиметил)изоксазол-3-ил)-4-метоксиникотинитрил

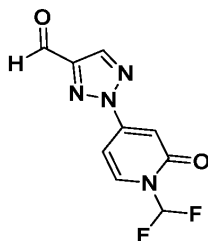


Промежуточное соединение 193E получали (0,15 г, 25,50%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 110C, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 193D (0,77 г, 3,75 ммоль) и проп-2-ин-1-ол (0,14 г, 2,54 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 4,12 (s, 3H), 4,66 (d, $J=5,00$ Гц, 2H), 5,77 (t, $J=5,00$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,95 (s, 1H). ЖХМС (методика-I): время удерживания 0,84 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 232,0.

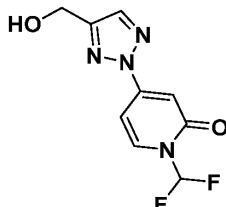
Промежуточное соединение 193.

Промежуточное соединение 193 получали (0,17 г, 90,00%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 193E (0,19 г, 0,82 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (0,52 г, 1,23 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 4,12 (s, 3H), 7,94 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,99 (s, 1H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 194: 2-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбальдегид



Промежуточное соединение 194А: 1-(дифторметил)-4-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2(1Н)-он

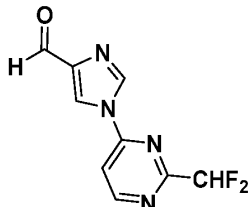


Промежуточное соединение 194А получали (0,20 г, 61,70%) в виде беловатого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 42, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 28А (0,13 г, 1,33 ммоль) и промежуточное соединение 58А (0,30 г, 1,33 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,62 (d, J=5,52 Гц, 2H), 5,42 (s, 1H), 7,14 (d, J=2,01 Гц, 1H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 7,85 - 8,04 (m, 1H), 8,07 (d, J=7,53 Гц, 1H), 8,91 (s, 1H). ¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. - 101,0. ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,54 мин, [M+H] 243,0.

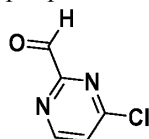
Промежуточное соединение 194.

Промежуточное соединение 194 получали (0,08 г, 40,40%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 194А (0,20 г, 0,82 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (0,70 г, 1,65 ммоль). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,16 - 7,23 (m, 1H), 7,24 - 7,27 (m, 1H), 7,70 - 8,07 (m, 1H), 8,12 - 8,18 (m, 1H), 9,76 (s, 1H), 10,13 (s, 1H). ЖХМС (методика-J): время удерживания 0,98 мин, [M+H] 241,0.

Промежуточное соединение 195: 1-(2-(дифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-4-карбальдегид

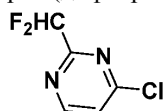


Промежуточное соединение 195А: 4-хлорпиримидин-2-карбальдегид



К перемешиваемому раствору 4-хлорпиримидин-2-карбонитрила (0,25 г, 1,79 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 1М DIBAL-H в гептане (1,79 мл, 1,79 ммоль) при -78°C и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Полученную смесь разбавляли насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали добавлением 10% MeOH в DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 195А (0,100 г, неочищенное вещество). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,42 мин [M+H] 143,2. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 195В: 4-хлор-2-(дифторметил)пиримидин



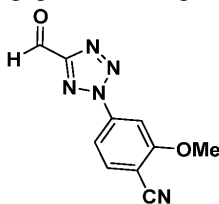
Промежуточное соединение 195В получали (0,80 г, 36,70%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 4В, и используя в качестве исходных соединений про-

межуточное соединение 195А (1,70 г, 11,93 ммоль) и DAST (3,15 мл, 23,85 ммоль). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 6,44 - 6,80 (m, 1H), 7,49 (d, $J=5,40$ Гц, 1H), 8,76 (d, $J=5,40$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. -118,95. Соединение плохо ионизировалось.

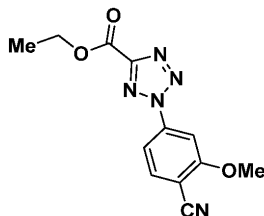
Промежуточное соединение 195.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 195В (0,01 г, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли K_2CO_3 (0,02 г, 0,122 ммоль) с последующим добавлением 1H-имидазол-4-карбальдегида (0,01 г, 0,09 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат упаривали в условиях пониженного давления с получением промежуточного соединения 195 (0,005 г, 36,70%). ЖХМС (методика-D): время удерживания 0,92 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 225,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 6,54 - 6,81 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 8,40 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,58 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 9,02 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 10,01 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. -119,25.

Промежуточное соединение 196: 4-(5-формил-2H-тетразол-2-ил)-2-метоксибензонитрил

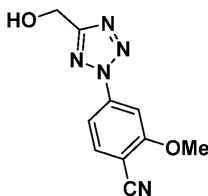


Промежуточное соединение 196А: этил-2-(4-циано-3-метоксифенил)-2H-тетразол-5-карбоксилат



Промежуточное соединение 196А получали (0,15 г, 7,71%) в виде коричневого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 191А, и используя в качестве исходного соединения 4-амино-2-метоксибензонитрил (1,00 г, 6,75 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,48 - 1,52 (t, $J=6,80$ Гц, 3H), 4,09 (s, 3H), 4,56 - 4,62 (m, 2H), 7,79 (d, $J=8,40$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=1,60$ Гц, 1H), 7,91 - 7,94 (m, 1H). ЖХМС (методика-I) время удерживания 1,60 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 274,2.

Промежуточное соединение 196В: 4-(5-(гидроксиметил)-2H-тетразол-2-ил)-2-метоксибензонитрил

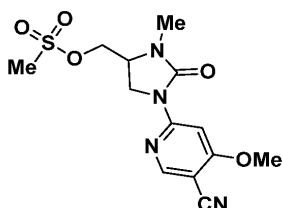


Промежуточное соединение 196В получали (0,06 г, 54,50%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 60В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 196А (0,13 г, 0,48 ммоль) и NaBH_4 (0,07 г, 1,90 ммоль). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 4,07 (s, 3H), 4,82 (d, $J=7,20$ Гц, 2H), 5,84 (t, $J=8,00$ Гц, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 8,06 (m, 1H). ЖХМС (методика-I) время удерживания 1,52 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 232,2.

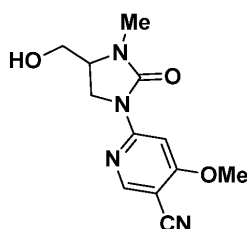
Промежуточное соединение 196.

Промежуточное соединение 196 получали (0,95 г, неочищенное вещество) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 9, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 196В (0,10 г, 0,43 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (0,37 г, 0,86 ммоль). ЖХМС (методика-I): время удерживания 1,29 мин, $[\text{M}-\text{H}]$ 228,2. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дальнейшей очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 197: (1-(5-циано-4-метоксипиридин-2-ил)-3-метил-2-оксоимидазолин-4-ил)метилметансульфонат



Промежуточное соединение 197А: 6-(4-(гидроксиметил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил)-4-метоксиникотинитрил

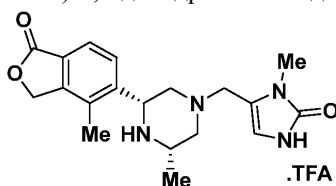


Раствор промежуточного соединения 93С (0,50 г, 1,92 ммоль) в этилацетате (20 мл) продували азотом в течение 2 минут. 10% Pd/C (0,10 г, 0,96 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч в атмосфере H₂. Полученную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 197А (0,25 г, 47,10%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,83 (s, 3H), 3,46 - 3,53 (m, 1H), 3,62 - 3,73 (m, 2H), 3,79 (dd, J=10,79, 5,27 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,97 - 4,04 (m, 1H), 4,98 (t, J=5,52 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,54 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,22 мин, [M+H] 263,2.

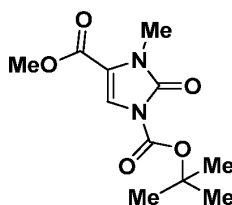
Промежуточное соединение 197.

Промежуточное соединение 197 получали (0,24 г, 81,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 59, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 197А (0,20 г, 0,76 ммоль) и мезилхлорид (0,07 мл, 0,91 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,87 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,80 (dd, J=10,79, 4,77 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,02 - 4,09 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,36 (dd, J=11,04, 3,51 Гц, 1H), 4,50 (dd, J=11,04, 3,01 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,56 (s, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,69 мин, [M+H] 340,9.

Промежуточное соединение 198: 1-метил-5-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он TFA соль

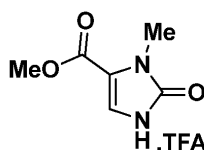


Промежуточное соединение 198А: 1-(трет-бутил)-4-метил-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1,4-дикарбоксилат



К перемешиваемому раствору метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-карбоксилата (5,00 г, 35,20 ммоль) в MeCN (25 мл) добавляли K₂CO₃ (4,86 г, 35,20 ммоль) с последующим добавлением ВОС₂O (8,17 мл, 35,2 ммоль) при 0°C и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Полученную смесь разбавляли MeCN (50 мл) и K₂CO₃ (14,55 г, 105,00 ммоль), добавляли йодметан (6,58 мл, 105,00 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 14 ч. Полученную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 10-20% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 198А (3,70 г, 41,10%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,53 (s, 9 H), 3,30 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 7,40 (s, 1H). ЖХМС (методика-O): время удерживания 1,17 мин, [M-55] 201,2.

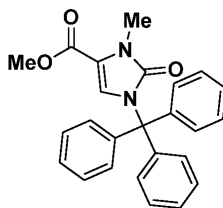
Промежуточное соединение 198В: метил-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-карбоксилат TFA соль



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 198А (3,70 г, 14,44 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли TFA (10 мл, 130 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре ок-

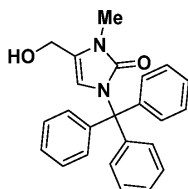
ружающей среды в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в диэтиловом эфире (50 мл) и твердый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 198В (0,22 г, 98,00%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 3,30 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,33 (br. s., 1H), 7,38 (s, 1H), 10,96 (br. s., 1H). ЖХМС (методика-О): время удерживания 0,16 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 156,9.

Промежуточное соединение 198С: метил-3-метил-2-оксо-1-тритил-2,3-дигидро-1Н-имидазол-4-карбоксилат



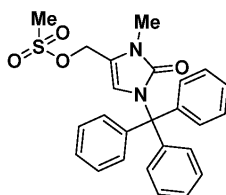
Промежуточное соединение 198С получали (2,90 г, 56,80%) в виде белого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 75А, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 198В (2,00 г, 12,81 ммоль) и тритилхлорид (4,29 г, 15,37 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 3,27 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 7,11-7,40 (m, 16 H). ЖХМС (методика-Д): время удерживания 3,28 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 399,2.

Промежуточное соединение 198D: 4-(гидроксиметил)-3-метил-1-тритил-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-он



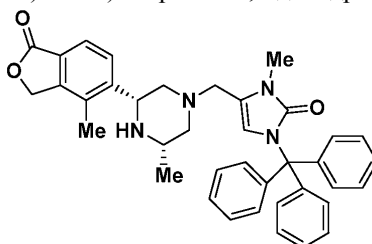
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 198С (5,00 г, 12,55 ммоль) в THF (40 мл) добавляли 2М раствор LiBH_4 в THF (18,82 мл, 37,6 ммоль) при 0°C и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 50-80% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 198D (3,30 г, 71,00%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 3,06 (s, 3H), 4,21 (d, $J=6,80$, 2H), 5,03 (t, $J=14,00$, 1H), 6,07 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 6 H), 7,22-7,37 (m, 9 H). ЖХМС (методика-Д): время удерживания 2,42 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 371,2.

Промежуточное соединение 198Е: (3-метил-2-оксо-1-тритил-2,3-дигидро-1Н-имидазол-4-ил)метилметансульфонат



Промежуточное соединение 198Е получали (1,40 г, 99,17%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 59, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 198D (2,00 г, 5,40 ммоль) и мезил-С1 (0,50 мл, 6,48 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 3,04-3,13 (s, 3H), 3,16-3,28 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,20-7,38 (m, 15 H). ЖХМС: соединение плохо ионизировалось.

Промежуточное соединение 198F-I: 3-метил-4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-тритил-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-он

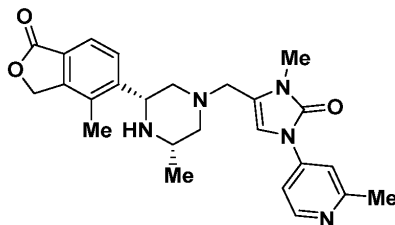


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 51-I (0,50 г, 2,02 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли промежуточное соединение 198E (0,70 г, 1,56 ммоль), йодид натрия (0,234 г, 1,561 ммоль), K₂CO₃ (0,647 г, 4,68 ммоль) с последующим добавлением 4-метил-1H-имидазола (0,18 г, 2,21 ммоль) и полученную смесь нагревали при 65°C в течение 4 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и фильтрат упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 5-10% MeOH/CHCl₃) с получением промежуточного соединения 198F-I (0,30 г, 32,10%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,98-1,11 (m, 3H), 2,16 - 2,28 (m, 3H), 2,34 - 2,47 (m, 1H), 2,54 - 2,62 (m, 2H), 2,63 - 2,79 (m, 3H), 2,87 (br. s., 1H), 3,09 (s, 3H), 3,17 - 3,30 (m, 1H), 4,04 (d, J = 14,00, 1H), 5,42 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,10-7,32 (m, 15 H), 7,67 (d, J = 10,80, 1H), 7,80 (d, J = 10,40, 1H). ЖХМС (методика-O): время удерживания 1,87 мин, [M+H] 599,3.

Промежуточное соединение 198-I.

Промежуточное соединение 198-I получали (0,55 г, 93,20%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 198B, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 198F-I (1,00 г, 1,67 ммоль) и TFA (5 мл, 64,90 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,28 (d, J = 3,00, 3H), 2,17 - 2,45 (m, 3H), 2,96 - 3,26 (m, 5 H), 3,27 - 3,44 (m, 5 H), 4,70 (br. s., 1H), 5,39 - 5,53 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,79 - 7,91 (m, 2H), 8,49 - 8,84 (m, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-O): время удерживания 0,57 мин, [M+H] 357,1.

Пример 266-I: 3-метил-4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он

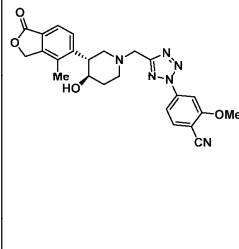
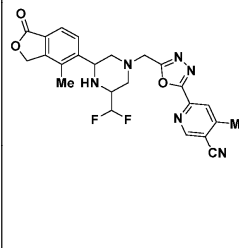
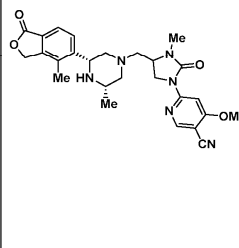
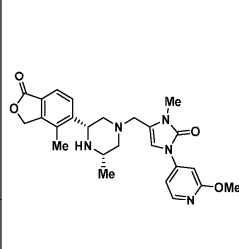
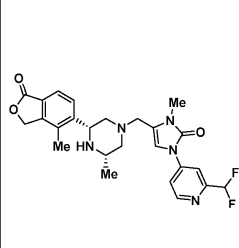


Соединение согласно примеру 266-I получали (0,02 г, 18,73%) с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 15C, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 198-I (0,08 г, 0,23 ммоль) и 4-бром-2-метилпиридин (0,05 г, 0,27 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,06 (d, J = 4,90 Гц, 3H), 1,75 (br. s., 2H), 2,27 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,87 (br. s., 2H), 2,98 (br. s., 1H), 3,28 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 4,18 (br. s., 1H), 5,52 - 5,29 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,78 - 7,54 (m, 3H), 7,82 (d, J = 8,10 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 5,40 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС/ВЭЖХ (методика-R): время удерживания 0,83 мин, [M+H] 448,3, чистота: 97,78%. (методика-S): время удерживания 1,34 мин, [M+H] 448,3, чистота: 97,09%. Хиральная чистота (методика-XVIII): время удерживания 13,72 мин, 95,00% э.и.

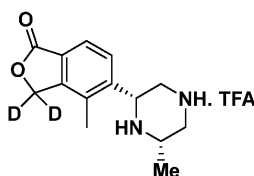
Соединения согласно примерам, указанным в табл. 4, синтезировали в соответствии с методиками для соединений согласно примерам 1-I - 24-I, 81-I - 84-I, 113-I - 123-I и 266-I. Namu Shivay

Пример	Структура	Наименование	ЖХМС (M+H) ⁺	ВЭЖХ/ЖХМ С Методика: RT (мин.), чистота	ЯМР
267-I		6-(5-((3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-метилникотинитрил или (Энантиомер-I)	459,3	R: 1,20, 100% S: 1,62, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,07 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,89 - 1,99 (m, 1 H), 2,06 (d, J = 10,00 Гц, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,63 (s, 4 H), 2,95 (d, J = 10,00 Гц, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,40 (d, J = 8,10 Гц, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,66 (d, J = 8,10 Гц, 1 H), 7,78 (d, J = 8,10 Гц, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

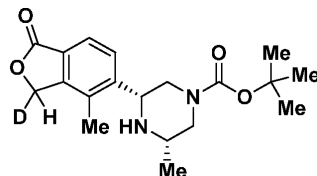
268-I		6-((3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)изоксазол-3-ил)-4-метилникотинонитрил (Энантиомер-I)	458,2	R: 1,46, 100% S: 1,98, 100% XV: 8,87, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,88 (t, <i>J</i> = 10,60 Гц, 1 H), 1,97 (d, <i>J</i> = 10,30 Гц, 1 H), 2,26 - 2,33 (m, 3 H), 2,54 - 2,65 (m, 4 H), 2,88 (d, <i>J</i> = 9,50 Гц, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 4,40 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
269-I		4-метокси-6-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)изоксазол-3-ил)никотинонитрил	460,3	R: 1,30, 96,82% S: 1,67, 96,12% VIII: 6,79, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,74 - 1,94 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,83 (br. s., 2 H), 2,99 (br. s., 1 H), 3,86 (s, 2 H), 4,12 (s, 3 H), 4,18 (d, <i>J</i> = 7,60 Гц, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,89 - 7,72 - 7,89 (m, 2 H), 8,94 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
270-I		1-(дифторметил)-4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2(1 <i>H</i>)-он.	471,1	R: 1,10, 100% S: 1,55, 100% XXIX: 3,35, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,24 (s, 1 H), 8,02 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,10 Гц, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,10 (dd, <i>J</i> = 7,90, 2,30 Гц, 1 H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,20 Гц, 1 H), 5,47 - 5,27 (m, 2 H), 4,18 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 2,98 (br. s., 1 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 9,80 Гц, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 1,83 (d, <i>J</i> = 9,00 Гц, 2 H), 1,03 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. - 103,0.
271-I		5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(2-(дифторметил)пиримидин-4-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3 <i>H</i>)-он	455,3	S: 1,31, 100% R: 0,98, 100% VIII: 3,83, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,02 (d, <i>J</i> = 6,10 Гц, 3 H), 1,80 (q, <i>J</i> = 10,00 Гц, 2 H), 2,31 - 2,18 (m, 3 H), 2,91 - 2,69 (m, 2 H), 2,96 (br. s., 1 H), 3,51 (s, 2 H), 4,16 (d, <i>J</i> = 9,00 Гц, 1 H), 5,49 - 5,26 (m, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,80 Гц, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,08 (d, <i>J</i> = 5,60 Гц, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 9,05 (d, <i>J</i> = 5,60 Гц, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. - 119,33

272-I		4-(5-(((3R,4R)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2H-тетразол-2-ил)-2-метоксибензонитрил	461,2	S: 1,60, 100% R: 1,22, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,68 - 1,56 (m, 1 H), 1,99 - 1,85 (m, 2 H), 2,31 - 2,19 (m, 4 H), 2,41 - 2,31 (m, 1 H), 2,85 (d, J = 10,80 Гц, 1 H), 2,98 (d, J = 10,80 Гц, 1 H), 3,13 - 3,04 (m, 1 H), 3,17 (s, 1 H), 3,72 (br. s., 1 H), 3,98 (s, 3 H), 4,59 (d, J = 5,40 Гц, 1 H), 5,47 - 5,28 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 7,80 Гц, 1 H), 7,63 (d, J = 8,10 Гц, 1 H), 7,80 (d, J = 8,30 Гц, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 8,60 Гц, 1 H).
273-I		6-(5-((3-(дифторметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-метилникотинонитрил (Энантиомер-I)	481,2	S: 1,67, 100% R: 1,27, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 2,02 (t, J = 10,50 Гц, 1 H), 2,33 - 2,15 (m, 4 H), 2,63 (s, 3 H), 2,88 (br. s., 1 H), 2,95 (d, J = 10,80 Гц, 1 H), 3,02 (d, J = 9,00 Гц, 1 H), 3,31 (br. s., 1 H), 4,10 (s, 2 H), 4,24 (d, J = 9,80 Гц, 1 H), 5,45 - 5,37 (m, 2 H), 5,96 (d, J = 4,40 Гц, 1 H), 7,68 (d, J = 8,10 Гц, 1 H), 7,78 (d, J = 8,10 Гц, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H)
274-I		4-метокси-6-(3-метил-4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)никотинонитрил (Диастереомер I)	491,2	P: 8,11, 99,10% Q: 7,37, 99,30% XXXIII: 14,00, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,02 (d, J = 6,53 Гц, 3 H), 1,75 - 1,84 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,60 - 2,66 (m, 2 H), 2,82 (d, J = 10,54 Гц, 2 H), 2,86 - 2,93 (m, 4 H), 3,78 (dd, J = 10,79, 5,27 Гц, 1 H), 3,85 - 3,92 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 4,02 - 4,14 (m, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,67 (d, J = 8,03 Гц, 1 H), 7,82 (d, J = 8,03 Гц, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H) (He наблюдалось 1 способного к обмену протона).
275-I		1-(2-метоксипиридин-4-ил)-3-метил-4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он	464,3	R: 1,00, 96,14% S: 1,50, 97,76%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,06 (br. s., 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,85 (br. s., 3 H), 2,95 (br. s., 3 H), 3,28 (s, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,14 (br. s., 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 1,70 Гц, 1 H), 7,50 (dd, J = 5,90, 2,00 Гц, 1 H), 7,68 (d, J = 7,30 Гц, 1 H), 7,82 (d, J = 7,80 Гц, 1 H), 8,14 (d, J = 5,90 Гц, 1 H).
276-I		1-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-3-метил-4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он	484,3	R: 1,14, 98,10% S: 1,52, 96,63% XV: 8,55, 100% э.и.	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,05 (d, J = 5,10 Гц, 3 H), 1,72 (br. s., 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,86 (br. s., 2 H), 2,96 (br. s., 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 4,14 (br. s., 1 H), 5,46 - 5,27 (m, 2 H), 6,95 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,10 Гц, 1 H), 7,82 (d, J = 8,10 Гц, 1 H), 8,00 (d, J = 4,60 Гц, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 5,60 Гц, 1 H)

Промежуточное соединение 199-I: 4-метил-5-((2R,6S)-6-метилпиперазин-2-ил)изобешофуран-1(3H)-он-3,3-d₂ TFA соль

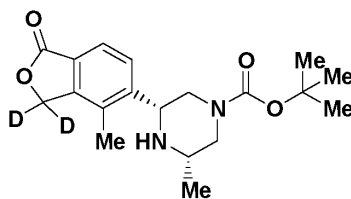


Промежуточное соединение 199А-I: трет-бутил (3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизо-бензофуран-5-ил-3-d)пиперазин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 51-I (1,50 г, 4,33 ммоль) в THF (150 мл) добавляли 1M LiHMDS в THF (21,65 мл, 21,65 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. К полученной реакционной смеси добавляли D₂O (5,09 мл, 281 ммоль) и перемешивание при температуре окружающей среды продолжали в течение 15 мин. Полученную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-40 г, 60-80% EtOAc/н-гексан) с получением промежуточного соединения 199А-I (1,00 г, 33,20%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,05 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 2,42 (br s, 1H), 2,70 - 2,88 (m, 2H), 3,91 - 4,04 (m, 3H), 5,37 - 5,44 (m, 1H), 7,69 (d, J=7,90 Гц, 1H), 7,82 (d, J=7,90 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,46 мин, [M+H] 348,2.

Промежуточное соединение 199В-I и 199С-I: трет-бутил (3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил-3,3-d₂)пиперазин-1-карбоксилат



199В-I: изотопное отношение моно-D и ди-D 28:72 199С-I: изотопное отношение моно-D и ди-D 17:83.

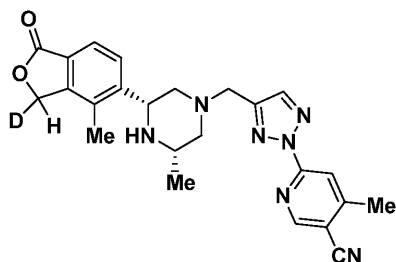
Промежуточное соединение 199В-I получали (0,40 г, 39,80%) в виде белого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 199А-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 199А-I (1,00 г, 2,89 ммоль) и 1M LiHMDS (14,39 мл, 14,39 ммоль). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,05 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 2,42 (br s, 1H), 2,70 - 2,88 (m, 2H), 3,91 - 4,04 (m, 3H), 7,69 (d, J=7,90 Гц, 1H), 7,82 (d, J=7,90 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,47 мин, [M+H] 349,2. Изотопное отношение моно-D и ди-D (28:72) определяли методом ¹H ЯМР.

Промежуточное соединение 199С-I получали (0,20 г, 19,88%) в виде белого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 199А, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 199В-I (0,40 г, 1,15 ммоль) и 1M LiHMDS (5,76 мл, 5,76 ммоль). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,05 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 2,42 (br., s, 1H), 2,70 - 2,88 (m, 2H), 3,91 - 4,04 (m, 3H), 7,69 (d, J=7,90 Гц, 1H), 7,82 (d, J=7,90 Гц, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ЖХМС (методика-D): время удерживания 2,47 мин, [M+H] 349,2. Изотопное отношение моно-D и ди-D (17:83) определяли методом ¹H ЯМР.

Промежуточное соединение 199-I.

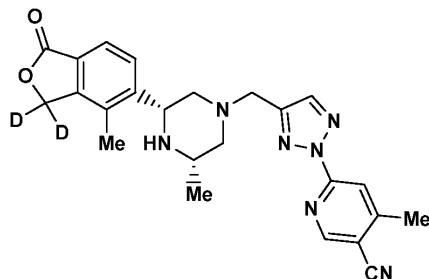
Промежуточное соединение 199-I получали (0,18 г, 87,00%) в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 198В, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 199С-I (0,20 г, 0,57 ммоль) и TFA (0,88 мл, 11,48 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,29 (d, J=6,00 Гц, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,0 - 3,20 (m, 2H), 3,55 - 3,68 (m, 3H), 4,86 (br., s., 1H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), (не наблюдалось 2 способных к обмену протонов). ЖХМС (методика-J): время удерживания 0,40 мин, [M+H] 249,2.

Промежуточное соединение 200-I: 4-метил-6-(4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил-3-d)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрил



К перемешиваемому раствору соединения согласно примеру 83-I (0,10 г, 0,22 ммоль) в THF (10 мл) при -50°C добавляли 1M LiHMDS в THF (1,13 мл, 1,13 ммоль) и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. К полученной реакционной смеси добавляли D_2O (2,0 мл, 113 ммоль) и перемешивание при -50°C продолжали в течение 10 мин. Полученную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Redisep-24 г, 3-4% MeOH/DCM) с получением промежуточного соединения 200-I (0,045 г, 40,00%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,02 (d, $J=5,60$ Гц, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,38 - 2,41 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,75 - 2,86 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,05 - 4,29 (m, 1H), 5,34 - 5,37 (m, 1H), 7,50 (d, $J=8,00$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=8,00$ Гц, 1H), 8,07 - 8,26 (m, 2H), 8,87 - 9,03 (m, 1H). ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,15 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 445,0. Изотопное отношение моно-D и ди-D (27:73) определяли методом ^1H ЯМР.

Пример 277-I: 4-метил-6-(4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил-3,3-d2)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил



Соединение согласно примеру 277-I получали (0,01 г, 14,80%) в виде белого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 96-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 199-I (0,05 г, 0,188 ммоль) и промежуточное соединение 28 (0,04 г, 0,188 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,02 (d, $J=5,60$ Гц, 3H), 1,75 - 1,88 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,74 - 2,86 (m, 2H), 2,92 - 3,04 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 4,14 - 4,18 (m, 1H), 7,65 (d, $J=7,60$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=8,10$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ВЭЖХ (методика-P): время удерживания 7,71 мин, чистота: 98,20%, (методика-Q): время удерживания 5,65 мин, чистота: 98,17%. ЖХМС (Методика D): время удерживания 1,93 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 446,2. Изотопное отношение моно-D и ди-D (17:83) определяли методом ^1H ЯМР.

Альтернативная методика для соединения согласно примеру 277-I.

Соединение согласно примеру 277-I получали (0,001 г, 2,82%) в виде белого твердого вещества с использованием методики синтеза, сходной с таковой промежуточного соединения 199A-I, и используя в качестве исходных соединений промежуточное соединение 200-I (0,04 г, 0,101 ммоль) и 1M LiHMDS (0,50 мл, 0,50 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,02 (d, $J=5,60$ Гц, 3H), 1,75 - 1,88 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,74 - 2,86 (m, 2H), 2,92 - 3,04 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 4,14 - 4,18 (m, 1H), 7,65 (d, $J=7,60$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=8,10$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона). ВЭЖХ (методика-P): время удерживания 7,49 мин, чистота: 92,50%, (методика-Q): время удерживания 6,54 мин, чистота: 93,04%. ЖХМС (методика-D): время удерживания 1,84 мин, $[\text{M}+\text{H}]$ 446,2. Хиральная чистота (методика-VIII): время удерживания 4,99 мин, 100% э.и. Изотопное отношение моно-D и ди-D (5:95) определяли методом ^1H ЯМР.

Соединения согласно примерам, указанным в табл. 5, синтезировали в соответствии с методиками для соединений согласно примерам 1-I - 24-I, 81-I - 84-I, 113-I - 123-I, 266-I и 277-I

Пример	Структура	Наименование	ЖХМС (M+H) ⁺	ВЭЖХ/ ЖХМС Методика: RT (мин.), чистота	ЯМР
278-I		4-метил-6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил-3,3- <i>d</i> 2)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)никотинонитрил (Изотопное отношение моно- <i>D</i> и ди- <i>D</i> : 17:83)	445,2	Р: 4,83, 96,00% Q: 6,29, 97,80%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,00 (d, <i>J</i> = 6,00 Гц, 3 H), 1,69 (br., s., 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,77 (d, <i>J</i> = 9,50 Гц, 2 H), 2,94 (s, 1 H), 3,50 (s, 2 H), 4,13 (d, <i>J</i> = 8,50 Гц, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,50 Гц, 1 H), 7,70 - 7,89 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
279-I		4-метил-6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил-3,3- <i>d</i> 2)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)никотинонитрил (Изотопное отношение моно- <i>D</i> и ди- <i>D</i> : 17:83)	446,2	Р: 8,22, 97,00% Q: 9,50, 96,30%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,01 (d, <i>J</i> = 6,00 Гц, 3 H), 1,66 - 1,87 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,82 (t, <i>J</i> = 8,80 Гц, 2 H), 2,95 (br., s., 1 H), 3,73 (s, 2 H), 4,14 (d, <i>J</i> = 7,50 Гц, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
280-I		4-метил-6-(5-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил-3,3- <i>d</i> 2)пиперазин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)никотинонитрил (Изотопное отношение моно- <i>D</i> и ди- <i>D</i> : 22:78)	447,2	Т: 5,26, 94,27% S: 12,13, 95,10%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 6,50 Гц, 3 H), 1,84 - 2,08 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,80 - 3,94 (m, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,18 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 3 H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1 H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).
281-I		4-метокси-6-(5-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил-3,3- <i>d</i> 2)пиперазин-1-ил)метил)изоксазол-3-ил)никотинонитрил (Изотопное отношение моно- <i>D</i> и ди- <i>D</i> : 22:78)	462,2	Р: 4,53, 90,04% R: 5,64, 90,00%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,03 (d, <i>J</i> = 6,50 Гц, 3 H), 1,75 - 1,85 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,81 - 2,90 (m, 2 H), 2,95 - 3,0 (m, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 4,01 - 4,23 (m, 4 H), 7,01 (s, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1 H), 7,73 - 7,85 (m, 2 H), 8,94 (s, 1 H), (не наблюдалось 1 способного к обмену протона).

Биологические анализы.

Фармакологические свойства соединений по настоящему изобретению можно подтвердить с помощью ряда биологических анализов. С соединениями по настоящему изобретению были проведены приведенные ниже примеры биологических анализов.

Если в случае какого-либо конкретного теста конкретного соединения было получено более одной точки данных, их в таблице представляли в виде среднего значения.

Анализ выведения таллия.

Растворы и реагенты: анализ выведения таллия проводили с использованием набора FluxOR (F10017, Life Technologies). Загрузочный буфер, аналитический буфер и буфер для стимуляции готовили с использованием компонентов набора. HBSS (сбалансированный солевой раствор Хэнка, катал. № 14025-092) приобретали отдельно у Life Technologies.

Для приготовления 10 мл загрузочного буфера: 10 мкл красителя FluxOR (восстановленного в DMSO) сначала вносили в 100 мкл концентрата PowerLoad и эту смесь вместе с 100 мкл Probenicid (100×) затем добавляли к 9,79 мл HBSS. Аналитический буфер (10 мл) готовили путем добавления 2 мл не содержащего хлориды буфера FluxOR (5×), 100 мкл Probenicid (100×) и 0,2 мл Ouabain (13,77 мМ) в 7,7 мл деионизированной воды. Буфер для стимуляции состоял из 15 мМ Tl_2SO_4 , 0,75 мМ K_2SO_4 в не содержащем хлориды буфере FluxOR (разведенном до 1× с помощью деионизированной воды). Конечная концентрация Tl_2SO_4 и K_2SO_4 в аналитическом планшете составляла соответственно 3 и 0,15 мМ.

Посев и индукция клеток: стабильную клеточную линию CHO T-Rex hROMK (человеческие Kir1.1) поддерживали в среде Хэма F12, дополненной 10% FBS, 1% смеси пенициллина и стрептомицина, 500 мкг/мл зецина и 10 мкг/мл бластицидина при 37°C в 5% CO_2 термостате. За день до эксперимента клетки разделяли путем инкубации с раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты (15040-066, Life Technologies) в течение 10 мин при 37°C с последующим добавлением ростовой среды. Суспензию клеток центрифугировали на 1200 об/мин в течение 5 мин. После удаления надосадочной жидкости клетки ресуспендировали в свежей ростовой среде и определяли концентрацию клеток с помощью гемоцитометра. Затем добавляли 0,5 мкг/мл доксицилина в суспензию клеток для индукции экспрессии каналов hROMK и добавляли 50 мкл (10000 клеток/лунка) суспензии клеток в каждую лунку с поли-D-лизином, нанесенным в виде покрытия 384-луночного черного планшета с оптически прозрачным дном (6007718, Perkin Elmer). Аналитический планшет хранили при 37°C в 5% CO_2 термостате.

Протокол анализа: в день эксперимента среду удаляли и в аналитический планшет добавляли загрузочный буфер (30 мкл/лунка). Клетки инкубировали в загрузочном буфере в течение 30 мин при 37°C. Затем загрузочный буфер заменяли аналитическим буфером (30 мкл/лунка) с последующим добавлением тестируемых соединений или контролей. Клетки инкубировали с соединениями в течение 30 мин, а затем планшет устанавливали на FlexStation (Molecular Devices) для считывания флуоресценции с длинами волн возбуждения и испускания на уровне 488 и 525 нм соответственно. Каждую лунку считывали в течение 90 с с интервалом в 2 с и после 20 с записи исходного уровня добавляли буфер для стимуляции. Конечная концентрация DMSO составляла 0,5 или 1% в аналитическом планшете. Положительный и отрицательный контроли задавали добавлением в лунки вместо тестируемого соединения DMSO или 3 мкМ стандартного ингибитора ROMK соответственно.

Анализ данных: угловой коэффициент (за период в 15 с) увеличения флуоресценции после добавления буфера для стимуляции экспортировали из SoftMax Pro в специализированное программное обеспечение, где его преобразовывали в % ингибирования. Для оценки значения IC_{50} тестируемых соединений использовали 10-точечную кривую зависимости ответа от концентрации.

Данные в табл. 6 представлены двумя значащими цифрами.

Таблица 6

Номер патентуемого примера	IC50 выведения таллия через ROMK человека (нМ)
1-I	14
2-I	15
3-I	210
4	640
5	270
6-I	40
7-I	1000
8-I	280
9-I	44
10-I	620
11-I	30
12-I	530
13-I	110
14-I	36
15-I	84
16-I	33
17-I	900
18-I	870
19-I	180
20-I	490
21-I	93
22-I	26
23-I	30
24-I	500
1-II	800
25-I	51
26-I	69
27-I	32
28-I	85
29-I	120
30-I	260
31-I	190
32-I	24
33-I	690
34-I	190
35-I	120
36-I	680
37-I	16
38-I	3400

Номер патентуемого примера	IC50 выведения таллия через ROMK человека (нМ)
39-I	770
40-I	27
41-I	980
42-I	490
43-I	110
44-I	200
45-I	370
46-I	26
47-I	49
48-I	62
49-I	23
50-I	670
51-I	29
52-I	2.8
53-I	370
2-II	1200
54-I	110
55-I	86
56-I	150
57-I	59
58-I	60
59-I	20
61-I	57
62-I	170
63-I	60
64-I	8.8
65-I	14
66-I	33
67-I	110
68-I	1700
69-I	900
70-I	59
71-I	800
72-I	550
73-I	150
74-I	570
75-I	680
76-I	300
77-I	820

043056

78-I	810
79-I	320
80-I	490
81-I	22
82-I	13
83-I	23
84-I	52
85-I	45
86-I	64
87-III	62
88-III	36
89-III	30
90-I	49
91-I	56
92-I	35
93-I	44
94-I	39
95-I	26
96-I	27
97-I	28
98-I	45
99-I	33
100-I	40
101-I	26
102-I	48
103-I	25
104-I	36
105-I	26
106-I	57
107-I	26
108-I	30
109-I	56
110-I	25
111-I	23
112-I	18
113-I	25
114-I	32
115-I	23
116-I	39

117-I	34
118-I	290
119-I	140
120-I	160
121-I	31
122-I	50
123-I	74
125-I	30
126-I	34
127-I	21
128-I	66
129-I	26
130-I	52
131-I	75
132-I	170
133-I	84
134-I	43
135-I	170
136-I	28
137-I	26
138-I	670
139-I	36
140-I	26
141-I	69
142-I	76
143-I	63
144-I	24
145-I	15
146-I	25
147-I	87
148-I	27
149-I	52
150-I	100
151-I	43
152-I	490
153-I	84
154-I	12
155-I	11
156-I	14

043056

157-I	12
158-I	36
159-I	16
160-I	130
161-I	170
162-I	260
163-I	29
164-I	31
165-I	67
166-I	30
167-I	26
168-I	20
169-I	23
170-I	39
171-I	27
172-I	160
173-I	55
174-I	220
175-I	31
176-I	120
177-I	500
178-I	220
179-I	360
180-I	77
181-I	150
182-I	260
183-I	180
184-I	30
185-I	100
186-I	18
187-I	43
188-I	37
189-I	25
190-I	17
191-I	29
192-I	16
193-I	44
194-I	60
195-I	66

196-I	35
197-I	15
198-I	83
199-IV	16
200-II	64
201-I	190
202-I	140
203-I	43
204-I	220
205-I	71
206-I	82
207-I	53
208-I	190
209-I	100
210-I	41
211-I	30
212-II	97
213-I	1200
214-I	6.6
215-I	11
216-I	25
217-I	24
218-I	33
219-I	21
220-I	29
221-I	22
222-I	60
223-I	18
224-I	27
225-I	19
226-I	14
227-I	28
228-I	14
229-I	21
230-I	32
231-I	240
232-I	480
233-I	22
234-I	78

235-I	83
236-I	75
237-I	69
238-I	470
239-I	63
240-I	42
241-I	41
242-I	10
243-I	13
244-II	17
245-I	18
246-I	870
247-I	330
248-I	1500
249-I	120
250-I	27
251-I	61
252-I	72
253-I	400
254-I	1600
255-I	33
256-II	57
257-I	1400
258-I	250
259-I	53
260-I	430
261-II	27
262-I	120
263-I	23
264-I	580
265-I	22
266-I	36
267-I	16
268-I	20
269-I	24
270-I	580
271-I	100
272-I	65
273-I	720

274-I	58
275-I	42
276-I	35
277-I	38

Ручной пэтч-кламп-анализ ROMK.

Условия культивирования клеток: клетки поддерживали в условиях, аналогичных условиям для анализа выведения таллия. Экспрессию канала hROMK индуцировали добавлением 0,6 мкг/мл доксицилина за 16-24 ч до экспериментов. В день эксперимента клетки разделяли с применением этилендиаминтетрауксусной кислоты, ресуспендировали в ростовой среде и высевали на покровные стекла за 15 мин до использования.

Электрофизиология: покровное стекло, покрытое клетками, помещали в экспериментальную камеру, перфузируемую омывающим раствором, состоящим из (в mM): 135 NaCl, 5 KCl, 2 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 NEPES, 5 глюкозы (pH 7,4). Для формирования "гигаcontacts" использовали патч-пипетки с сопротивлением от 2 до 5 мегаом, при заполнении раствором, содержащим (в mM): 135 KCl, 1 EGTA, 1 MgCl₂, 10 NEPES, 2 Na₂ATP (pH 7,3). Клетки замыкали при помощи напряжения -75 мВ в цельноклеточной конфигурации с помощью усилителя Axopatch 200b или Multiclamp 700b (Molecular Devices), управляемого программным обеспечением pClamp (Molecular Devices). Ток регистрировали путем приложения перепада напряжения до -120 мВ каждые 10 с. Каждое соединение вносили в 4-6 концентрациях на 3-8 мин последовательным образом, начиная с наиболее низкой концентрации. В конце эксперимента клетки перфузировали омывающим раствором, содержащим 2 mM Ba²⁺, с целью изоляции вклада тока hROMK.

Анализ данных: необработанные значения тока (5 записей для каждого контроля, различной концентрации соединения и группы с обработкой Ba²⁺) экспортировали из Clampfit в Microsoft Excel, где ток, оставшийся после внесения Ba²⁺, вычитали из необработанного тока для получения тока, специфичного для hROMK. Эти значения тока hROMK (среднее от 5 записей для каждой группы) затем импортировали в специализированный шаблон для построения кривой зависимости ответа от концентрации, ко-

торую впоследствии приводили в соответствие с четырехпараметрическим уравнением для расчета значения IC_{50} тестируемого соединения.

Данные в табл. 7 представлены двумя значащими цифрами.

Таблица 7

Номер патентуемого примера	IC_{50} EP ROMK (нМ)	Номер патентуемого примера	IC_{50} EP ROMK (нМ)	Номер патентуемого примера	IC_{50} EP ROMK (нМ)
1-I	11	98-I	23	166-I	13
2-I	5,7	99-I	29	167-I	18
3-I	44	100-I	25	168-I	29
14-I	51	101-I	34	171-I	26
16-I	11	102-I	17	173-I	21
22-I	25	103-I	29	175-I	17
23-I	4,9	105-I	11	184-I	10
37-I	22	106-I	10	187-I	25
59-I	4,8	107-I	18	188-I	18
61-I	40	108-I	21	189-I	17
65-I	9,8	109-I	54	190-I	13
66-I	4,7	110-I	16	191-I	21
67-I	29	111-I	62	193-I	20
82-I	7,9	121-I	740	195-I	79
83-I	6,8	126-I	17	207-I	18
84-I	57	127-I	14	210-I	20
87-III	57	130-I	20	216-I	14
90-I	74	139-I	30	221-I	13
92-I	23	148-I	19	228-I	20
94-I	14	151-I	64	230-I	19
96-I	12	164-I	30	240-I	34
97-I	43	165-I	39	244-II	22
255-I	9.1				
263-I	23				
267-I	17				

Ручной пэтч-кламп-анализ hERG.

Электрофизиологический анализ hERG: экспериментальные соединения оценивали на активность hERG на клетках HEK293, стабильно экспрессирующих каналы hERG, с помощью пэтч-кламп-методики. Покровные стекла, засеянные клетками, экспрессирующими hERG, помещали в экспериментальную камеру и перфузировали раствором, состоящим из (в мМ): 140 NaCl, 4 KCl, 1,8 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 глюкозы, 10 HEPES (pH 7,4, NaOH) при комнатной температуре. Боросиликатные пэтч-пипетки имели сопротивление на кончике 2-4 МОм при заполнении внутренним раствором, содержащим: 130 KCl, 1 MgCl₂, 1 CaCl₂, 10 EGTA, 10 HEPES, 5 ATP-K₂ (pH 7,2, KOH). Клетки замыкали при -80 мВ в цельноклеточной конфигурации с использованием пэтч-кламп-усилителя Axopatch 200B (Axon instruments, Юнион-Сити, Калифорния), управляемого программным обеспечением pClamp (Axon instruments). При формировании "гигаcontacts" для записи следовых токов последовательно применяли следующий протокол напряже-

ния (0,05 Гц): стадия деполяризации от -80 до +20 мВ в течение 2 с с последующей стадией гиперполяризации до -65 мВ (3 с) для индукции следовых токов. Соединения вносили после стабилизации следового тока. Сначала следовые токи регистрировали в присутствии только внеклеточного раствора (контроль), а затем во внеклеточном растворе, содержащем соединения в увеличивающихся концентрациях. Соединение в каждой концентрации вносили на 2-5 мин. Процент ингибирования при каждой концентрации рассчитывали как уменьшение пикового следового тока по отношению к пиковому следовому току, зарегистрированном в присутствии контрольного раствора. Анализ данных проводили в специализированном шаблоне. Процент ингибирования в различных концентрациях переносили на кривую зависимости ответа от концентрации, впоследствии приводили в соответствие с четырехпараметрическим уравнением для расчета значения IC_{50} hERG.

Некоторые соединения по настоящему изобретению были протестированы в анализе hERG. Предпочтительные соединения оказывали низкое ингибирующее действие на hERG или имели высокое значение IC_{50} .

Таблица 8

Номер патентуемого примера	% ингиб. EP hERG с 1 мкМ	Номер патентуемого примера	% ингиб. EP hERG с 1 мкМ	Номер патентуемого примера	% ингиб. EP hERG с 1 мкМ
1-I	26	48-I	78	91-I	0
2-I	19	49-I	27	92-I	5,2
3-I	26	51-I	43	93-I	23
6-I	38	52-I	72	94-I	4,3
9-I	47	57-I	26	95-I	13
11-I	40	59-I	15	96-I	9,6
14-I	1,7	63-I	23	98-I	9,3
15-I	5,8	64-I	45	99-I	9,6
16-I	7,3	65-I	21	100-I	3,6
21-I	8,5	66-I	0	101-I	3,0
22-I	6,0	67-I	7,1	102-I	5,6
23-I	12	70-I	8,4	103-I	14
25-I	8,7	81-I	7,7	104-I	3,4
26-I	20	82-I	7,1	105-I	9,7
27-I	11	83-I	11	106-I	0,98
28-I	15	84-I	6,7	107-I	13
32-I	6,2	85-I	11	108-I	8,7
35-I	20	86-I	8,8	109-I	3,6
37-I	6,2	87-III	4,9	110-I	9,2
40-I	54	88-III	8,3	111-I	5,1
46-I	43	89-III	14	112-I	22
47-I	49	90-I	2,6	114-I	4,2

043056

115-I	45
116-I	6,4
121-I	10
122-I	6,6
123-I	7,2
125-I	8,3
126-I	7,8
127-I	16
128-I	19
129-I	32
130-I	8,4
134-I	22
136-I	29
137-I	23
139-I	6,6
140-I	49
141-I	7,1
142-I	8,5
143-I	49
144-I	7,8
145-I	25
146-I	16

148-I	8,8
149-I	7,6
150-I	14
151-I	5,1
153-I	10
154-I	43
155-I	26
156-I	51
157-I	40
158-I	20
159-I	21
163-I	4,5
164-I	6,0
165-I	5,4
166-I	6,0
167-I	11
168-I	22
169-I	12
170-I	26
171-I	16
173-I	4,0
175-I	15

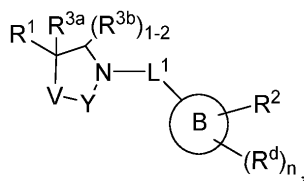
184-I	6,1
185-I	9,6
187-I	11
188-I	18
189-I	8,9
190-I	9,1
191-I	4,3
192-I	46
193-I	14
194-I	11
195-I	5,9
196-I	18
197-I	75
198-I	0
199-IV	22
200-II	27
203-I	16
205-I	10
207-I	10
210-I	5,2
211-I	58
214-I	22

215-I	29
216-I	5,6
217-I	16
218-I	39
219-I	75
220-I	30
221-I	5,4
222-I	12
223-I	56
225-I	39
226-I	33
227-I	18
228-I	16
229-I	25
230-I	2,2
233-I	31
236-I	20
237-I	37
239-I	18
240-I	8,3
241-I	18
242-I	36

243-I	9,8
245-I	17
249-I	9,1
250-I	20
251-I	7,6
252-I	8,8
255-I	9,5
256-II	13
259-I	8,6
261-II	44
263-I	10
265-I	20
266-I	3,1
267-I	9,9
268-I	9,0
269-I	9,5
272-I	5,2
274-I	43
275-I	8,4
276-I	5,4
277-I	7,0

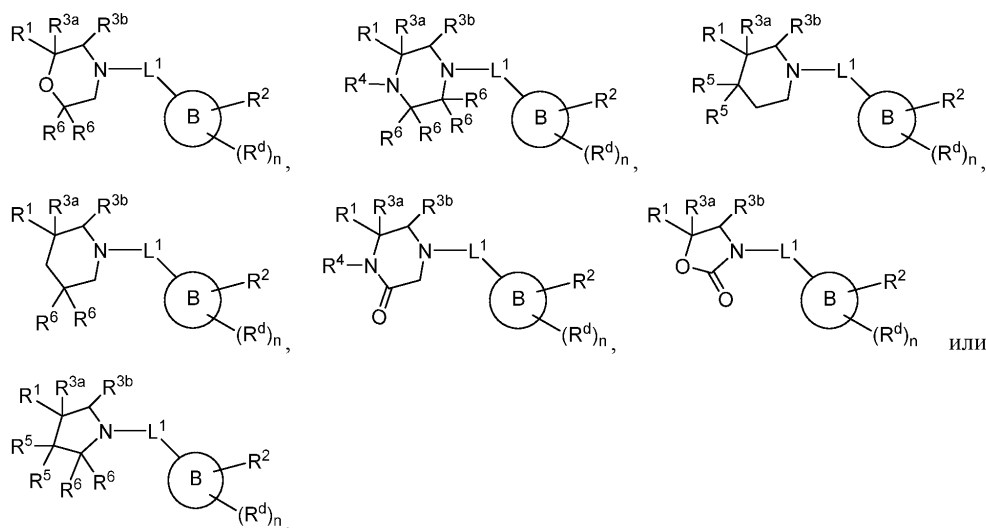
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I)

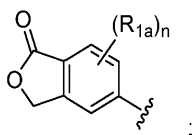


(I)

где соединение с формулой (I) представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой



каждый R^{1a} независимо представляет собой $-\text{CH}_3$;

L^1 представляет собой $-\text{C}(\text{R})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{C}(\text{R})_2-\text{C}(\text{R})_2-$,

где R независимо представляет собой H , OH или C_{1-3} -алкил;

где R не представляет собой $-\text{OH}$, если он присоединен к атому углерода, который присоединен к атому азота;

кольцо B представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразолил, тиазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил, изоксазолил, пирролил, оксазолил, пиридазинил, пирролидинил или имидазолидинил;

R^2 представляет собой фенил, пиридинил, бензо[d]оксазолонил, пиразолил, пиразинил, пиразоло[1,5-a]пиримидинил, тиазолил, тиофенил, 1,2,3-триазолил, имидазолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, 1,2,4-триазолил, пиридазинил, пиримидинил, оксадиазолил или пирролопиридинил, причем каждый из них имеет 0-3 заместителя R^{2a} ;

R^{2a} независимо представляет собой $=\text{O}$, CN , галоген, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -фторалкил, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -дейтероалкокси, C_{1-4} -фторалкокси, C_{3-6} -циклоалкил, $\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{4b}\text{R}^{4b})$, SO_2R^c , $\text{NR}^{4b}\text{SO}_2\text{R}^{4b}$ или оксазолидинил, морфолинил, пирролидинил или диоксидоизотиазолидинил, где оксазолидинил, морфолинил, пирролидинил и диоксидоизотиазолидинил необязательно содержит оксо-заместитель и необязательно замещены R^{2b} ;

R^{2b} представляет собой C_{1-3} -алкил;

R^{3a} представляет собой H ;

R^{3b} представляет собой H , или C_{1-3} -алкил;

R^4 представляет собой H , C_{1-3} -алкил, CO_2R^{4a} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{4a}$, SO_2R^{4a} или OH ;

R^{4a} представляет собой C_{1-3} -алкил;

R^{4b} независимо представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

R^5 независимо представляет собой H , F , OH , C_{1-3} -алкил, $\text{NR}^{5b}\text{R}^{5b}$ или $\text{O}-\text{R}^{5c}$, или 2 R^5 представляют собой $=\text{O}$; где если один R^5 представляет собой F , OH или $\text{NR}^{5b}\text{R}^{5b}$, то другой R^5 не представляет собой OH или $\text{NR}^{5b}\text{R}^{5b}$;

R^{5b} независимо представляет собой H , $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ или SO_2R^a ;

R^{5c} независимо представляет собой H , или $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$;

R^6 независимо представляет собой H , OH , F , C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -фторалкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -гидроксиалкил, C_{1-3} -гидроксидейтероалкил или $\text{NR}^{6b}\text{R}^{6b}$, где если один R^6 на одном атоме углерода представляет собой F , OH или $\text{NR}^{6b}\text{R}^{6b}$, то другой R^6 на том же атоме углерода не представляет собой OH или $\text{NR}^{6b}\text{R}^{6b}$;

R^{6b} независимо представляет собой H , $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ или SO_2R^a ;

R^a независимо представляет собой H , C_{1-3} -алкил;

R^b независимо представляет собой H , C_{1-3} -алкил;

каждый R^d независимо представляет собой C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -фторалкил, C_{1-3} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкил, галоген, $=\text{O}$, или $\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$;

каждый R^c независимо представляет собой H или C₁₋₃-алкил;
n равно 0, 1 или 2.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиразолил, тиазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил, изоксазолил или пиридазинил.

3. Соединение по пп.1, 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R² представляет собой фенил, пиридинил, бензо[d]оксазол-2(3H)-онил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, триазолил, оксадиазолил, пиразинил, тиофенил, пиразоло[1,5-a]пиримидинил или бензо[d]оксазол-2(3H)-онил, каждый замещенный 0-3 R^{2a}; и

R^{2a} представляет собой =O, CN, галоген, SO₂C₁₋₃-алкил, оксазолидин-2-он, замещенный 0-1 R^{2b};

R^{2b} представляет собой C₁₋₃-алкил.

4. Соединение по пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой пиридинил, триазолил, тиазолил, оксадиазолил, имидазолил или пиразолил; и

R² представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, бензо[d]оксазол-2(3H)-онил, имидазолил, пиразолил, триазолил или оксадиазолил, каждый замещенный 0-3 R^{2a}.

5. Соединение по пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где

L¹ представляет собой -C(R)₂-; где R независимо представляет собой водород, OH или C₁₋₃-алкил; и

R⁶ независимо представляет собой H, C₁₋₃-алкил или C₁₋₃-фторалкил.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из (R)-4-метил-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;

(R)-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;

(R)-3-метил-5-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)пиримидин-2-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

5-(4-((4,4-дифтор-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он;

6-(4-((4,4-дифтор-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил;

(R)-6-(5-метокси-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил;

(R)-4-метил-5-(4-((1-(2-метилтиазол-5-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;

(R)-4-циклопропил-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;

(R)-4-метил-6-(4-((5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;

(R)-4-метил-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-5-оксоморфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;

(R)-4-метокси-6-(4-(2-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)этил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;

(R)-6-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)никотинитрил;

(R)-4-метил-6-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)никотинитрил;

(R)-4-метокси-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)никотинитрил;

(R)-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-5-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;

(R)-4-метокси-5'-((5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2-оксо-оксазолидин-3-ил)метил)-[2,2'-бипиридин]-5-карбонитрил;

6-(4-(1-гидрокси-2-((R)-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)этил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (диастереомер-I и II);

(R)-3-метил-5-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)тиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

(R)-3-метил-5-(5-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолин-4-карбонил)тиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

(R)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)-1H-имидазол-4-карбонитрил;

(R)-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил;

(R)-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил;
метил-(R)-4-((1-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат;
(S)-4-метил-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинитрил;
(R)-3-метил-5-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;
(R)-6-(5-метокси-4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил;
(R)-4-метокси-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-имидазол-1-ил)никотинитрил;
(R)-6-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-имидазол-1-ил)никотинитрил;
(R)-3-метил-5-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-имидазол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;
(R)-4-метил-6-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)никотинитрил;
(R)-4-метил-6-(4-(2-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)этил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинитрил;
(R)-4-метокси-6-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)тиазол-2-ил)никотинитрил;
(R)-4-метил-6-(5-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолин-4-карбонил)тиазол-2-ил)никотинитрил;
(R)-4-метокси-6-(5-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолин-4-карбонил)тиазол-2-ил)никотинитрил;
(R)-4-метокси-5'-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-[2,2'-бипиридин]-5-карбонитрил;
(R)-4-метил-5-(4-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)тиазол-5-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;
(R)-1-(5-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)пиридин-2-ил)-1Н-имидазол-4-карбонитрил;
(R)-4-метил-5-(4-((1-(тиофен-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;
(R)-4-метил-5-(4-((1-(пиразин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;
(R)-4-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)бензонитрил;
(R)-4-метил-5-(4-((1-(6-метилпиразин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;
(R)-5-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинитрил;
(R)-3-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)бензонитрил;
(R)-4-метил-5-(4-((1-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;
(R)-4-метил-5-(4-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;
(R)-2-метил-4-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)бензонитрил;
(R)-3-метил-4-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)бензонитрил;
(R)-5-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиколинитрил;
(R)-2-метокси-4-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)бензонитрил;
(R)-4-метил-5-(4-((1-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;
(R)-3-метокси-4-(4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)бензонитрил;
(R)-4-метил-6-(3-метил-4-((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинитрил;

(R)-4-метил-6-(4-((4-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-1,1-диоксидо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;
 2-метил-6-(5-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пиридазин-3(2H)-он;
 4-метил-6-(4-(1-((R)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил (диастереомер-I:энантиомер-I);
 4-метил-6-(4-(1-((R)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил (диастереомер-II:энантиомер-I);
 4-метил-6-(3-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)никотинитрил;
 6-(4-((2-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (диастереомер-I:энантиомер-I);
 6-(4-((2-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (диастереомер-I:энантиомер-II);
 6-(5-(((3R,4R)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)-4-метилникотинитрил;
 5-((2R,6S)-4-((1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;
 5-((2R,6S)-4-((1-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;
 4-метил-5-((2R,6S)-6-метил-4-((1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;
 1-(дифторметил)-4-(4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2(1H)-он;
 1-(5-(((3R,5R)-3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбонитрил;
 1-(дифторметил)-4-(4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)пиридин-2(1H)-он;
 6-(4-(((3R,4R)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазол-2-ил)-4-метилникотинитрил;
 4-метил-6-(5-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)оксазол-2-ил)никотинитрил;
 5-((2R,6S)-4-((1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;
 (R)-3,4-диметил-5-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;
 (R)-1-(5-(((3-4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбонитрил;
 (R)-4-этоксид-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;
 (R)-1-(5-(((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 (R)-5-(4-((2-(2,4-диметил-1H-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;
 (R)-4-изопропокси-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;
 (R)-4-метил-5-(4-((4-метил-6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;
 (R)-4-метил-5-(4-((2-метил-6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;
 (R)-4,6'-диметокси-5'-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-[2,2'-бипиридин]-5-карбонитрил;
 (R)-5-(4-((5-фтор-6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;
 (R)-4-метил-6-(3-метил-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;
 (R)-4-метил-6-(5-метил-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;
 (R)-4-метил-5-(4-((6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;
 (R)-5-(4-((2-(4,5-диметил-1H-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;

(R)-5-(4-((4-метокси-6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;

(R)-5-(4-((2-(5-(дифторметил)-4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;

4,6-диметил-2-(4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиримидин-5-карбонитрил;

3-(3-метил-5-(4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)оксазолидин-2-он;

(R)-4-метил-5-(4-((6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридазин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;

4-метокси-6-(3-(((R)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)никотинитрил (диастереомер-I);

4-метокси-6-(3-(((R)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)никотинитрил (диастереомер-II);

4-метил-6-(3-(((R)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)никотинитрил (диастереомер-I);

4-метил-6-(3-(((R)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)никотинитрил (диастереомер-II);

4-метил-6-(4-(((R)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксопирролидин-1-ил)никотинитрил (диастереомер-II);

4-метокси-6-(4-(((R)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксопирролидин-1-ил)никотинитрил (диастереомер-I);

4-метил-6-(5-(((R)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)никотинитрил (диастереомер-II);

4-метил-5-((2R,6S)-6-метил-4-((1-(5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;

4-(4-(((3R,4R)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксибензонитрил;

6-(4-(((3R,4R)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)-4-метилникотинитрил;

4-метил-2-(4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил;

4-метил-5-((2R,6S)-6-метил-4-((6'-(метилсульфонил)-[2,3'-бипиридин]-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;

4-метокси-2-(4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиримидин-5-карбонитрил;

4-метокси-2-(2-метил-4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил;

(R)-4-метокси-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил;

(R)-4-метил-6-(4-метил-5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил;

4-метокси-6-(4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксопирролидин-1-ил)никотинитрил (диастереомер-I);

6-(4-(((3R,4R)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метоксиникотинитрил;

6-(3-изопропил-4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метоксиникотинитрил;

3-метил-4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(2-метилпиримидин-4-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он;

3-(5-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)оксазолидин-2-он;

6-(4-((3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метилникотинитрил (энантиомер-I);

4-метил-6-(5-метил-4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил;

(R)-4-метил-5-(4-((1-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;

4-метил-5-((2R,6S)-6-метил-4-((1-(p-толил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;

4-метил-5-((2R,6S)-6-метил-4-((1-(3-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;

4-метил-5-((2R,6S)-6-метил-4-((1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;
5-((2R,6S)-4-((1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;
5-((2R,6S)-4-((1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;
(R)-4-метил-6-(2-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)никотинитрил;
(R)-2,4-диметил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил;
(R)-3-(2-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)оксазолидин-2-он;
(R)-2,4-диметил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил;
(R)-4-метокси-2-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил;
(R)-4-метокси-2-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил;
(R)-2-метокси-4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил;
6-(4-((3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метоксиникотинитрил (энантиомер-I);
4-метокси-6-(4-(2-((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил;
6-(5-((3R,4R)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)изоксазол-3-ил)-4-метилникотинитрил;
5-((2R,6S)-4-((1-(4-метокси-1,3,5-триазин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;
6-(4-((3R,5R)-3-(гидроксиметил)-4-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил;
6-(4-((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-(трифторметил)никотинитрил;
4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил (энантиомер-I);
(R)-2-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)изоникотинитрил;
6-(4-((3-гидрокси-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (энантиомер-IV);
6-(4-((3-метокси-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (энантиомер-II);
(R)-5-(4-((2-(3,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;
3-метил-2-(4-((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)изоникотинитрил;
6-(4-((3-фтор-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-метилникотинитрил (энантиомер-I);
6-(4-((3-(1-гидроксиэтил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метоксиникотинитрил (энантиомер-I);
6-(4-((3-(дифторметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (энантиомер-I);
4-метил-5-((2R,6S)-6-метил-4-((1-(5-метилпиперазин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;
5-((2R,6S)-4-((1-(6-метоксипиримидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;
5-((2R,6S)-4-((1-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;
4-метил-5-((2R,6S)-6-метил-4-((1-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;
4-метил-6-(3-((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)изоксазол-5-ил)никотинитрил;
6-(4-((3-гидрокси-4-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пирролидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (диастереомер-I:энантиомер-I);

6-(4-((3-фтор-4-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пирролидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил (диастереомер-I:энантиомер-II);

6-(4-((3-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил (энантиомер-I);

4-метил-6-(5-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)изоксазол-3-ил)никотинонитрил;

(R)-4-метил-5-(4-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;

(R)-1-(5-(((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-имидазол-4-карбонитрил;

(R)-1-(5-(((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонитрил;

(R)-3-циклопропил-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(R)-3-(дифторметокси)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(R)-6-(4-(((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-морфолиноникотинонитрил;

(R)-3-метил-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(R)-4-метил-5-(4-((6-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиримидин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;

(R)-3-метокси-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(R)-4-метил-5-(4-((2-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)морфолин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;

(R)-1-(5-(((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбонитрил;

(R)-3-этил-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(R)-3-метокси-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(R)-3-этил-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(R)-3-(дифторметил)-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(R)-4-метил-2-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил;

(R)-2-(4-(((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)изоникотинонитрил;

4-метил-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-4-оксопиперидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинонитрил;

(R)-6-(3-(дифторметил)-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил;

(R)-5-(4-((2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3Н)-он;

(R)-5-(4-(((6-(4-дифторметил)-1Н-имидазол-1-ил)пиримидин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3Н)-он;

(R)-4-метил-5-(4-((2-(4-(трифторметил)-1Н-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3Н)-он;

(R)-6-(3-циклопропил-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилникотинонитрил;

1'-метил-5-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-[2,3'-бипиридин]-6'(1'Н)-он;

(R)-4-метил-6-(4-((3-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинонитрил;

4-метил-6-(4-(((6R)-2-метил-6-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинонитрил (диастереомер-I);

(R)-3-метил-1-(6-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил;

(R)-4-метил-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбонитрил;

(R)-4-метил-1-(5-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбонитрил;
 4-метил-6-(4-((2-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)никотинитрил (энантиомер-II);
 6-(3-(дифторметил)-4-(((3R,4R)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил;
 6-(4-(((3S,5R)-4-гидрокси-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-4-метилникотинитрил;
 4'-метил-4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксо-2H-[1,2'-бипиридин]-5'-карбонитрил;
 N-(1-((1-(5-циано-4-метилпиперидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-4-ил)ацетамид (диастереомер-II:энантиомер-I);
 3-(6-(4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)оксазолидин-2-он;
 6-(4-(((3R,4R)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метилникотинитрил;
 3-(2-метил-6-(4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-4-ил)оксазолидин-2-он;
 N-метил-N-(6-(4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)метансульфонамид;
 5-((2R,6S)-4-((1-(4-(1,1-диоксиоизотиазолидин-2-ил)-6-метилпиперидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;
 1-(2-метоксипиперидин-4-ил)-4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-2-он (диастереомер-I);
 (R)-4-метокси-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил;
 6-(4-((2,2-диметил-6-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)морфолино)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (энантиомер-II);
 N-(1-((1-(5-циано-4-метилпиперидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид (энантиомер-I);
 1-((1-(5-циано-4-метилпиперидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-4-ил метилкарбамат (энантиомер-I);
 4-метил-6-(3-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)никотинитрил;
 (R)-1-(5-циано-4-метоксипиперидин-2-ил)-N-метил-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;
 6-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метилникотинитрил (диастереомер-II:энантиомер-II);
 (R)-1-(5-циано-4-метоксипиперидин-2-ил)-4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;
 (R)-4-(метокси-d₃)-6-(4-((3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)никотинитрил;
 (R)-4-метил-5-(4-((6-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперазин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он;
 2-метил-4-(5-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-тетразол-2-ил)бензонитрил;
 3-метил-4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(2-метилпиперидин-4-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он;
 6-(5-((3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-метилникотинитрил (энантиомер-I);
 6-(5-((3,3-диметил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)изоксазол-3-ил)-4-метилникотинитрил (энантиомер-I);
 4-метокси-6-(5-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)изоксазол-3-ил)никотинитрил;
 1-(дифторметил)-4-(4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиперидин-2(1H)-он;
 5-((2R,6S)-4-((1-(2-(дифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-6-метилпиперазин-2-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;
 4-(5-(((3R,4R)-4-гидрокси-3-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2H-тетразол-2-ил)-2-метоксибензонитрил;
 6-(5-((3-(дифторметил)-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-метилникотинитрил (энантиомер-I);

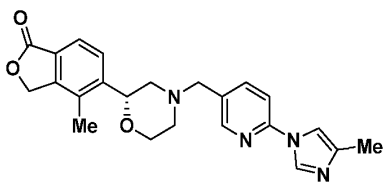
4-метокси-6-(3-метил-4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)никотинитрил (диастереомер-I);

1-(2-метоксипиридин-4-ил)-3-метил-4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он;

1-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-3-метил-4-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он; и

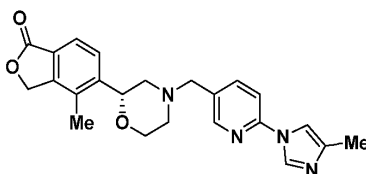
4-метокси-6-(5-(((3S,5R)-3-метил-5-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-3,3-d₂)пиперазин-1-ил)метил)изоксазол-3-ил)никотинитрил.

7. Соединение, где соединение представляет собой

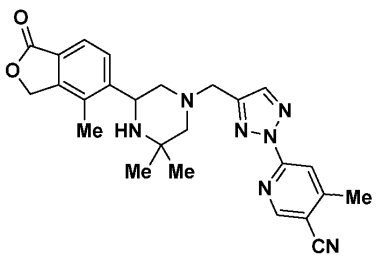


или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Соединение по п.7, где соединение представляет собой

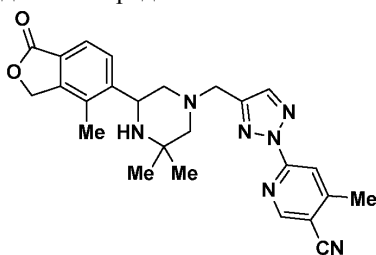


9. Соединение, где соединение представляет собой

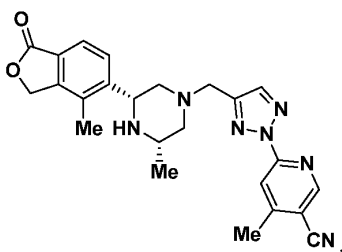


или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Соединение по п.9, где соединение представляет собой

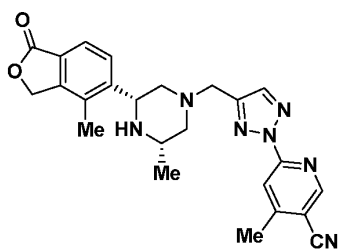


11. Соединение, где соединение представляет собой

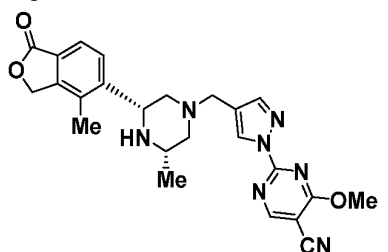


или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Соединение по п.11, где соединение представляет собой

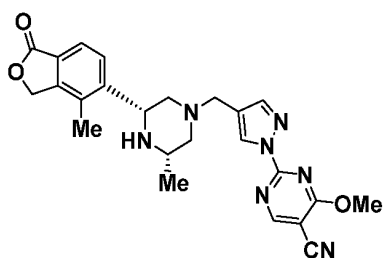


13. Соединение, где соединение представляет собой

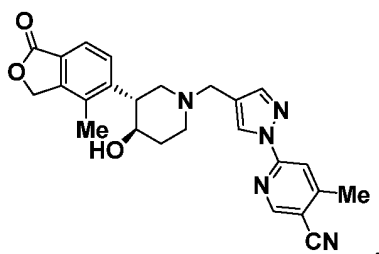


или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Соединение по п.13, где соединение представляет собой

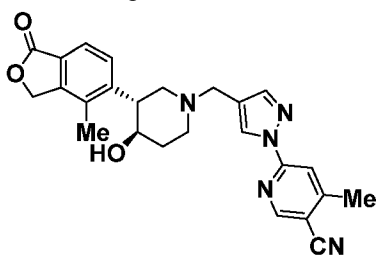


15. Соединение, где соединение представляет собой

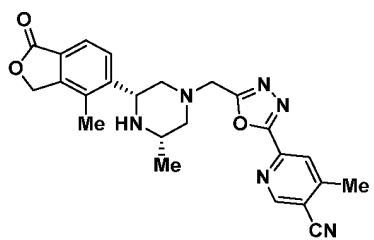


или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Соединение по п.15, где соединение представляет собой

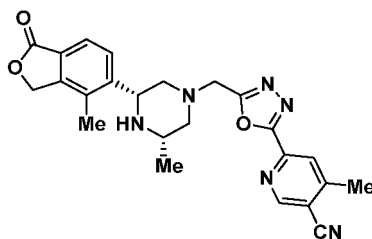


17. Соединение, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Соединение по п.17, где соединение представляет собой



19. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений по пп.1-18, или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

20. Применение терапевтически эффективного количества соединения по пп.1-18 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения сердечно-сосудистого заболевания.

21. Применение по п.20, где указанное заболевание выбрано из гипертензии, коронарной болезни сердца, инсульта, сердечной недостаточности, систолической сердечной недостаточности, диастолической сердечной недостаточности, диабетической сердечной недостаточности, острой декомпенсированной сердечной недостаточности, послеоперационной объемной перегрузки, идиопатического отека, легочной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, недостаточности сердечной мышцы, нефротического синдрома и острой почечной недостаточности.

22. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемой соли для стимуляции диуреза или натрийуреза.

