

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044932**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.10.12**

(21) Номер заявки  
**202191764**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.12.18**

(51) Int. Cl. **C07D 491/044** (2006.01)  
**A61K 31/4353** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

---

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ОКСОПИРИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ**

---

(31) **PCT/CN2018/122825**

(32) **2018.12.21**

(33) **CN**

(43) **2021.10.22**

(86) **PCT/EP2019/085983**

(87) **WO 2020/127504 2020.06.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ  
(DE)**

(72) Изобретатель:  
**Рёхриг Зузанне, Эссиг Зебастиан,  
Эллерброкк Паскаль, Анлауф Зоя,  
Неубауэр Томас, Хиллиш Александер,  
Майер Катарина, Найтмайер Штефан,  
Терстееген Адриан, Шефер Мартина,  
Штампфусс Ян, Ланг Дитер (DE),  
Ванг Хонгпинг, Цзоу Цзэнцян, Мэн  
Сянхай (CN), Герике Керстен Маттиас  
(DE)**

(74) Представитель:  
**Квашнин В.П. (RU)**

(56) **WO-A1-2016046157**

---

(57) Изобретение относится к замещенным оксопиримидиновым производным и способам их получения, а также к их применению для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности сосудистых нарушений, предпочтительно тромботических или тромбоэмболических нарушений, и/или тромботических или тромбоэмболических осложнений.

---

**B1**

**044932**

**044932**

**B1**

Настоящее изобретение относится к замещенным оксопиридиновым производным и способам их получения, а также к их применению для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности сосудистых нарушений, предпочтительно тромботических или тромбоэмболических нарушений, и/или тромботических или тромбоэмболических осложнений.

Гемостаз является защитным механизмом организма, который помогает быстро и надежно "закрыть" протекающие повреждения в стенке кровеносных сосудов. Таким образом, чрезмерной кровопотери можно избежать или свести ее к минимуму. После повреждения кровеносного сосуда гемостаз осуществляется в основном посредством активации и агрегации тромбоцитов и активации системы свертывания, которая состоит из ферментативного каскада "водопада", ведущего один за другим к активации следующего фактора свертывания крови до тех пор, пока не образуется тромбин, который приводит к образованию нерастворимого фибрина, который является важной частью сгустка.

Недавно традиционная теория двух отдельных стартовых точек каскада коагуляции (внешнего и внутреннего пути) была изменена благодаря новым открытиям: в этих моделях коагуляция инициируется связыванием активированного фактора VIIa с тканевым фактором (TF). Полученный комплекс активирует фактор X, который, в свою очередь, приводит к образованию тромбина с последующим образованием фибрина и активации тромбоцитов (через PAR-1) в качестве конечных продуктов гемостаза, запаивающих повреждение. По сравнению с последующей фазой амплификации/распространения скорость продукции тромбина в этой первой фазе является низкой и ограниченной во времени в результате возникновения TFPI в качестве ингибитора комплекса TF-FVIIa-FX. Центральным компонентом перехода от инициации к амплификации коагуляции и тем самым распространению тромбов является фактор XIa: в петлях положительной обратной связи тромбин активирует не только фактор V и фактор VIII, но также фактор XI в фактор XIa, который, в свою очередь, превращает фактор IX в фактор IXa, который, в свою очередь, в комплексе фактор IXa/фактор VIIIa генерирует фактор Xa и, наконец, большое количество тромбина, что приводит к сильному росту тромба и стабилизации тромба. Это поддерживается TAFIa и FXIIIa, которые также активируются тромбином и приводят к ингибированию лизиса сгустка и дальнейшей стабилизации сгустка.

Помимо стимуляции тканевым фактором, система коагуляции может активироваться, в частности, на отрицательно заряженных поверхностях, которые включают не только поверхностные структуры чужеродных клеток (например, бактерий), но также искусственные поверхности, такие как протезы сосудов, стенты и экстракорпоральное кровообращение. На этих поверхностях фактор XII (FXII) активируется до фактора XIIa, который затем активирует фактор XI до фактора XIa. Это приводит к дальнейшей активации каскада свертывания, как описано выше. Кроме того, фактор XIIa также активирует связанный плазменный прокалликреин до плазменного калликреина (PK), который в петле потенцирования сначала приводит к дальнейшей активации фактора XII, что в целом приводит к амплификации инициации этой внутренней части каскада свертывания.

Неконтролируемая активация системы свертывания или нарушенное ингибирование процессов активации может привести к образованию локальных тромбов или эмболов в сосудах (например, артериях, венах, лимфатических сосудах) или в полостях органов (например, в предсердии сердца). Кроме того, системная гиперкоагуляция может привести к общесистемному образованию микротромбов и, наконец, к коагулопатии потребления в контексте диссеминированной интраваскулярной коагуляции. Тромбоэмболические осложнения также могут возникать в экстракорпоральных системах кровообращения, таких как гемодиализ, а также в сосудистых протезах или протезах сердечных клапанов и стентов.

В ходе многих сердечнососудистых и метаболических нарушений повышенная тенденция к свертыванию и активации тромбоцитов возникает либо из-за системных факторов, таких как гиперлипидемия, диабет, воспаление, инфекция или курение, либо из-за изменений кровотока со стазом, например, при пораженных венах ног или при фибрилляции предсердий, или вследствие патологических изменений стенок сосудов, например, дисфункции эндотелия или атеросклероза. Эта нежелательная и чрезмерная активация коагуляции может посредством образования тромбов, богатых фибрином и тромбоцитами, приводить к тромбоэмболическим нарушениям и тромботическим осложнениям с часто опасными для жизни событиями. Процессы воспаления также могут быть задействованы посредством запуска системы свертывания крови. С другой стороны, известно, что тромбин также активирует воспалительные пути.

Соответственно, тромбоэмболические нарушения по-прежнему являются наиболее частой причиной заболеваемости и смертности в большинстве промышленно развитых стран.

Антикоагулянты, известные из уровня техники, то есть вещества для ингибирования или предотвращения свертывания крови, имеют различные недостатки. Соответственно, при осуществлении на практике эффективные методы лечения или профилактики тромботических/тромбоэмболических нарушений оказываются трудными и неудовлетворительными.

В лечении и профилактике тромбоэмболических нарушений используют, в первую очередь, гепарин, который вводят парентерально или подкожно. Из-за более благоприятных фармакокинетических свойств в настоящее время все больше предпочтение отдается гепарину с низкой молекулярной массой, однако, описанные ниже известные недостатки, встречающиеся при терапии гепарином, также нельзя избежать таким образом. Таким образом, гепарин неэффективен при пероральном приеме и имеет срав-

нительно короткий период полувыведения. Кроме того, существует высокий риск кровотечения, в частности, могут быть церебральные кровоизлияния и кровотечения в желудочно-кишечном тракте, а также может возникнуть тромбопения, лекарственная алоpecia или остеопороз.

Гепарины с низкой молекулярной массой имеют меньшую вероятность развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, однако их также можно вводить только подкожно. Это также относится к фондапаринуксу, синтетическому селективному ингибитору фактора Ха, имеющему длительный период полу выведения.

Вторым классом антикоагулянтов являются антагонисты витамина К. К ним относятся, например, 1,3-индандионы и, в частности, соединения, такие как варфарин, фенпрокумон, дикумарол и другие производные кумарина, которые неселективно ингибируют синтез различных продуктов витамин К-зависимых факторов свертывания крови в печени. Из-за механизма действия начало действия происходит очень медленно (латентность до начала действия от 36 до 48 ч). Соединения можно вводить перорально, однако, из-за высокого риска кровотечения и узкого терапевтического индекса требуется сложная индивидуальная регуловка и наблюдение за пациентом. Кроме того, были описаны другие побочные эффекты, такие как проблемы с желудочно-кишечным трактом, выпадение волос и некрозы кожи.

Сегодня подходы к применению пероральных антикоагулянтов, не зависящих от витамина К, (NO-AC), находятся в клинической практике и продемонстрировали свою эффективность в различных исследованиях. Однако прием этих лекарственных средств также может привести к кровотечениям, особенно у предрасположенных пациентов.

Таким образом, для антитромботических лекарственных средств терапевтическое окно имеет центральное значение: интервал между терапевтически активной дозой для ингибирования коагуляции и дозой, при которой может возникнуть кровотечение, должен быть как можно более большим, чтобы максимальная терапевтическая активность была достигнута при минимальном профиле риска.

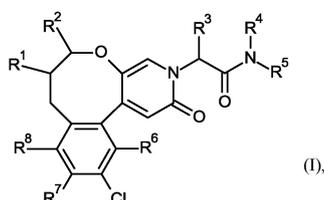
В различных моделях *in vitro* и *in vivo* с, например, антителами в качестве ингибиторов фактора XIa, а также на моделях животных с нокаутом фактора XIa, антитромботический эффект с небольшим/отсутствующим удлинением времени кровотечения или увеличением объема крови был подтвержден. В клинических исследованиях повышенные концентрации фактора XIa были связаны с увеличением частоты тромботических событий. Напротив, дефицит фактора XI (гемофилия C) не приводил к спонтанному кровотечению и проявлялся только в ходе хирургических операций и травм, но действительно показал защиту в отношении некоторых тромбоэмболических событий.

При многих нарушениях комбинация антитромботических и противовоспалительных принципов также может быть особенно привлекательной для предотвращения взаимного усиления коагуляции и воспаления.

Таким образом, задача настоящего изобретения состоит в обеспечении новых соединений для лечения сердечнососудистых нарушений, в частности тромботических или тромбоэмболических нарушений и/или тромботических или тромбоэмболических осложнений, у людей и животных, где соединения обладают широким терапевтическим окном.

В WO 2006/030032, среди прочего, описаны замещенные пиридины в качестве аллостерических модуляторов рецептора mGluR2, и в WO 2008/079787 описаны замещенные пиридин-2-оны и их применение в качестве активаторов глюкокиназы. В WO 2014/154794, WO 2014/160592, WO 2015/011087, WO 2015/063093, WO 2016/046158, WO 2016/046157, WO 2016/046159, WO 2016/046164, WO 2016/046166, WO 2016/046156, WO 2017/005725 и WO 2017/037051 описаны замещенные пиридин-2-оны и их применение в качестве ингибиторов фактора XIa.

Настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы



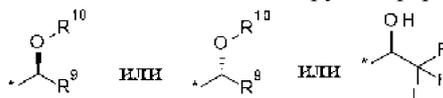
в которой R<sup>1</sup> представляет собой метил, этил, дифторметил или трифторметил, R<sup>2</sup> представляет собой водород, метил, дифторметил или трифторметил, или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклобутильное кольцо,

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

где метил может быть замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, оксетан-2-ила, оксетан-3-ила, тетрагидрофуран-2-ила, тетрагидро-2Н-пиран-2-ила, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила и 1,4-диоксан-2-ила,

где оксетан-2-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидро-2Н-пиран-2-ил и 1,4-диоксан-2-ил могут быть замещены 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из фтора и метила, или

где метил может быть замещен одним заместителем группы формулы



где \* показывает место присоединения к метильной группе,

$R^9$  представляет собой метил, этил, изопропил, циклопропил, дифторметил или трифторметил,

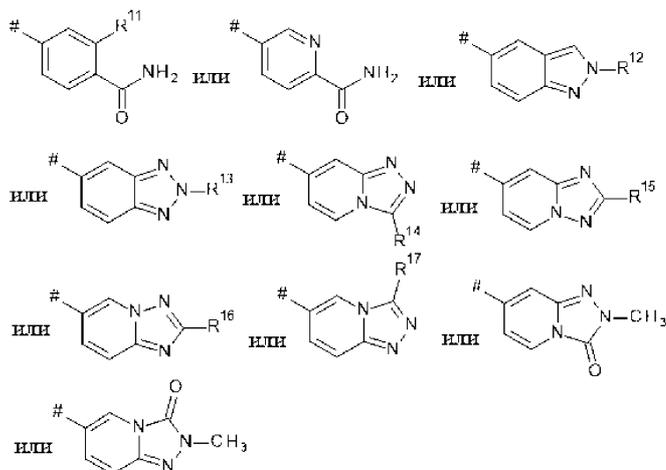
$R^{10}$  представляет собой метил или дифторметил, и

где этил может быть замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из метокси, этокси, изопропокси, трет-бутокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2-дифторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, циклопропилокси и циклобутилокси,

где циклопропилокси и циклобутилокси могут быть замещены одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и метила,

$R^4$  представляет собой водород,

$R^5$  представляет собой группу формулы



где # показывает место присоединения к атому азота,

$R^{11}$  представляет собой водород или фтор,

$R^{12}$  представляет собой метил, дифторметил или трифторметил,

$R^{13}$  представляет собой метил, дифторметил или трифторметил,

$R^{14}$  представляет собой водород или метил,

$R^{15}$  представляет собой водород или метил,

$R^{16}$  представляет собой водород или метил,

$R^{17}$  представляет собой водород или метил,

$R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют следующие значения:

$R^6$  представляет собой водород, фтор или хлор,

$R^7$  представляет собой водород,

$R^8$  представляет собой водород, или

$R^6$  представляет собой водород,

$R^7$  представляет собой фтор или хлор,

$R^8$  представляет собой водород, или

$R^6$  представляет собой водород,

$R^7$  представляет собой водород,

$R^8$  представляет собой фтор,

и их соли.

Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения формулы (I) и их соли, а также соединения, охватываемые формулой (I) и указанные ниже как рабочий пример (примеры), и их соли, в той степени, в которой соединения, охватываемые формулой (I) и указанные ниже, еще не являются солями.

Соединения согласно настоящему изобретению могут, в зависимости от их структуры, существовать в различных стереоизомерных формах, то есть в форме конфигурационных изомеров или, если необходимо, в виде конформационных изомеров (энантиомеров и/или диастереомеров, в том числе в случае ротамеров и атропоизомеров). Таким образом, настоящее изобретение охватывает энантиомеры и диастереомеры и их соответствующие смеси. Стереοизомерно однородные компоненты могут быть выделены из таких смесей энантиомеров и/или диастереомеров известным способом; для этого предпочтительно используются хроматографические способы, особенно ВЭЖХ хроматографию на ахиральной или

хиральной фазе.

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

В контексте настоящего изобретения термин "энантиомерно чистый" следует понимать как означающий, что рассматриваемое соединение в отношении абсолютной конфигурации хирального центра присутствует в энантиомерном избытке более 95%, предпочтительно более 97%. Энантиомерный избыток (значение ee) вычисляют в контексте настоящего изобретения посредством оценки соответствующей хроматограммы ВЭЖХ на хиральной фазе с использованием формулы ниже:

$$ee = \frac{E^A(\% \text{ по площади}) - E^B(\% \text{ по площади})}{E^A(\% \text{ по площади}) + E^B(\% \text{ по площади})} \times 100\%$$

(E<sup>A</sup>: энантиомер в избытке, E<sup>B</sup>: энантиомер в недостатке).

Настоящее изобретение также включает все подходящие изотопные варианты соединений согласно настоящему изобретению. Под изотопным вариантом соединения согласно настоящему изобретению в контексте настоящего изобретения понимается соединение, в котором по меньшей мере один атом в соединении согласно настоящему изобретению был заменен на другой атом с тем же атомным номером, но с другой атомной массой, чем атомная масса, которая обычно или преимущественно встречается в природе. Примерами изотопов, которые могут быть включены в соединение согласно настоящему изобретению, являются изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как <sup>2</sup>H (дейтерий), <sup>3</sup>H (тритий), <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>34</sup>S, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>129</sup>I и <sup>131</sup>I. Конкретные изотопные варианты соединения согласно настоящему изобретению, особенно те, в которых были включены один или более радиоактивных изотопов, могут быть предпочтительными, например, для изучения механизма действия или распределения активного соединения в организме; благодаря сравнительно легкому получению и определению, соединения, помеченные <sup>3</sup>H- или <sup>14</sup>C-изотопами, являются особенно подходящими в этих целях. Кроме того, включение изотопов, например, дейтерия, может привести к особым терапевтическим преимуществам, благодаря большей метаболической стабильности соединения, например, увеличению периода полураспада в организме или уменьшению требуемой активной дозы; поэтому такие модификации соединений согласно настоящему изобретению могут, в некоторых случаях, также представлять собой предпочтительный вариант выполнения применения согласно настоящему изобретению. Изотопные варианты соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники, например, способами, описанными далее, и методиками, описанными в рабочих примерах, посредством применения соответствующих изотопных модификаций соответствующих реагентов и/или исходных соединений.

Предпочтительные соли в контексте настоящего изобретения представляют собой физиологически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению. Однако настоящее изобретение также включает соли, которые сами по себе непригодны для фармацевтического применения, но могут быть использованы, например, для выделения или очистки соединений согласно настоящему изобретению.

Физиологически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают кислотнo-аддитивные соли минеральных кислот, карбоновых кислот и сульфоновых кислот, например, соли соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, толуолсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, нафталиндисульфоновой кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, пропионовой кислоты, молочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты и бензойной кислоты.

Физиологически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению также включают соли обычных оснований, например, и предпочтительно соли щелочных металлов (например, соли натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция и магния) и соли аммония, производные аммиака или органических аминов, содержащих от 1 до 16 атомов углерода, в качестве примера и предпочтительно этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, этилендиамин, N-метилпиперидин и холин.

Сольваты описаны как те формы соединений, которые образуют комплекс в твердом или жидком состоянии посредством координации с молекулами растворителя. Гидраты представляют собой особую форму сольватов, в которых координация осуществляется с водой.

Настоящее изобретение дополнительно также охватывает пролекарства соединений согласно настоящему изобретению. Термин "пролекарства" охватывает соединения, которые со своей стороны могут быть биологически активными или неактивными, но превращаются во время своего пребывания в организме в соединения согласно настоящему изобретению (например, путем метаболизма или гидролиза).

В контексте настоящего изобретения термин "лечение" или "лечить" включает ингибирование, замедление, проверку, облегчение, ослабление, ограничение, уменьшение, подавление, исключение или исцеление заболевания, состояния, нарушения, травмы или проблемы со здоровьем или развитием, течение или прогрессирование таких состояний и/или симптомы таких состояний. Термин "терапия" используется в настоящем документе как синоним термина "лечение".

Термины "предупреждение", "профилактика" и "предотвращение" используются как синонимы в контексте настоящего изобретения и относятся к предотвращению или снижению риска возникновения, испытания, страдания от или наличия заболевания, состояния, нарушения, травмы или проблемы со здоровьем, или развитие или прогрессирование таких состояний и/или симптомов таких состояний.

Лечение или профилактика заболевания, состояния, нарушения, травмы или проблемы со здоровьем могут быть частичными или полными.

В формулах группы, которая может представлять собой заместитель металлической группы в  $R^3$ , конечная точка линии, отмеченной \*, в каждом случае не представляет собой атом углерода или группу  $CH_2$ , но является частью связи с атомом, к которому присоединена группа.

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

Предпочтительными являются соединения формулы (I), в которой

$R^1$  представляет собой метил, этил или трифторметил,

$R^2$  представляет собой водород или метил, или

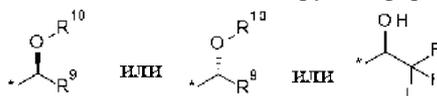
$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклобутильное кольцо,

$R^3$  представляет собой метил, этил или n-пропил,

где метил может быть замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из циклобутила, тетрагидрофуран-2-ила, тетрагидро-2H-пиран-2-ила и 1,4-диоксан-2-ила,

где тетрагидрофуран-2-ил может быть замещен 1 или 2 заместителями метил, или

где метил может быть замещен одним заместителем группы формулы



где \* показывает место присоединения к метильной группе,

$R^9$  представляет собой метил, циклопропил, дифторметил или трифторметил,

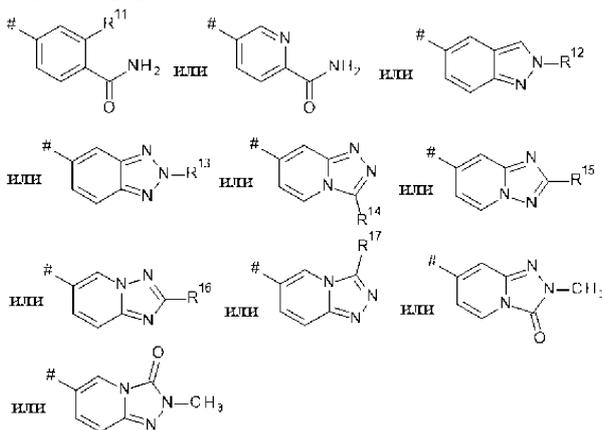
$R^{10}$  представляет собой метил или дифторметил, и

где этил может быть замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из метокси, изопропокси, трет-бутокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2-дифторэтокси, циклопропилокси и циклобутилокси,

где циклопропилокси и циклобутилокси может быть замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и метила,

$R^4$  представляет собой водород,

$R^5$  представляет собой группу формулы



где # показывает место присоединения к атому азота,

$R^{11}$  представляет собой водород или фтор,

$R^{12}$  представляет собой дифторметил или трифторметил,

$R^{13}$  представляет собой метил,

$R^{14}$  представляет собой водород или метил,

$R^{15}$  представляет собой водород или метил,

$R^{16}$  представляет собой водород,

$R^{17}$  представляет собой водород,

$R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют следующие значения:

$R^6$  представляет собой водород, фтор или хлор,

$R^7$  представляет собой водород,

$R^8$  представляет собой водород,  
и их соли.

Предпочтительными также являются соединения формулы (I), в которой

$R^1$  представляет собой метил, этил или трифторметил,

$R^2$  представляет собой водород или метил, или

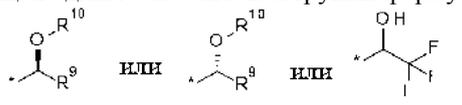
$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклобутильное кольцо,

$R^3$  представляет собой метил, этил или н-пропил,

где метил может быть замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из циклобутила, тетрагидрофуран-2-ила, тетрагидро-2Н-пиран-2-ила и 1,4-диоксан-2-ила,

где тетрагидрофуран-2-ил может быть замещен 1 или 2 заместителями метил, или

где метил может быть замещен одним заместителем группы формулы



где \* показывает место присоединения к метильной группе,

$R^9$  представляет собой метил, циклопропил, дифторметил или трифторметил,

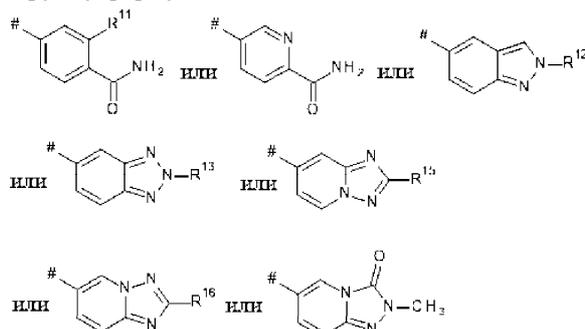
$R^{10}$  представляет собой метил или дифторметил, и

где этил может быть замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из метокси, изопропокси, трет-бутокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2-дифторэтокс, циклопропилокси и циклобутилокси,

где циклопропилокси и циклобутилокси могут быть замещены одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и метила,

$R^4$  представляет собой водород,

$R^5$  представляет собой группу формулы



где # показывает место присоединения к атому азота,

$R^{11}$  представляет собой водород или фтор,

$R^{12}$  представляет собой дифторметил или трифторметил,

$R^{13}$  представляет собой метил,

$R^{15}$  представляет собой водород или метил,

$R^{16}$  представляет собой водород,

$R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют следующие значения:

$R^6$  представляет собой водород или фтор,

$R^7$  представляет собой водород,

$R^8$  представляет собой водород,

и их соли.

Предпочтительными также являются соединения формулы (I), в которой

$R^1$  представляет собой метил или трифторметил,

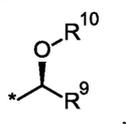
$R^2$  представляет собой водород, или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклобутильное кольцо,

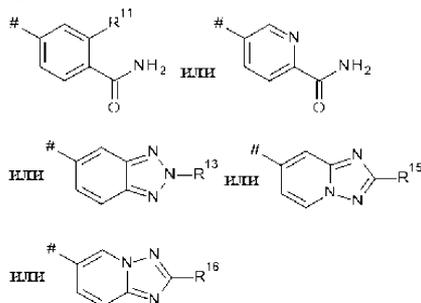
$R^3$  представляет собой метил или этил,

где метил замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из тетрагидро-2Н-пиран-2-ила и 1,4-диоксан-2-ила, или

где метил замещен одним заместителем группы формулы



где \* показывает место присоединения к метильной группе,  
 $R^9$  представляет собой метил,  
 $R^{10}$  представляет собой метил или дифторметил, и  
 где этил замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из метокси, изопропокси, трет-бутокси, дифторметокси и циклопропилокси,  
 где циклопропилокси может быть замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и метила,  
 $R^4$  представляет собой водород,  
 $R^5$  представляет собой группу формулы



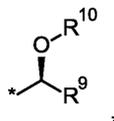
где # показывает место присоединения к атому азота,

$R^{11}$  представляет собой водород или фтор,  
 $R^{13}$  представляет собой метил,  
 $R^{15}$  представляет собой водород или метил,  
 $R^{16}$  представляет собой водород,  
 $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют следующие значения:  
 $R^6$  представляет собой водород или фтор,  
 $R^7$  представляет собой водород,  
 $R^8$  представляет собой водород,  
 и их соли.

Предпочтительными также являются соединения формулы (I), в которой

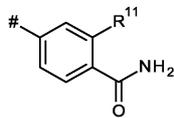
$R^1$  представляет собой метил или трифторметил,  
 $R^2$  представляет собой водород,  
 $R^3$  представляет собой метил,

где метил замещен одним заместителем группы формулы



где \* показывает место присоединения к метильной группе,

$R^9$  представляет собой метил,  
 $R^{10}$  представляет собой метил или дифторметил,  
 $R^4$  представляет собой водород,  
 $R^5$  представляет собой группу формулы



где # показывает место присоединения к атому азота,

$R^{11}$  представляет собой водород,  
 $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют следующие значения:  
 $R^6$  представляет собой водород или фтор,  
 $R^7$  представляет собой водород,  
 $R^8$  представляет собой водород,  
 и их соли.

Предпочтительными также являются соединения формулы (I), в которой

$R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют следующие значения:  
 $R^6$  представляет собой водород или фтор,  
 $R^7$  представляет собой водород,  
 $R^8$  представляет собой водород.

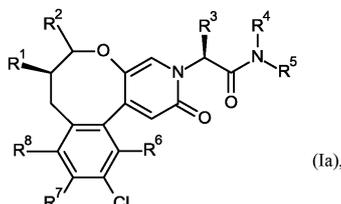
Предпочтительными также являются соединения формулы (I), в которой  
 $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют следующие значения:

$R^6$  представляет собой водород,

$R^7$  представляет собой водород,

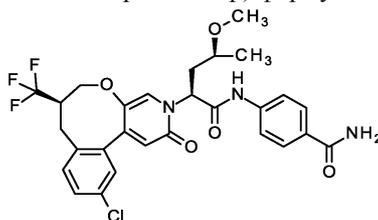
$R^8$  представляет собой водород.

Также предпочтительными являются соединения, имеющие формулу (Ia)



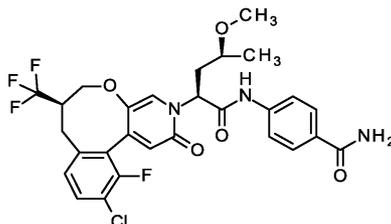
в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют значения, как определено выше.

Предпочтительным также является соединение 4-((2S,4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-пентаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер) формулы ниже



или одна из его солей.

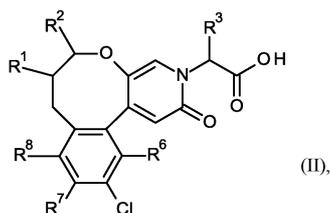
Предпочтительным также является соединение 4-((2S,4S)-2-[(7R)-11-хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-пентаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер) формулы ниже



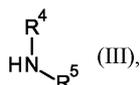
или одна из его солей.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I) или его солей, где

[A] соединения формулы



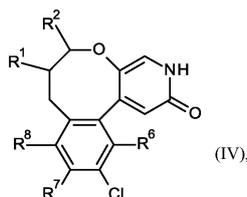
в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют значения, как определено выше, вводят в реакцию с соединениями формулы



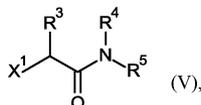
в которой  $R^4$  и  $R^5$  имеют значения, как определено выше, в присутствии дегидратирующего агента с получением соединений формулы (I) или

[B] соединения формулы (II) превращают в ходе реакции в одном сосуде в хлорангидрид соединений формулы (II), а затем хлорангидриды вводят в реакцию с соединениями формулы (III) с получением соединений формулы (I) или

[C] соединения формулы



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют значения, как определено выше, вводят в реакцию с соединениями формулы



в которой  $X^1$  представляет собой бром, йодили трифторметансульфонилокси, в присутствии основания с получением соединений формулы (I).

Реакцию согласно способу [A] в общем проводят в инертных растворителях, если является подходящим в присутствии основания, предпочтительно в диапазоне температур от  $-20^\circ\text{C}$  до  $80^\circ\text{C}$  при атмосферном давлении.

Альтернативно, реакцию также можно проводить без растворителя только в основании, если основание является жидким при комнатной температуре.

Подходящими дегидратирующими агентами согласно настоящему изобретению являются, например, карбодиимиды, такие как N,N'-диэтил-, N,N'-дипропил-, N,N'-диизопропил-, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, N-(3-диметиламиноизопропил)-N-этилкарбодиимид гидрохлорид (EDC) (необязательно в присутствии пентафторфенола (PFP)), N-циклогексилкарбодиимид-N'-пропилоксиметил-полистирол (PS-карбодиимид), или карбонильные соединения, такие как карбонилдиимидазол, или соединения 1,2-оксазолия, такие как 2-этил-5-фенил-1,2-оксазолия 3-сульфат или 2-трет-бутил-5-метил-изоксазолия перхлорат, или ациламино соединения, такие как 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохиолин, или изобутил хлорформиат, или бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфорил хлорид или бензотриазолилоситри(диметиламино)-фосфония гексафторфосфат, или O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (НВТУ), 2-(2-оксо-1-(2H)-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилурия тетрафторборат (ТРТУ), (бензотриазол-1-илокси)бисдиметиламинометилия фторборат (ТВТУ) или O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (НАТУ), или 1-гидроксibenзотриазол (НОВt), или бензотриазол-1-илокситрис(диметил-амино)фосфония гексафторфосфат (ВОР), или этилциано(гидроксиимино)ацетат (Охума), или (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламино-морфолино-карбения гексафторфосфат (СОМУ), или N-[(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]-N-метилметанаминия гексафторфосфат, или 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид (ТЗР), или их смеси с основаниями, причем конденсация с НАТУ или с ТЗР является предпочтительной.

Основаниями являются, например, органические основания, такие как триалкиламины, например, триэтиламин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин, 4-диметиламинопиридин или диизопропилэтиламин, или пиридин, предпочтительной является конденсация с диизопропилэтиламином или пиридином.

Инертными растворителями являются, например, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан или трихлорметан, углеводороды, такие как бензол или толуол, или другие растворители, такие как 1,4-диоксан, диэтиловый простой эфир, тетрагидрофуран, этилацетат, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид или ацетонитрил, или смеси растворителей, причем предпочтительно N,N-диметилформамид или тетрагидрофуран.

Реакцию согласно способу [B] в общем проводят в инертных растворителях, в присутствии хлорирующего агента, предпочтительно в диапазоне температур от  $-20$  до  $80^\circ\text{C}$  при атмосферном давлении.

Инертными растворителями являются, например, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан или трихлорметан, углеводороды, такие как бензол или толуол, или другие растворители, такие как 1,4-диоксан, диэтиловый простой эфир, тетрагидрофуран, этилацетат или N,N-диметилформамид, или смеси растворителей, предпочтение отдается дихлорметану.

Хлорирующими агентами являются, например, 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин, оксалилхлорид, дихлорид серы, причем предпочтение отдается 1-хлор-N, N,2-триметилпроп-1-ен-1-амину.

Реакцию согласно способу [C] в общем проводят в инертных растворителях, предпочтительно в диапазоне температур от комнатной температуры до температуры возврата флегмы растворителей при атмосферном давлении.

Основания представляют собой, например, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид лития или гидроксид калия, или карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат цезия, карбонат натрия или карбонат калия, или трет-бутоксид калия или трет-бутоксид натрия, гидрид натрия или смесь этих оснований или смесь гидрида натрия и бромида лития, или органические основа-

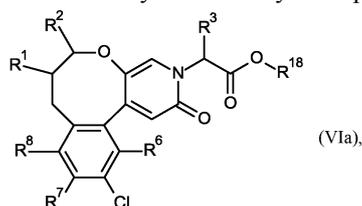
ния, такие как 1,1,3,3-тетраметилгуанидин или 2-трет-бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-диазафосфорин (ВЕМР), предпочтение отдается карбонату калия или гидриду натрия или 1,1,3,3-тетраметилгуанидину.

Инертными растворителями являются, например, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, тетрагидрофуран или 1,2-дихлорэтан, спирты, такие как метанол, этанол или 2-пропанол, простые эфиры, такие как диэтиловый простой эфир, метил- трет-бутиловый простой эфир, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан или тетрагидрофуран, или другие растворители, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил, пиридин или ацетон, или смеси растворителей или смеси растворителей с водой, предпочтение отдается N,N-диметилформамиду или в смеси ацетона и 2-пропанола.

Соединения формулы (III) известны или могут быть синтезированы из соответствующих исходных соединений известными способами.

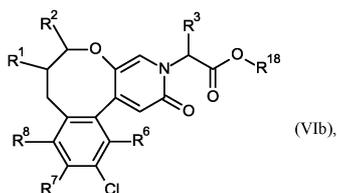
Соединения формулы (V) известны, могут быть синтезированы из соответствующих исходных соединений известными способами или могут быть получены аналогично способам, описанным в части "Примеры".

Соединения формулы (II) известны или могут быть получены реакцией [D] соединений формулы



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  каждое имеет значения, как определено выше, и  $R^{18}$  представляет собой трет-бутил,

с кислотой с получением соединений формулы (II), или [E] соединений формулы



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  каждое имеет значения, как определено выше, и  $R^{18}$  представляет собой метил, этил, трет-бутил или бензил, с основанием с получением соединений формулы (II).

Реакцию согласно способу [D] в общем проводят в инертных растворителях, предпочтительно в диапазоне температур от 0 до 60°C при атмосферном давлении.

Инертными растворителями являются, например, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, предпочтение отдается дихлорметану.

Кислотами являются, например, трифторуксусная кислота или гидрохлорид в 1,4-диоксан, предпочтительно трифторуксусная кислота.

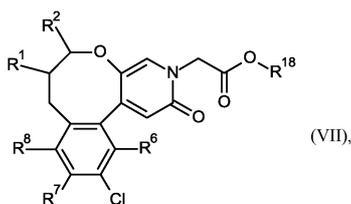
Реакцию согласно способу [E] в общем проводят в растворителях, предпочтительно в диапазоне температур от комнатной температуры до температуры возврата флегмы растворителей при атмосферном давлении.

Инертными растворителями являются, например, спирты, такие как метанол или этанол, простые эфиры, такие как диэтиловый простой эфир, трет-бутиловый простой эфир, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан или тетрагидрофуран, или смеси растворителей, или смеси растворителей с водой, предпочтение отдается смеси тетрагидрофурана и воды.

Основания представляют собой, например, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид лития или гидроксид калия, или карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат цезия, карбонат натрия или карбонат калия, предпочтение отдается гидроксиду лития.

Соединения формулы (VIa) и (VIb) вместе образуют группу соединений формулы (VI).

Соединения формулы (VIa) известны или могут быть получены реакцией соединений формулы



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  каждое имеет значения, как определено выше, и  $R^{18}$  представляет собой трет-бутил, с соединениями формулы



в которой  $R^3$  имеет значения, как определено выше, и  $X^2$  представляет собой хлор, бром, йод или трифторметансульфониокси.

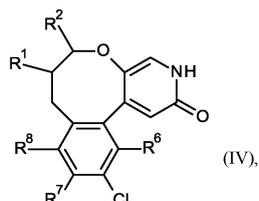
Реакцию в общем проводят в инертных растворителях, в присутствии основания, предпочтительно в диапазоне температур от  $-78^\circ\text{C}$  до комнатной температуры при атмосферном давлении.

Инертными растворителями являются, например, простые эфиры, такие как диэтиловый простой эфир, метил-трет-бутиловый простой эфир, 1,2-диметоксипропан, 1,4-диоксан или тетрагидрофуран, или смеси растворителей, или смеси растворителя с водой, предпочтительным является тетрагидрофуран.

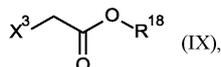
Основаниями являются, например, трет-бутоксид калия или трет-бутоксид натрия, гидрид натрия, *n*-бутиллитий, бис(триметилсилил)амид лития или бис(триметилсилил)амид натрия, предпочтительным является бис(триметилсилил)амид лития или бис(триметилсилил)амид натрия.

Соединения формулы (VIII) известны или могут быть синтезированы из соответствующих исходных соединений известными способами.

Соединения формулы (VII) известны или могут быть получены реакцией соединений формулы



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют значения, как определено выше, с соединениями формулы

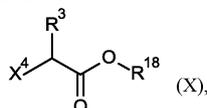


в которой  $X^3$  представляет собой хлор, бром, йод, метансульфониокси или трифторметансульфониокси, и

$R^{18}$  представляет собой трет-бутил. Реакцию проводят, как описано для способа [C].

Соединения формулы (IX) известны или могут быть синтезированы из соответствующих исходных соединений известными способами.

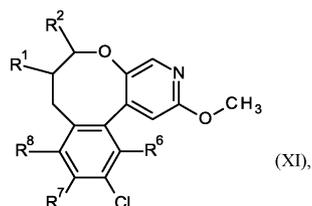
В альтернативном способе, соединения формулы (VI) могут быть получены посредством реакции соединений формулы (IV) с соединениями формулы



в которой  $R^3$  имеет значения, как определено выше,  $X^4$  представляет собой хлор, бром, йод, метансульфониокси или трифторметан-сульфониокси, и  $R^{18}$  представляет собой метил, этил, трет-бутил или бензил. Реакцию проводят как описано для способа [C].

Соединения формулы (X) известны, могут быть синтезированы из соответствующих исходных соединений известными способами или могут быть получены аналогично способам, описанным в части примеры.

Соединения формулы (IV) известны или могут быть получены реакцией соединений формулы



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют значения, как определено выше, с гидрхлоридом пиридиния или гидробромидом пиридиния или иодидом натрия и кислотой или иодидом лития и кислотой или с тиолом, таким как этантиол, и основанием.

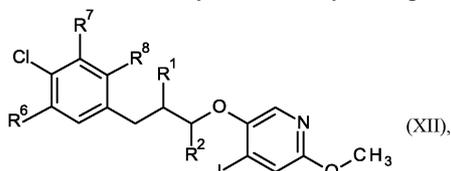
Реакцию в общем проводят в инертных от 80 до 120°C при атмосферном давлении.

Инертными растворителями являются, например, углеводороды, такие как бензол, или спирты, такие как метанол, этанол или 1-бутанол, или другие растворители, такие как нитрометан, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид или ацетонитрил, или смесь растворителей, предпочтительным является N,N-диметилформамид или 1-бутанол.

Кислотами являются, например, моногидрат 4-толуолсульфоновой кислоты, муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, предпочтительными являются уксусная кислота и моногидрат 4-толуолсульфоновой кислоты.

Основаниями являются, например, трет-бутоксид калия или трет-бутоксид натрия или гидрид натрия, предпочтительным является гидрид натрия.

Соединения формулы (XI) известны или могут быть получены реакцией соединений формулы



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют значения, как определено выше, с основанием в присутствии катализатора.

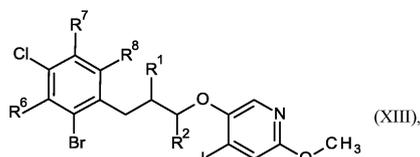
Реакцию в общем проводят в инертном и дегазированном растворителях, предпочтительно в диапазоне температур от 80 до 150°C при атмосферном давлении.

Основаниями являются, например, карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия или карбонат калия, органические основания, такие как пивалат натрия, пивалат калия, пивалат цезия, ацетат натрия, ацетат калия, ацетат цезия, предпочтение отдается пивалату калия или ацетату калия.

Катализаторами являются, например, катализаторы на основе палладия, обычные для условий СН-активации, такие как дихлорбис(трифенилфосфин)палладий, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), ацетат палладия (II)/трисциклогексилфосфин, бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0), трис(дибензилиден-ацетон)дипалладий, бис(дифенилфосфанферроценил)палладий(II) хлорид, 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден(1,4-нафтохинон)палладия димер, аллил(хлор)(1,3-димезитил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)палладий, ацетат палладия(II)/дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-бифенил-2-ил)фосфин, XPhos прекатализатор [(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфан (1:1)], DavePhos прекатализатор [Метансульфонато 2-дициклогексилфосфино-2-(N,N-диметиламино)бифенил(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил) палладий(II)], PEPPSI®-катализаторы, такие как [1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) дихлорид или [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) дихлорид, причем предпочтительным является тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия (II) дихлорид.

Инертными растворителями являются, например, простые эфиры, такие как 1,4-диоксан, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксипэтан, углеводороды, такие как бензол, ксилол или толуол, или карбоксамиды, такие как N,N-диметилформамид или N,N-диметилацетамид, алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид, или смеси растворителей с водой, предпочтительным является N,N-диметилформамид или N,N-диметилацетамид.

В альтернативном способе, соединения формулы (XI) могут быть получены посредством реакции соединений формулы



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют значения, как определено выше, с бис(пинаколато)дибораном в присутствии основания и катализатора.

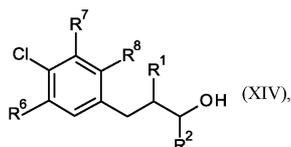
Реакцию в общем проводят в инертных растворителях, предпочтительно в диапазоне температур от комнатной температуры до  $150^\circ\text{C}$  при атмосферном давлении.

Катализаторами являются, например, катализаторы на основе палладия, стандартные для условий реакции Сузуки, причем предпочтительными являются катализаторы, такие как дихлор-бис(трифенилфосфин)палладий, тетракистрифенилфосфинпалладий(0), бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0), ацетат палладия(II), ацетат палладия(II)/трисциклогексилфосфин, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, бис(дифенилфосфанферроцен)палладия(II) хлорид, 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден(1,4-нафтохинон)палладия димер, аллил(хлор)(1,3-димезитил-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-илиден)палладий, ацетат палладия(II)/дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин, аддукт [1,1-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]палладия(II) хлорида и монодихлорметана или XPhos прекатализатор [(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфан (1:1)], причем предпочтительным является ацетат палладия(II) или ацетат палладия(II)/трисциклогексилфосфин или тетракистрифенилфосфинпалладий(0).

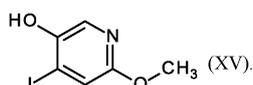
Основаниями являются, например, карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат цезия, карбонат калия или карбонат натрия, бикарбонаты щелочных металлов, такие как бикарбонат натрия, гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид бария или ацетат калия, трет-бутоксид калия или фосфат калия, когда они могут присутствовать в водном растворе, предпочтение отдается водному раствору бикарбоната натрия или ацетата калия.

Инертными растворителями являются, например, простые эфиры, такие как 1,4-диоксан, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксипэтан, углеводороды, такие как бензол, ксилол или толуол, или карбоксамиды, такие как N,N-диметилформамид или N,N-диметилацетамид, алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид, или N-метилпирролидон или ацетонитрил, или смеси растворителей со спиртами, такими как метанол или этанол, и/или водой, предпочтение отдается N,N-диметилформамиду.

Соединения формулы (XIV) известны или могут быть получены реакцией соединений формулы



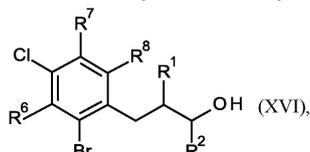
в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют значения, как определено выше, с соединением формулы



Реакцию проводят в присутствии (трибутилфосфоранилиден)-ацетонитрила, в инертных растворителях, таких как бензол, ксилол или толуол, предпочтительным является толуол, необязательно при обработке микроволнами, предпочтительно в диапазоне температур от  $80^\circ\text{C}$  до  $160^\circ\text{C}$ , при атмосферном давлении до 3 бар или более высоком чем 3 бар, с применением микроволн, или реакцию проводят в присутствии сложного эфира азодикарбоновой кислоты, такого как диизопропилазодикарбоксилат (DIAD), и фосфорорганических соединений, таких как трифенилфосфин, в инертных растворителях, таких как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или дихлорметан, в диапазоне температур от  $0^\circ\text{C}$  до комнатной температуры, при атмосферном давлении.

Соединения формул (XIV) и (XV) известны, могут быть синтезированы из соответствующих исходных соединений известными способами или могут быть получены аналогично способам, описанным в части примеры.

Соединения формулы (XIII) известны или могут быть получены реакцией соединений формулы



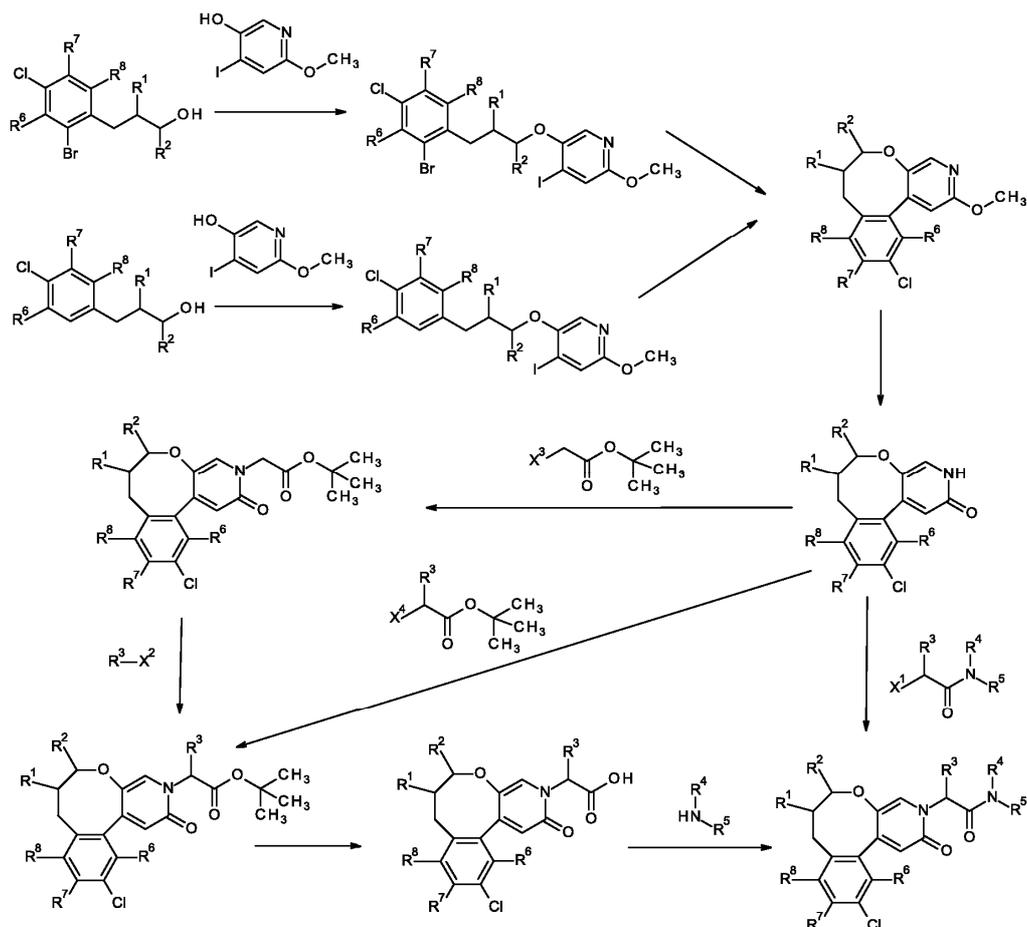
в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют значения, как определено выше, с соединением формулы (XV).

Реакцию проводят как описано для реакции соединений формулы (XIV) с соединениями формулы (XV).

Соединения формулы (XVI) известны, могут быть синтезированы из соответствующих исходных соединений известными способами или могут быть получены аналогично способам, описанным в части примеры.

Получение исходных соединений и соединений формулы (I) можно проиллюстрировать следующей схемой синтеза.

## Схема



Соединения согласно настоящему изобретению обладают неожиданным спектром полезной фармакологической активности и хорошими фармакокинетическими свойствами. Это соединения, которые влияют на протеолитическую активность фактора сериновой протеазы XIa (FXIa). Соединения согласно настоящему изобретению ингибируют ферментативное расщепление FXIa-субстратов, таких как фактор IX (FIX), который играет важную роль в активации свертывания крови, в агрегации тромбоцитов крови посредством активации PAR-1 тромбоцитов, и при воспалительных процессах, которые, в частности, связаны с увеличением проницаемости сосудов.

Таким образом, настоящее изобретение относится к биологически активному агенту, обладающему свойствами ингибитора FXIa, представляющему собой соединение формулы (I).

Поэтому они подходят для применения в качестве лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний у людей и животных.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединений согласно настоящему изобретению для лечения и/или профилактики нарушений, в частности сосудистых нарушений, предпочтительно тромботических или тромбоэмболических нарушений и/или тромботических или тромбоэмболических осложнений.

Фактор XIa (FXIa) является важным ферментом в контексте свертывания крови, который может активироваться как тромбином, так и фактором XIIa (FXIIa), и поэтому участвует в двух основных процессах свертывания. Это центральный компонент перехода от инициации к амплификации свертывания и распространения сгустка: в петлях положительной обратной связи тромбин активирует, помимо фактора V и фактора VIII, также фактор XI в фактор XIa, посредством чего фактор IX преобразуется в фактор IXa, и посредством образованного таким образом комплекса фактор IXa/фактор VIIIa образуются фактор Ха и затем тромбин, что приводит к сильному росту тромба и стабилизации тромба.

Более того, фактор XIa является важным компонентом для внутренней инициации свертывания крови: помимо стимуляции посредством тканевого фактора (TF) во внешнем пути, система свертывания крови может быть активирована также, в частности на отрицательно заряженных поверхностях, которые включают не только поверхностные структуры, инородных клеток (например, бактерий), а также искусственных поверхностей, таких как сосудистые протезы, стенты и части систем экстракорпорального кровообращения. На этих поверхностях фактор XII (FXII) активируется до фактора XIIa (FXIIa), который затем активирует FXI в FXIa. Это приводит к дальнейшей активации каскада свертывания, как описано выше.

Напротив, образование тромбина, запускаемое ТФ фактором VIIa посредством активации фактора X и, наконец, образование тромбина, которое представляет собой раннюю физиологическую реакцию на повреждения стенки сосудов, остается без воздействия. Это может объяснить, почему увеличение времени кровотечения не было обнаружено у мышей с нокаутом FXIa, как у кроликов и других видов, при введении ингибитора FXIa. Эта низкая склонность к кровотечениям, вызванная веществом, имеет большое преимущество для использования у людей, особенно у пациентов с повышенным риском кровотечения.

Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению являются подходящими для лечения и/или профилактики нарушений или осложнений, которые могут возникнуть в результате образования сгустка.

В контексте настоящего изобретения "тромботические или тромбоэмболические нарушения и/или тромботические или тромбоэмболические осложнения" включают нарушения и осложнения, которые возникают в артериальной, венозной сосудистой системе и лимфатической системе, которые можно лечить соединениями согласно настоящему изобретению. Они включают в частности нарушения коронарных артерий сердца, такие как острый коронарный синдром (ACS), инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) и без подъема сегмента ST (не STEMI), стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия, тромбоз стента, реокклюзия и рестеноз после коронарных вмешательств, такого как ангиопластика, имплантация стента или аортокоронарное шунтирование, нарушения цереброваскулярных артерий, такие как транзиторная ишемическая атака (ТИА), ишемические инсульты, включая кардиоэмболические инсульты, такие как инсульты в результате предсердной фибрилляции, некардиоэмболические инсульты, такие как лакунарный инсульт, инсульты в результате заболеваний крупных или мелких артерий или инсульты по неустановленной причине, криптогенные инсульты, эмболические инсульты, эмболические инсульты неустановленного происхождения или события тромботического и/или тромбоэмболического происхождения, приводящие к инсульту или ТИА, а также нарушения периферических артерий, приводящие к заболеванию периферических артерий, включая окклюзию периферической артерии, острую ишемию конечностей, ампутацию, реокклюзию и рестеноз после вмешательств, таких как ангиопластика, имплантация стента или хирургическое вмешательство или шунтирование.

Кроме того, это включает тромботические или тромбоэмболические нарушения, в частности, в венах конечностей, почек, брыжейки, печени, головного мозга и глаза, приводящие к тромбоэмболиям легочной артерии, венозным тромбоэмболиям и/или венозным тромбозам.

Стимуляция системы свертывания может происходить по разным причинам или связанным нарушениям. В контексте хирургических вмешательств, неподвижности, прикованности к постели, инфекций, воспаления или рака или терапии рака, среди прочего, система коагуляции может быть высоко активирована, и могут быть тромботические осложнения, в частности венозные тромбозы. Соединения согласно настоящему изобретению поэтому подходят для профилактики тромбозов в контексте хирургических вмешательств у пациентов, страдающих раком. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению также подходят для профилактики тромбозов у пациентов, имеющих активированную систему коагуляции, например, в описанных ситуациях стимуляции.

Соединения согласно настоящему изобретению поэтому подходят для профилактики и лечения кардиогенных тромбоэмболий, например ишемии головного мозга, инсульта и системных тромбоэмболий и ишемий, у пациентов с острыми, прерывистыми или постоянными нарушениями сердечного ритма, например, мерцательной аритмии, и у пациентов, перенесших кардиостимуляцию электрошоком, а также у пациентов с нарушениями клапанов сердца или с искусственными клапанами сердца.

Кроме того, жидкие соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения и профилактики генерализованного тромбогеморрагического синдрома (DIC), который может возникнуть, в частности, в связи с сепсисом, а также вследствие хирургических вмешательств, опухолевых расстройств, ожогов или других травм и может привести к серьезным повреждениям органов вследствие микротромбозов.

Кроме того, тромбоэмболические осложнения возникают при микроангиопатических гемолитических анемиях и при контакте крови с инородными поверхностями в контексте экстракорпорального кровообращения, например, гемодиализ, ЕСМО ("экстракорпоральная мембранная оксигенация"), LVAD ("вспомогательное устройство левого желудочка") и аналогичные методы, AV фистулами, протезами сосудов и клапанов сердца.

Более того, соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения и/или профилактики нарушений, включающих образование микросгустка или отложение фибрина в кровеносных сосудах головного мозга, которые могут привести к расстройствам деменции, таким как сосудистая деменция или болезнь Альцгеймера. Здесь сгусток может способствовать расстройству как через окклюзию, так и путем связывания других факторов, связанных с заболеванием.

Более того, соединения согласно изобретению подходят для лечения и/или профилактики нарушений, где, помимо прокоагулянтного компонента, провоспалительный компонент также играет важную роль. Взаимное усиление коагуляции и воспаления, в частности, можно предотвратить с помощью соединений согласно настоящему изобретению, тем самым решительно снижая вероятность тромботиче-

ских осложнений. Следовательно, соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения и/или профилактики в контексте атеросклеротических сосудистых нарушений, воспалительных заболеваний, таких как ревматические нарушения опорно-двигательного аппарата, воспалительных заболеваний легких, таких как фиброз легких, воспалительных заболеваний почек, таких как гломерулонефриты, воспалительных заболеваний кишечника, таких как болезнь Крона или язвенный колит, или нарушений, которые могут присутствовать в контексте основного диабетического заболевания, как например диабетическая ретинопатия или нефропатия.

Более того, соединения согласно настоящему изобретению могут применяться для ингибирования роста опухоли и образования метастаз, а также для профилактики и/или лечения тромбоэмболических осложнений, например, венозные тромбоэмболии у онкологических больных, в частности тех, которые подвергаются серьезным хирургическим вмешательствам или химио- или лучевой терапии.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению также являются подходящими для профилактики и/или лечения легочной гипертензии.

В контексте настоящего изобретения термин "легочная гипертензия" включает легочную артериальную гипертензию, легочную гипертензию, связанную с нарушениями левого отдела сердца, легочную гипертензию, связанную с легочными нарушениями, и/или гипоксию и легочную гипертензию вследствие хронических тромбоэмболии (СТЕРН).

"Легочная артериальная гипертензия" включает идиопатическую легочную артериальную гипертензию (ИРАН, ранее также называемую первичной легочной гипертензией), наследственную легочную артериальную гипертензию (ФРАН) и ассоциированную легочную артериальную гипертензию (АРАН), которая связана с коллагенозами, шунтированием при врожденном системно-легочном пороке, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекциями, приемом определенных лекарственных средств и медикаментов, с другими нарушениями (заболевания щитовидной железы, нарушения накопления гликогена, синдром Гоше, наследственная телеангиэктазия, гемоглобинопатия, миелопролиферативные нарушения, спленэктомия), с нарушениями, имеющими значительный венозный/капиллярный вклад, такими как легочно-веноокклюзионное расстройство и легочно-капиллярный ангиоматоз, а также персистирующая легочная гипертензия новорожденных.

Легочная гипертензия, связанная с нарушениями левой половины сердца, включает заболевание левого предсердия или желудочка, а также дефекты митрального или аортального клапана.

Легочная гипертензия вследствие хронических тромбоэмболии (СТЕРН) содержит тромбоэмболическую окклюзию проксимальных легочных артерий, тромбоэмболическую окклюзию периферийных легочных артерий и нетромботические легочные эмболии (опухоли, паразиты, чужеродные тела).

Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики легочной гипертензии, связанной с саркоидозом, гистиоцитозом Х и лимфангиоматозом.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению также могут быть подходящими для лечения фиброза легких, печени и почек.

Соединения согласно настоящему изобретению также являются подходящими для первичной профилактики тромботических или тромбоэмболических нарушений и/или тромбо-воспалительных нарушений и/или нарушений с повышенной проницаемостью сосудов у пациентов, у которых генные мутации приводят к повышенной активности ферментов или повышенным уровням зимогенов, и они установлены соответствующими тестами/измерениями активности фермента или концентраций зимогена.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединений согласно настоящему изобретению для лечения и/или профилактики нарушений, особенно нарушений, упомянутых выше.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики нарушений, особенно нарушений, упомянутых выше.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения и/или профилактики нарушений, особенно нарушений, упомянутых выше, применяя терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также обеспечивает соединения согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения и/или профилактики нарушений, особенно нарушений, упомянутых выше, применяя терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает лекарственные средства, содержащие соединения согласно настоящему изобретению и одно или более других активных соединений.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению также можно применять для предотвращения коагуляции *ex vivo*, например, для защиты органов, подлежащих трансплантации, от повреждения органа, вызванного образованием сгустков, и для защиты органа-реципиента от тромбоэмболов из трансплантированного органа, для консервирования продуктов крови и плазмы, для очистки/предварительной обработки катетеров и других медицинских вспомогательных средств и инструментов, для покрытия синтетических поверхностей вспомогательных медицинских средств и инструментов, используемых *in vivo* или *ex vivo*, или для биологических образцов, которые могут содержать фактор

XIa.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает способ предотвращения коагуляции крови *in vitro*, в частности, в банках крови или биологических образцах, которые могут содержать фактор XIa, причем способ отличается тем, что добавляют антикоагулянтно эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к лекарственным средствам, содержащим соединение согласно настоящему изобретению и одно или более дополнительных активных соединений, в частности для лечения и/или профилактики нарушений, упомянутых выше. Предпочтительные примеры активных соединений, подходящих для комбинации, включают:

липидоснижающие вещества, особенно ингибиторы редуказы HMG-CoA (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А), например, ловастатин (Mevacor), симвастатин (Zocor), правастатин (Pravachol), флувастатин (Lescol) и аторвастатин (Lipitor);

коронарные терапевтические средства/вазодилататоры, особенно ингибиторы АСЕ (ангиотензин-превращающего фермента), например, каптоприл, лизиноприл, эналаприл, рамиприл, цилазаприл, беназеприл, фозиноприл, квинаприл и периндоприл, или антагонисты рецептора АII (ангиотензин II), например, эмбусартан, лосартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, эпросартан и темисартан, или антагонисты  $\beta$ -адренорецепторов, например, карведилол, альпренолол, бисопролол, ацебутолол, атенолол, бетаксолол, картолол, метопролол, надолол, пенбутолол, пиндолол, пропранолол и тимолол, или антагонисты альфа-1-адренорецепторов, например, празозин, буназозин, доксазозин и теразозин, или диуретики, например, гидрохлортиазид, фуросемид, буметанид, пиретанид, торасемид, амилорид и дигидралазин, или блокаторы кальциевых каналов, например, верапамил и дилтиазем, или производные дигидропиридина, например, нифедипин (Adalat) и нитрендипин (Bayotensin) или нитро-препараты, например, изосорбид-5-мононитрат, динитрат изосорбида и тринитрат глицерина, или вещества, вызывающие повышение циклического гуанозинмонофосфата (сGMP), например, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, например риоцигуат;

активаторы плазминогена (тромболитики/фибринолитики) и соединения, которые способствуют тромболитису/фибринолизу, такие как ингибиторы ингибитора активатора плазминогена (ингибиторы PAI) или ингибиторы ингибитора тромбин-активированного фибринолиза (ингибиторы TAFI), такие как, например, тканевый активатор плазминогена (t-PA, например, Actilyse®), стрептокиназа, ретеплаза и урокиназа, или вещества, модулирующие плазминоген, вызывающие повышенное образование плазмينا;

антикоагулянтные вещества (антикоагулянты), например, гепарин (UFH), гепарины с низкой молекулярной массой (LMW), например, тинзапарин, цертопарин, парнапарин, надропарин, ардепарин, эноксапарин, ревипарин, далтепарин, данапароид, семулопарин (AVE 5026), адомипарин (M118) и EP-42675/ORG42675;

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

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

ингибиторы адгезии тромбоцитов, такие как антагонисты GPVI и/или GPIIb, такие как, например, Ревацепт или каплацизумаб;

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

рекомбинантный активированный белок С человека, такой как, например, Xigris или рекомбинантный тромбомодулин;

а также антиаритмические препараты.

"Комбинации" в контексте настоящего изобретения означают не только лекарственные формы, которые содержат все компоненты (так называемые фиксированные комбинации) и комбинированные упаковки, которые содержат компоненты, отдельные друг от друга, но также компоненты, которые вводятся одновременно или последовательно, при условии, что они используются для профилактики и/или лечения одного и того же заболевания. Также возможно комбинировать два или более активных ингредиента друг с другом, что означает, что каждый из них, таким образом, находится в двухкомпонентных или многокомпонентных комбинациях.

Соединения согласно настоящему изобретению могут действовать системно и/или местно. Для этой цели их можно вводить подходящим способом, например, пероральным, парентеральным, легочным,

назальным, сублингвальным, лингвальным, буккальным, ректальным, кожным, трансдермальным, конъюнктивальным или ушным путем, или в виде имплантата или стента.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в формах введения, подходящих для этих способов введения.

Для перорального применения пригодны действующие согласно уровню техники формы применения, и доставляющие соединение согласно изобретению быстро и/или модифицированным образом, и которые содержат соединения согласно изобретению в кристаллической и/или аморфной и/или растворенной форме, такие как, например, таблетки (непокрытые или покрытые оболочкой, например, с устойчивыми к действию желудочного сока или растворяющимися с задержкой или нерастворимыми оболочками, которые контролируют высвобождение соединения согласно изобретению), быстро распадающиеся в полости рта таблетки или пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), драже, гранулят, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральный прием может происходить в обход стадии всасывания (например, внутривенно, внутриаартериально, внутрисердечно, интраспинально или интраломбально) или при включении процесса всасывания (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Для парентерального применения в качестве форм применения подходят, среди прочего, препараты для инъекции и вливания в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Предпочтительным является пероральное применение.

Для прочих способов приема подходят, например, лекарственные формы для ингаляции (в том числе, порошковые ингаляторы, распылители), капли, растворы или спреи для носа, принимаемые на язык, под язык или трансбуккально таблетки, пленки/облатки или капсулы, свечи, ушные или глазные препараты, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, болтушки), липофильные суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластырь), молочко, пасты, пенки, присыпки, имплантаты или стенты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут переводиться в указанные формы применения. Это может осуществляться известным способом путем смешивания с инертными, нетоксичными, приемлемыми в фармацевтике вспомогательными веществами. К таким вспомогательным веществам причисляют, в том числе, вещества-носители (например, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннитол), растворители (например, жидкий полиэтиленгликоль), эмульгаторы и диспергирующие или смачивающие средства (например, додецилсульфат натрия, полиоксисорбитанолеат), связующие средства (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты, такие как, к примеру, оксид железа) и вещества, улучшающие вкус и/или запах.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению, предпочтительно совместно с одним или более инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми эксципиентами, и их применения в указанных выше целях.

В случае парентерального введения в общем было обнаружено, что для достижения эффективных результатов предпочтительно вводить количества от около 5 до 250 мг каждые 24 ч. В случае перорального введения количество составляет от около 5 до 500 мг каждые 24 ч.

Несмотря на это, при необходимости может потребоваться отклонение от указанных количеств, в частности, в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуального поведения по отношению к активному ингредиенту, типа препарата и времени или интервала введения.

Если не указано иное, проценты в испытаниях и примерах, которые следуют ниже, являются процентами по массе; части являются массовыми частями. Соотношения растворителей, коэффициенты разбавления и данные по концентрации для растворов жидкость/жидкость основаны в каждом случае на объеме. "Мас./об." означает "масса/объем". Например, "10 мас./об.%" означает: 100 мл раствора или суспензии содержат 10 г вещества.

А. Примеры.

Аббревиатуры:

Wos - трет-бутилоксикарбонил;

br s - широкий синглет (в ЯМР);

br d - широкий дублет (в ЯМР);

br t - широкий триплет (в ЯМР);

Cv - объем колонки;

d - день (дни), дублет (в ЯМР);

TLC - тонкослойная хроматография;

DCI - прямая химическая ионизация (в MS);

Dd - дублет дублетов (в ЯМР);

Ddd - дублет дублетов дублетов (в ЯМР);

DMSO - диметилсульфоксид;  
 экв. - эквивалент (эквиваленты);  
 ESI - электрораспылительная ионизация (в MS);  
 ч - час (часы);  
 НАТУ - О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфат;  
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография, высокого давления;  
 LC/MS - жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектроскопией;  
 М - мультиплет (в ЯМР);  
 мин - минута (минуты);  
 MS - масс-спектроскопия;  
 ЯМР - ядерная магнитно-резонансная спектроскопия;  
 Q - квартет или квадруплет (в ЯМР);  
 Quin - квинтет (в ЯМР);  
 RP - обращенная фаза (в ВЭЖХ);  
 RT - комнатная температура;  
 R<sub>t</sub> - время удерживания (в ВЭЖХ);  
 S - синглет (в ЯМР) Sxt секстет (в ЯМР);  
 SFC - сверхкритическая жидкостная хроматография (со сверхкритическим диоксидом углерода в качестве элюента);  
 T - триплет (в ЯМР);  
 TFA - трифторуксусная кислота;  
 ТЗР - 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид.  
 ВЭЖХ, LC-MS и GC способы.

Способ 1. Устройство: Waters ACQUITY SQD UPLC система; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 C18 1.8 мкм, 50 мм×1.0 мм; элюент А: вода + 0.025% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.025% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 10% В → 1.2 мин 95% В → 2.0 мин 95% В; печь: 50°C; скорость потока: 0.40 мл/мин; УФ обнаружение: 210-400 нм.

Способ 2. Устройство: Thermo Scientific DSQII; GC: Thermo Scientific Trace GC Ultra; колонка: Restek RTX-35MS, 15 м×200 мкм×0.33 мкм; постоянная скорость потока гелия: 1.20 мл/мин; печь: 60°C; вход: 220°C; градиент: 60°C, 30°C/мин → 300°C (поддерживается в течение 3.33 мин).

Способ 3. Устройство: Waters ACQUITY SQD UPLC система; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 C18 1.8 мкм, 50 мм×1.0 мм; элюент А: вода + 0.025% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.025% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 5% В → 6.0 мин 95% В → 7.5 мин 95% В; печь: 50°C; скорость потока: 0.35 мл/мин; УФ обнаружение: 210-400 нм.

Способ 4. Устройство: Thermo Scientific FT-MS; ЦВЭЖХ: Thermo Scientific UltiMate 3000; колонка: Waters HSS T3 C18 1.8 мкм, 75 мм×2.1 мм; элюент А: вода + 0.01% муравьиной кислоты; элюент В: ацетонитрил + 0.01% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 10% В → 2.5 мин 95% В → 3.5 мин 95% В; печь: 50°C; скорость потока: 0.90 мл/мин; УФ обнаружение: 210-400 нм.

Способ 5. Устройство: Agilent MS Quad 6150; ВЭЖХ: Agilent 1290; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм, 50 мм×2.1 мм; элюент А: вода + 0.025% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.025% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 10% В → 0.3 мин 10% В → 1.7 мин 95% В → 3.0 мин 95% В; печь: 50°C; скорость потока: 1.20 мл/мин; УФ обнаружение: 205-305 нм.

Способ 6. Устройство: Waters MS SQ детектор 2; GC: Agilent A7890; колонка: Restek RTX-35 MS, 15 м×200 мкм×0.33 мкм, газ: гелий; печь: 60°C; скорость потока: 1.20 мл/мин; вход: 240°C; градиент: 30°C/мин → 300°C.

Способ 7. Устройство: Shimadzu LCMS-2020; колонка: CORTECS C18 2.7 мкм, 50 мм×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.1% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 5% В → 2.0 мин 95% В → 3.0 мин 95% В; печь: 40°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 210-400 нм.

Способ 8. Устройство: Shimadzu LCMS-2020; колонка: CORTECS C18 2.7 мкм, 2.1 мм×50 мм; элюент А: вода + 0.1% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.1% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 5% В → 1.2 мин 100% В → 2.0 мин 100% В; печь: 40°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 210-400 нм.

Способ 9. Устройство: Shimadzu LCMS-2020; колонка: Kinetex EVO-C18 2.6 мкм, 3.0 мм×50 мм; элюент А: вода + 0.2% гидроксида аммония, элюент В: ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 10% В → 2.0 мин 95% В → 3.0 мин 95% В; печь: 45°C; скорость потока: 1.2 мл/мин; УФ обнаружение: 210-400 нм.

Способ 10. Устройство: Shimadzu LCMS-2020; колонка: CORTECS C18 2.7 мкм, 50 мм×2.1 мм; элюент А: вода + 0.09% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.1% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 5% В → 1.2 мин 100% В → 2.0 мин 100% В; печь: 40°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 210-400 нм.

Способ 11. Устройство: Shimadzu LC-MS-2020; колонка: Ascentis Express C18 2.7 мкм, 50 мм×2.1 мм; элюент А: вода с 0.05% трифторуксусной кислоты, элюент В: ацетонитрил с 0.05% трифторуксусной кислоты; градиент: 0.0 мин 5% В → 1.2 мин 100% В → 1.7 мин 100% В → 1.75 мин 5% В → 2.0 мин 5% В; печь: 40°C; скорость потока: 1.5 мл/мин; УФ обнаружение: 210-400 нм.

Способ 12. Устройство: Shimadzu LC-MS-2020; колонка: Ascentis Express C18 2.7 мкм, 50 мм×3.0 мм; элюент А: вода с 0.05% трифторуксусной кислоты, элюент В: ацетонитрил с 0.05% трифторуксусной кислоты; градиент: 0.0 мин 5% В → 1.2 мин 95% В → 1.7 мин 95% В → 1.8 мин 5% В → 2.0 мин 5% В; печь: 40°C; скорость потока: 1.5 мл/мин; УФ обнаружение: 210-400 нм.

Способ 13. Устройство: Shimadzu LCMS-2020; колонка: Kinetex EVO C18 2.6 мкм, 50 мм×3.0 мм; элюент А: вода + 0.03% гидроксида аммония, элюент В: ацетонитрил, градиент: 0.0 мин 10% В → 1.1 мин 95% В → 2.0 мин 95% В; печь: 40°C; скорость потока: 1.2 мл/мин; УФ обнаружение: 210-400 нм.

Способ 14. Устройство: Shimadzu LCMS-2020; колонка: Kinetex EVO C18 2.6 мкм, 50 мм×3.0 мм; элюент А: вода + 0.03% гидроксида аммония, элюент В: ацетонитрил, градиент: 0.0 мин 10% В → 2.0 мин 95% В → 3.0 мин 95% В; печь: 40°C; скорость потока: 1.2 мл/мин; УФ обнаружение: 210-400 нм.

Способ 15. Устройство: Waters Single Quad MS; ВЭЖХ: Waters UPLC Acquity; колонка: Waters BEH C18 1.7 мкм, 50 мм×2.1 мм; элюент А: вода + 0.025% аммиака, элюент В: ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 8% В → 0.1 мин 8% В → 1.8 мин 95% В → 3.5 мин 95% В; печь: 50°C; скорость потока: 0.45 мл/мин; УФ обнаружение: 210-400 нм.

Способ 16. Устройство: Waters TOF Устройство; UPLC: Waters Acquity I-CLASS; колонка: Waters HSST3 C18 1.8 мкм, 50 мм×2.1 мм; элюент А: вода + 0.01% муравьиной кислоты; элюент В: ацетонитрил + 0.01% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 2% В → 0.5 мин 2% В → 7.5 мин 95% В → 10.0 мин 95% В; печь: 50°C; скорость потока: 1.00 мл/мин; УФ обнаружение: 210-400 нм.

Способ 17. Устройство: Waters TOF Устройство; UPLC: Waters Acquity I-CLASS; колонка: Waters Acquity UPLC Peptide BEH C18, 300 А, 1.7 мкм; 150 мм×2.1 мм; элюент А: вода + 0.01% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.01% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А → 0.25 мин 90% А → 8.0 мин 45% А → 10.0 мин 2% А → 12.0 мин 2% А; печь: 50°C; скорость потока: 0.475 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ 18. Устройство: Waters TOF Устройство; UPLC: Waters Acquity I-CLASS; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3, 1.8 мкм, 50 мм×1 мм; элюент А: вода + 0.01% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.01% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 95% А → 6.0 мин 5% А → 7.5 мин 5% А; печь: 50°C; скорость потока: 0.35 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ 19. Устройство: Shimadzu LCMS-2020; колонка: Poroshell HPH C18 2.7 мкм, 50 мм×3.0 мм; элюент А: вода 6.5 мм карбоната аммония, элюент В: ацетонитрил, градиент: 0.0 мин 10% В → 2.1 мин 95% В → 2.7 мин 95% В → 2.75 мин 10% В; печь: 40°C; скорость потока: 1.2 мл/мин; УФ обнаружение: 190-400 нм.

Микроволны. Применяемым микроволновым реактором было "одномодульное" устройство типа Emrys™ Optimizer.

Когда соединения согласно настоящему изобретению очищают посредством препаративной ВЭЖХ согласно вышеописанным способам, в которых элюенты содержат добавки, например, трифторуксусную кислоту, муравьиную кислоту или аммиак, соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в форме соли, например, как трифторацетат, формиат или соль аммония, если соединения согласно настоящему изобретению содержат достаточно основную или кислотную функциональность. Такую соль можно превратить в соответствующее свободное основание или кислоту различными способами, известными специалисту в данной области техники.

В случае синтеза промежуточных соединений и рабочих примеров настоящего изобретения, описанных ниже, любое соединение, указанное в форме соли соответствующего основания или кислоты, обычно представляет собой соль неизвестного точного стехиометрического состава, полученную с помощью соответствующего способа получения и/или очистки. Если не указано более подробно, дополнения к названиям и структурным формулам, такие как "гидрохлорид", "трифторацетат", "натриевая соль" или "х HCl", "х CF<sub>3</sub>COOH", "х Na<sup>+</sup>", поэтому не следует понимать в стехиометрическом смысле в случае таких солей, так как они имеют только описательный характер в отношении присутствующих в них солеобразующих компонентов.

Это применимо соответственно, если промежуточные соединения синтеза или рабочие примеры или их соли были получены в форме сольватов, например гидратов, неизвестного стехиометрического состава (если они имеют определенный тип) с помощью описанных способов получения и/или очистки.

В спектрах ЯМР смесей стереоизомеров числа, отмеченные знаком "/", указывают на то, что стереоизомеры демонстрируют отдельные сигналы для соответствующего атома водорода, т.е. ".../... ..(2s, 1H)" означает, что один атом водорода представлен двумя синглетами, каждый синглет от одного или нескольких различных стереоизомеров.

Общие способы синтеза.

Общий способ 1. Этерификация с применением гидрида натрия.

Соответствующий спирт (1.0 экв.) и соответствующий бромид (1.0-1.25 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (0.2-0.4 М) и охлаждали до 0°C. Затем гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 1.5-3.0 экв.) добавляли и перемешивание продолжали в течение 1-3 ч при 0°C и всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида аммония, затем промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали либо посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: смеси циклогексан/этилацетат или смеси дихлорметан/метанол), либо посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиенты вода/ацетонитрил или градиенты вода/метанол).

Общий способ 2. Реакция Мицунобу с применением (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил.

(Трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (1.5-3.0 экв.) добавляли в раствор соответствующего первичного или вторичного спирта (1.0 экв.) и соответствующего фенола (1.0-1.5 экв.) в толуоле (0.1-0.5 М) в сосуде для обработки микроволнами. Реакционный сосуд затем герметично закрывали, помещали в микроволновый реактор, облучали при от 100 до 160°C и перемешивали при этой температуре в течение 1-8 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали либо посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: смеси циклогексан/этилацетат или смеси дихлорметан/метанол), либо посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиенты вода/ацетонитрил или градиенты вода/метанол).

Общий способ 3а. Замыкание кольца с использованием реакции борилирования Мияуры и реакции Сузуки.

Соответствующий простой эфир (1.0 экв.), бис(пинаколато)дифторборон (1.25-2.0 экв.), ацетат палладия(II) (0.03-0.1 экв.), трициклогексилфосфин (0.1-0.15 экв.) и ацетат калия (3.0-4.5 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (0.25-0.4 М), и аргон пропускали через полученную суспензию в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 80-100°C и перемешивали при этой температуре всю ночь, с последующим добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (5-7 мл/ммоль соответствующего простого эфира) и тетраакис(трифенилфосфин)палладия(0) (0.03-0.05 экв.). Перемешивание затем продолжали при 80-100°C в течение еще 2-72 ч, и реакционную смесь либо фильтровали через силикагель и разбавляли дихлорметаном, либо экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали либо посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: смеси циклогексан/этилацетат или смеси дихлорметан/метанол), либо посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиенты вода/ацетонитрил или градиенты вода/метанол).

Общий способ 3б. Закрытие кольца с применением СН-активации.

Соответствующий простой эфир (1.0 экв.) и пивалат калия или ацетат калия (2.0-6.0 экв.) в N,N-диметилацетамиде (0.01-0.1 М), и аргон пропускали через смесь в течение 10 мин. Затем тетраакис(трифенилфосфин)палладия(0) (0.05-0.2 экв.) добавляли и смесь перемешивали в течение 2-48 ч при 100-150°C. Остаток разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым простым эфиром. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали либо посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: смеси циклогексан/этилацетат или смеси дихлорметан/метанол), либо посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиенты вода/ацетонитрил или градиенты вода/метанол).

Общий способ 4. Образование пиридинона с применением уксусной кислоты и иодида натрия.

Соответствующее 2-метоксипиридиновое производное (1.0 экв.) растворяли в уксусной кислоте (0.05-0.2 М), иодид натрия (2.0-4.0 экв.) добавляли и полученную смесь перемешивали при 80-100°C в течение 2-24 ч. Затем дихлорметан и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт затем очищали либо посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: смеси циклогексан/этилацетат или смеси дихлорметан/метанол), либо посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиенты вода/ацетонитрил или градиенты вода/метанол), или применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки.

Общий способ 5. Образование пиридинона с применением моногидрата 4-толуолсульфоново́й кислоты и иодида лития.

Соответствующее 2-метоксипиридиновое производное (1.0 экв.) растворяли в 1-бутаноле (0.1-0.25 М), моногидрат 4-толуолсульфоново́й кислоты (1.5-2.5 экв.) и иодид лития (5.0-10.0 экв.) добавляли, и полученную смесь перемешивали при 80-100°C в течение 2-6 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении, и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт

очищали либо посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: смеси циклогексан/этилацетат или смеси дихлорметан/метанол), либо посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиенты вода/ацетонитрил или градиенты вода/ метанол), или применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки.

Общий способ 6. Образование пиридинона с применением этантиола и гидрида натрия.

Соответствующее 2-метоксипиридиновое производное (1.0 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (0.1-0.25 М) с последующим добавлением этантиола (6.0-10.0 экв.). Смесь охлаждали до 0°C, гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 3.0-5.0 экв.) добавляли, перемешивание продолжали при 0°C в течение 10-20 мин и затем нагревали до 80-100°C всю ночь. Затем, воду добавляли, смесь нейтрализовали до pH 7 посредством медленного добавления водной соляной кислоты (1 Н) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиенты вода/ацетонитрил или градиенты вода/ метанол).

Общий способ 7. Алкилирование пиридиновых производных  $\alpha$ -бром-сложный эфир- и  $\alpha$ -бром-амидными производными.

Соответствующую пиридиновую производную (1.0 экв.) растворяли в 4:1 смеси 2-пропанола и ацетона (0.05-0.15 М), и 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (3.0-5.0 экв.) добавляли при комнатной температуре. После перемешивания или встряхивания в течение 15 мин, соответствующее  $\alpha$ -бром-сложный эфир- или  $\alpha$ -бром-амидное производное (1.0-2.5 экв.) добавляли, и перемешивание или встряхивание продолжали всю ночь при комнатной температуре. Неочищенную смесь затем непосредственно очищали посредством препаративной ВЭЖХ или концентрировали при пониженном давлении, и неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиенты вода/ацетонитрил или градиенты вода/метанол).

Общий способ 8. Синтез трифлатных производных.

Раствор трифторметансульфоновой кислоты ангидрида (1.1-1.3 экв.) в дихлорметане (0.1-0.25 М) в атмосфере аргона охлаждали до -78°C и раствор соответствующего спирта (1.0 экв.) и триметиламина или пиридина (1.1-1.5 экв.) в дихлорметане (0.75-1.0 М) добавляли медленно. Перемешивание продолжали при -78°C в течение 0.5-2 ч прежде, чем смесь нагревали до комнатной температуры, разбавляли метил-трет-бутиловым простым эфиром и промывали 3:1 смесью насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной соляной кислоты (1Н). Органическую фазу затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки.

Общий способ 9.  $\alpha$ -алкилирование N-замещенных пиридиновых производных трифлатными или бромидными производными.

В атмосфере аргона соответствующее N-замещенное пиридиновое производное (1.0 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (0.1-0.2 М). При -78°C, раствор бис(триметилсил)амида натрия в тетрагидрофуране (1 М, 1.15-1.5 экв.) добавляли по каплям. Через 20-30 мин соответствующее трифлатное или бромидное производное (1.15-1.5 экв.), растворенное в тетрагидрофуране (0.2-0.4 М), добавляли медленно. Смесь перемешивали при -78°C в течение 15-30 мин и в течение 0.5-1.0 ч при комнатной температуре. Затем смесь охлаждали до -78°C прежде, чем добавляли ледяную уксусную кислоту (1.5-3.0 экв.). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали либо посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: смеси циклогексан/этилацетат или смеси дихлорметан/метанол), либо посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиенты вода/ацетонитрил или градиенты вода/метанол), или применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки.

Общий способ 10. Расщепление сложного эфира с применением гидроксида лития.

Соответствующий сложный эфир (1.0 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (0.05-0.15 М) и водный раствор гидроксида лития или гидроксида натрия (0.3-1.0 М, 5.0-10.0 экв.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение от 2 ч до в течение всей ночи и подкисляли посредством добавления водного раствора соляной кислоты (1Н). Соответствующий неочищенный продукт фильтровали и затем промывали водой и циклогексаном или непосредственно концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиенты вода/ацетонитрил или градиенты вода/метанол), или применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки.

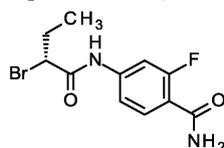
Общий способ 11. Амидное сочетание с применением ТЗР/пиридин.

В раствор соответствующей карбоновой кислоты (1 экв.) и соответствующего амина (1.1-1.5 экв.) в пиридине (около 0.1 М) добавляли ТЗР (50% раствор в N,N-диметилформамиде или в этилацетате, 1.5-4.0 экв.) при комнатной температуре, и смесь затем перемешивали при комнатной температуре или нагревали до 50-80°C. Альтернативно, в раствор соответствующей карбоновой кислоты (1.0 экв.) в пиридине (около 0.1 М) добавляли ТЗР (50% раствор в N,N-диметилформамиде или в этилацетате, 1.5-4 экв.), и

раствор перемешивали в течение 1-10 мин при комнатной температуре. Соответствующий амин (1.1-1.5 экв.) затем добавляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре или нагревали до 50-80°C. После перемешивания при соответствующей температуре в течение 1-48 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и либо непосредственно концентрировали при пониженном давлении, либо разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали либо посредством колоночной хроматографии (смеси циклогексан/этилацетат или смеси дихлорметан/метанол), либо посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиенты вода/ацетонитрил или градиенты вода/метанол).

Исходные соединения пример 1.1А.

4-{[(2R)-2-Бромбутаноил]амино}-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)

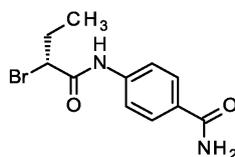


(2R)-2-Бромбутановую кислоту (единственный стереоизомер) (3.5 г, 21.2 ммоль, 1.1 экв.), пиридин (1.7 мл, 21.2 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (17.2 мл, 50% раствор в этилацетате, 28.9 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при 0-5°C в суспензию 4-амино-2-фторбензамида (3.0 г, 19.3 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл). Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до 10°C, смешивали по каплям с водой (35 мл), перемешивали в течение 15 мин, с последующим добавлением еще воды (25 мл), и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Выход: 5.23 г (90% от теоретического выхода). Из объединенных фильтратов далее выпадал осадок, который фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Выход: 0.5 г (9% от теоретического выхода).

Обе партии: LC-MS (способ 4):  $R_t=1.25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=303$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 1.2А.

4-{[(2R)-2-Бромбутаноил]амино}бензамид (единственный стереоизомер)



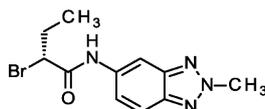
(2R)-2-Бромбутановую кислоту (единственный стереоизомер) (3.97 г, 23.8 ммоль, 1.1 экв.) добавляли медленно в атмосфере аргона в охлажденную льдом суспензию 4-аминобензамида (3.00 г, 21.6 ммоль) в тетрагидрофуране (22 мл), с последующим добавлением пиридина (1.9 мл, 23.8 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (19 мл, 50% раствор в этилацетате, 32.4 ммоль, 1.5 экв.) при температуре 0-5°C. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Воду (35 мл) добавляли по каплям при 10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, с последующим добавлением еще воды (25 мл), и перемешивали в течение еще 30 мин. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Осадок суспендировали в смеси дихлорметан/этилацетат, фильтровали (фильтрат отбрасывали), суспендировали в тетрагидрофуране, фильтровали и сушили в вакууме. Выход: 5.72 г (93% от теоретического выхода). Дальнейшая кристаллизация из второго фильтрата дала еще 210 мг (3% от теоретического выхода).

Основная партия: LC-MS (способ 4):  $R_t=1.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=285$  [M+H]<sup>+</sup>.

Основная партия: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.52 (s, 1H), 7.94-7.81 (m, 3H), 7.66 (d, 2H), 7.26 (br s, 1H), 4.48 (t, 1H), 2.17-1.88 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).

Пример 1.3А.

(2R)-2-Бром-N-(2-метил-2H-бензотриазол-5-ил)бутанамид (единственный стереоизомер)



(2R)-2-Бромбутановую кислоту (единственный стереоизомер) (695 мг, 4.16 ммоль, 1.1 экв.) добавляли медленно в атмосфере аргона в охлажденную льдом суспензию 2-метил-2H-бензотриазол-5-амина (590 мг, 3.78 ммоль) в тетрагидрофуране (3.8 мл), с последующим добавлением пиридина (337 мкл, 4.16 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (3.38 мл, 50% раствор в этилацетате, 5.67 ммоль, 1.5 экв.) при температуре 0-5°C. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Воду (25 мл) добавляли по каплям при 10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, с последующим добавлением этилацетат (15 мл). После разделения фаз, вод-

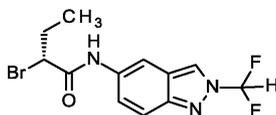
ную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Выход: 980 мг (85% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=0.82$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=297$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.55 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.46 (s, 3H), 2.19-1.91 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

Пример 1.4А.

(2R)-2-Бром-N-[2-(диформетил)-2H-индазол-5-ил]бутанамид (единственный стереоизомер)

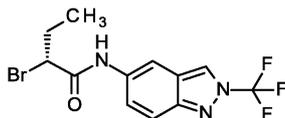


Общий способ 11 проводили с 2-(диформетил)-2H-индазол-5-амин гидрохлоридом (24.0 мг, 109 мкмоль, 1.0 экв.), (2R)-2-бромбутановой кислотой (единственный стереоизомер) (20.1 мг, 120 мкмоль, 1.1 экв.), пиридином (9.7 мкл, 120 мкмоль, 1.1 экв.) и ТЗР (98 мкл, 50% раствор в этилацетате, 160 мкмоль, 1.5 экв.) в тетрагидрофуране (300 мкл), включая следующие вариации методики: Смесь перемешивали при 0°C в ходе добавления реагентов и при комнатной температуре в течение 30 мин. Воду добавляли при 10°C в реакционную смесь и перемешивание продолжали в течение 15 мин. Неочищенную смесь экстрагировали дихлорметаном, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки. Выход: 59.0 мг (количественный теоретический выход).

LC-MS (способ 5):  $R_t=1.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=332$   $[M+H]^+$ .

Пример 1.5А.

(2R)-2-Бром-N-[2-(триформетил)-2H-индазол-5-ил]бутанамид (единственный стереоизомер)

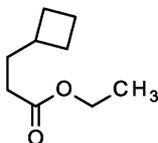


Общий способ 11 проводили с 2-(триформетил)-2H-индазол-5-амин гидрохлоридом (65.3 мг, 272 мкмоль, 1.0 экв.), (2R)-2-бромбутановой кислотой (единственный стереоизомер) (50.0 мг, 299 мкмоль, 1.1 экв.), пиридином (24 мкл, 300 мкмоль, 1.1 экв.) и ТЗР (240 мкл, 50% раствор в этилацетате, 410 мкмоль, 1.5 экв.) в тетрагидрофуране (500 мкл), включая следующие вариации методики: Смесь перемешивали при 0°C в ходе добавления реагентов и при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем, дополнительные количества (2R)-2-бромбутановой кислоты (22.7 мг, 136 мкмоль, 0.5 экв.) и ТЗР (81 мкл, 50% раствор в этилацетате, 136 мкмоль, 0.5 экв.) добавляли, и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Воду добавляли при 10°C в реакционную смесь и перемешивание продолжали в течение 15 мин. Неочищенную смесь экстрагировали дихлорметаном, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки. Выход: 181 мг (количественный теоретический выход).

LC-MS (способ 5):  $R_t=1.25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=350$   $[M+H]^+$ .

Пример 1.6А.

Этил 3-циклобутилпропаноат



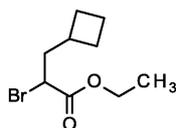
В раствор 3-циклобутилпропановой кислоты (1.00 г, 7.80 ммоль, 1.0 экв.) в этаноле (15 мл) добавляли тионилхлорид (850 мкл, 12 ммоль, 1.5 экв.) при 0°C. Полученную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. Неочищенную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки. Выход: 1.02 г (84% от теоретического выхода).

GC-MS (способ 6):  $R_t=3.15$  мин; MS (APCIpos):  $m/z=157$   $[M+H]^+$ .

Пример 1.6В.

Этил 2-бром-3-циклобутилпропаноат (рацемат)

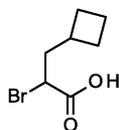


В раствор диизопропиламина (1.3 мл, 9.0 ммоль, 1.4 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли раствор н-бутиллития (3.1 мл, 2.5 М в гексане, 7.7 ммоль, 1.2 экв.) при 0°C. После перемешивания при этой температуре в течение 30 мин, смесь охлаждали до -78°C и раствор этил 3-циклобутилпропаноата (1.00 г, 6.40 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин, с последующим добавлением 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана (2.50 г, 7.68 ммоль, 1.2 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл). Полученной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры в течение периода времени 1 ч, гасили посредством добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 98:2 -9:1). Выход: 540 мг (41% чистота, 15% от теоретического выхода).

GC-MS (способ 6):  $R_t=4.33$  мин; MS (APCIpos):  $m/z=235$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 1.6C.

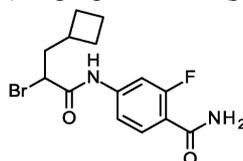
2-Бром-3-циклобутилпропановая кислота (рацемат)



Общий способ 10 проводили с этил 2-бром-3-циклобутилпропаноатом (рацемат) (530 мг, 41% чистота, 924 мкмоль, 1.0 экв.) и гидроксидом лития (111 мг, 4.62 ммоль, 5.0 экв.) в смеси тетрагидрофуран/вода (2:1, 9 мл), включая следующие вариации методики: Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем подкисляли посредством добавления водной соляной кислоты (1Н) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки.

Пример 1.6D.

4-(2-Бром-3-циклобутилпропанамидо)-2-фторбензамид (рацемат)

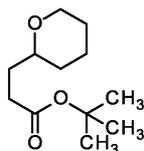


Общий способ 11 проводили два раза с неочищенным продуктом 2-бром-3-циклобутилпропановой кислоты (рацемат) (50.0 мг, 0.24 ммоль, 1.0 экв.), 4-амино-2-фторбензамида (55.8 мг, 0.36 ммоль, 1.5 экв.) и ТЗР (0.56 мл, 50% раствор в этилацетате, 0.97 ммоль, 4.0 экв.) в пиридине (3 мл) и неочищенным продуктом 2-бром-3-циклобутилпропановой кислоты (рацемат) (410 мг, 1.98 ммоль, 1.0 экв.), 4-амино-2-фторбензамида (458 мг, 2.97 ммоль, 1.5 экв.) и ТЗР (4.6 мл, 50% раствор в этилацетате, 7.9 ммоль, 4.0 экв.) в пиридине (20 мл), включая следующие вариации методики: Две реакционные смеси объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и воды, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 33.0 мг (91% чистота, 4% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 5):  $R_t=1.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=343$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 1.7A.

трет-Бутил 3-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)пропаноат (рацемат)



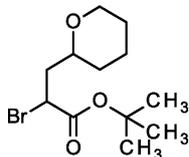
Тетрагидро-2Н-пиран-2-илметанол (рацемат) (20.0 г, 172 ммоль, 1.0 экв.), трет-бутил ацетат (230 мл, 1.7 моль, 10.0 экв.), бис(1,5-циклооктадиен)диридия(I) дихлорид (5.78 г, 8.61 ммоль, 0.1 экв.), трифенилфосфин (6.77 г, 25.8 ммоль, 0.2 экв.) и трет-бутанолат калия (38.6 г, 344 ммоль, 2.0 экв.) растворяли в дегазированном трет-бутаноле (200 мл) и перемешивали при 100°C в течение 6 дней. Реакционную смесь фильтровали и промывали повторно этилацетатом. После удаления летучих соединений при по-

ниженном давлении, неочищенную смесь очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат с 0.1% N,N-диизопропилэтиламина: 100:0 - 98:2 - 96:4). Выход: 8.40 г (23% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=3.88-3.80 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.29-2.13 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.63-1.49 (m, 3H), 1.47-1.35 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.18-1.06 (m, 1H).

Пример 1.7В.

трет-Бутил 2-бром-3-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пропаноат (смесь стереоизомеров)

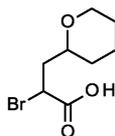


N,N-Диизопропиламин (7.7 мл, 55 ммоль, 1.4 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (120 мл) и охлаждали до 0°C прежде, чем раствор н-бутиллития (19 мл, 2.5 М в гексане, 47 ммоль, 1.2 экв.) добавляли. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем охлаждали до -78°C, с последующим добавлением по каплям трет-бутил 3-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пропаноата (рацемат) (8.40 г, 39.2 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (62 мл). Перемешивание продолжали при -78°C в течение 45 мин, 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрафторэтан (12.2 г, 47.0 ммоль, 1.2 экв.) в тетрагидрофуране (62 мл) добавляли по каплям, и смесь нагревали до комнатной температуры за 1 ч. После добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония, водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат с 0.1%N,N-диизопропилэтиламина: 100:0 - 96:4 - 70:30). Выход: 7.00 г (61% от теоретического выхода).

GC-MS (способ 6): R<sub>t</sub>=5.38/5.50 мин; MS (APCIpos): m/z=239 [M-tBu+H]<sup>+</sup>.

Пример 1.7С.

2-Бром-3-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пропановая кислота (смесь стереоизомеров)

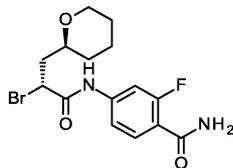


трет-Бутил 2-бром-3-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пропаноат (смесь стереоизомеров) (7.00 г, 23.9 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (140 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и трижды совместно выпаривали с толуолом. Неочищенный продукт применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки. Выход: 5.65 г (количественный теоретический выход).

GC-MS (способ 6): R<sub>t</sub>=5.53 мин; MS (APCIpos): m/z=239 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 1.7D.

4-((2R)-2-Бром-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



Общий способ 11 проводили с 4-амино-2-фторбензамидом (3.68 г, 23.9 ммоль, 1.0 экв.), 2-бром-3-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пропановой кислотой (смесь стереоизомеров) (5.66 г, 23.9 ммоль, 1.0 экв.), пиридином (2.1 мл, 26 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (21 мл, 50% раствор в этилацетате, 36 ммоль, 1.5 экв.) в тетрагидрофуране (43 мл), включая следующие вариации методики: после перемешивания при комнатной температуре всю ночь, реакционную смесь обрабатывали посредством добавления воды, экстрагировали этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Разделение стереоизомеров неочищенной смеси дало:

единственный стереоизомер 1 (хиральная SFC: R<sub>t</sub>=1.52 мин): 1.87 г,

единственный стереоизомер 2 (указанное в названии соединение 1.7D) (хиральная SFC: R<sub>t</sub>=1.66 мин, 99% de): 1.90 г (21% от теоретического выхода),

единственный стереоизомер 3 (хиральная SFC: R<sub>t</sub>=1.30 мин): 1.18 г, единственный стереоизомер 4 (хиральная SFC: R<sub>t</sub>=1.34 мин): 1.15 г.

Способ разделения 1. SFC: колонка: Daicel Chiralpak AD 20 мкм, 450 мм×50 мм; элюент: 75% диоксид углерода/25% 2-пропанол; температура: 40°C; скорость потока: 400 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ разделения 2. Единственный стереоизомер 3 и единственный стереоизомер 4, элюированные в виде смеси в ходе первого разделения. Эту смесь затем разделяли согласно следующим условиям: SFC: колонка: Daicel Chiralpak AD 20 мкм, 450 мм×50 мм; элюент: 20% диоксид углерода/80% 2-пропанол; температура: 40°C; скорость потока: 400 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

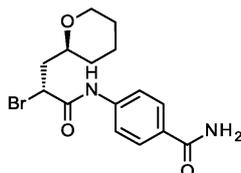
Способ анализа: SFC. Колонка: Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 80% диоксид углерода/20% метанол; скорость потока: 3.0 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

LC-MS (способ 1):  $R_t=0.82$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=373$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.71 (s, 1H), 1.12-1.66 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.43-7.26 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.54-3.41 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.88-1.69 (m, 1H), 1.61 (d, 1H), 1.53-1.38 (m, 3H), 1.31-1.21 (m, 1H).

Пример 1.8A.

4-({(2R)-2-Бром-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Общий способ 11 проводили с 4-аминобензамидом (5.95 г, 43.7 ммоль, 1.0 экв.), 2-бром-3-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пропановой кислотой (смесь стереоизомеров) (11.4 г, 48.1 ммоль, 1.1 экв.), пиридином (3.9 мл, 48.1 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (39 мл, 50% раствор в этилацетате, 66 ммоль, 1.5 экв.) в тетрагидрофуране (79 мл), включая следующие вариации методики: После перемешивания при комнатной температуре всю ночь, реакционную смесь обрабатывали посредством добавления воды, экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Разделение стереоизомеров неочищенной смеси дало:

единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение 1.8A) (хиральная SFC:  $R_t=1.52$  мин, 99% de): 2.71 г (17% от теоретического выхода),

единственный стереоизомер 2 (хиральная SFC:  $R_t=1.66$  мин): 3.29 г,

единственный стереоизомер 3 (хиральная SFC:  $R_t=1.30$  мин): 1.43 г, единственный стереоизомер 4 (хиральная SFC:  $R_t=1.34$  мин): 1.45 г.

Способ разделения 1. SFC. Колонка: Daicel Chiralpak AD 20 мкм, 450 мм×50 мм; элюент: 75% диоксид углерода/25% 2-пропанол; температура: 40°C; скорость потока: 400 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ разделения 2. Единственный стереоизомер 3 и единственный стереоизомер 4 элюированные в виде смеси в ходе первого разделения. Эту смесь затем разделяли согласно следующим условиям: SFC: колонка: Daicel Chiralpak AD 20 мкм, 450 мм×50 мм; элюент: 20% диоксид углерода/80% 2-пропанол; температура: 40°C; скорость потока: 400 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

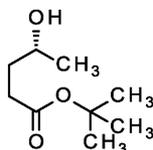
Способ анализа: SFC. Колонка: Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 80% диоксид углерода/20% метанол; скорость потока: 3.0 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

LC-MS (способ 1):  $R_t=0.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=355$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.58 (s, 1H), 7.95-7.82 (m, 3H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.29 (br s, 1H), 4.81 (dd, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.58-3.43 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.80 (d, 1H), 1.64 (d, 1H), 1.57-1.41 (m, 4H), 1.37-1.22 (m, 1H).

Пример 1.9A.

трет-Бутил (4R)-4-гидроксипентаноат (единственный стереоизомер)



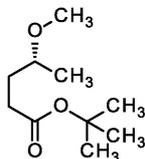
К перемешиваемому раствору диизопропиламида лития (86 мл, 2.0 М в тетрагидрофуране/н-гексане, 170 ммоль, 2.0 экв.) в тетрагидрофуране (250 мл) добавляли трет-бутил ацетат (20.0 г, 172 ммоль, 2.0 экв.) по каплям при -78°C. После перемешивания в течение 0.5 ч, смесь нагревали до -40°C, хлорид диэтилалюминия (170 мл, 1.0 М в гексане, 170 ммоль, 2.0 экв.) добавляли в течение периода времени 20 мин и перемешивание продолжали в течение еще 15 мин. Затем, (2R)-2-метилоксиран (единственный стереоизомер) (5.00 г, 86.1 ммоль, 1.0 экв.) добавляли, и смесь перемешивали при -40°C в течение 5 ч, с последующим добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и льда в водной соляной кислоте (6Н) при -20°C. Смесь экстрагировали диэтиловым простым эфиром, и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

нии. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: н-гексан/этилацетат 4:1). Выход: 8.0 г (90% чистота, 48% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=4.43 (d, 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 2.33-2.14 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.03 (d, 3H).

Пример 1.9B.

трет-Бутил (4R)-4-метоксипентаноат (единственный стереоизомер)

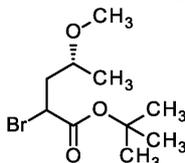


В суспензию трет-бутил (4R)-4-гидроксипентаноата (единственный стереоизомер) (9.00 г, 95% чистота, 49.1 ммоль, 1.0 экв.) и свежее полученного оксида серебра(I) (34.1 г, 147 ммоль, 3.0 экв.) в 1,2-дихлорпентане (150 мл) добавляли иодметан (31 мл, 490 ммоль, 10.0 экв.) при 0°C. После перемешивания при 40°C в течение 72 ч, реакционную смесь фильтровали через подушку Celite®, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: н-гексан/этилацетат 8:1 - 1:1). Выход: 1.90 г (20% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=3.28-3.21 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.20 (t, 2H), 1.71-1.50 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.04 (d, 3H).

Пример 1.9C.

трет-Бутил (4R)-2-бром-4-метоксипентаноат (смесь двух диастереомеров)

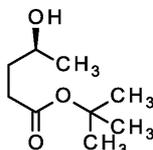


В раствор трет-бутил (4R)-4-метоксипентаноат (единственный стереоизомер) (1.70 г, 8.58 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (70 мл) добавляли диизопропиламид лития (6.4 мл, 2.0 М в тетрагидрофуране, 13 ммоль, 1.5 экв.) при -78°C. После перемешивания при -78°C в течение 15 мин, раствор 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана (6.98 г, 21.4 ммоль, 2.5 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли по каплям. Полученной смеси позволили медленно нагреться до комнатной температуры в течение периода времени 1 ч и перемешивали в течение еще 2 ч перед добавлением воды. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 8:1). Выход: 0.95 г (90% чистота, 37% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=4.40-4.28 (m, 1H), 3.47-3.36/3.34-3.26 (2m, 1H), 3.21/3.18 (2s, 3H), 2.21-1.86 (m, 2H), 1.43/1.42 (2s, 9H), 1.15-1.05 (m, 3H).

Пример 1.10A.

трет-Бутил (4S)-4-гидроксипентаноат (единственный стереоизомер)

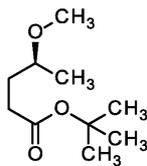


трет-Бутил ацетат (4.00 г, 34.4 ммоль, 2.0 экв.) добавляли по каплям при -78°C к перемешиваемому раствору диизопропиламида лития (17.2 мл, 34.4 ммоль, 2М в тетрагидрофуране/н-гексан, 2.0 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл). После перемешивания в течение 0.5 ч, смесь нагревали до -40°C. Хлорид диэтилалюминия (34.4 мл, 34.4 ммоль, 1 М в н-гексане, 2.0 экв.) добавляли в течение периода времени 5 мин и перемешивание продолжали в течение еще 15 мин. Затем, (2S)-2-метилоксиран (единственный стереоизомер) (1.00 г, 17.2 ммоль, 1.0 экв.) добавляли и смесь перемешивали при -40°C в течение 5 ч, с последующим добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и льда в водной соляной кислоте (6Н) при -20°C. Смесь экстрагировали диэтиловым простым эфиром. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: н-гексан/этилацетат 4:1). Выход: 1.50 г (90% чистота, 45% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=4.45 (d, 1H), 3.64-3.46 (m, 1H), 2.34-2.12 (m, 2H), 1.61-1.45 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.04 (d, 3H).

Пример 1.10В.

трет-Бутил (4S)-4-метоксипентаноат (единственный стереоизомер)



Йодметан (61.3 г, 432 ммоль, 10.0 экв.) добавляли при 0°C в суспензию трет-бутил (4S)-4-гидроксипентаноата (единственный стереоизомер) (8.00 г, 43.2 ммоль, 1.0 экв.) и свежее полученного оксида серебра(I) (30.0 г, 130 ммоль, 3.0 экв.) в 1,2-дихлорэтаноле (150 мл). После перемешивания при 40°C в течение 72 ч, реакционную смесь фильтровали через подушку Celite®, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: н-гексан/этилацетат 8:1 - 1:1). Выход: 2.20 г (26% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=3.28-3.21 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.20 (t, 2H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.04 (d, 3H).

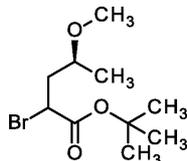
Альтернативный путь синтеза.

N,N,N',N'-Тетраметилнафталин-1,8-диамин (14.36 г, 66.99 ммоль, 1.1 экв., взвешивали в перчаточной камере!) добавляли в атмосфере аргона при 0-4°C в раствор трет-бутил (4S)-4-гидроксипентаноата (единственный стереоизомер) (13.10 г, 60.90 ммоль) в дихлорметане (260 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, снова охлаждали до 0-4°C, смешивали с триметиллоксония тетрафторборатом (19.91 г, 127.89 ммоль, 2.1 экв., взвешивали в перчаточной камере!), перемешивали в течение 30 мин при 0-4°C и затем в течение 60 мин, позволяя нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой (250 мл) и разбавляли дихлорметаном (150 мл). Осадок отфильтровывали и отбрасывали. После разделения фаз, водную фазу экстрагировали два раза дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (при >100 мбар и <25°C). Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент циклогексан/этилацетат, испарение элюента при >80 мбар и <30°C). Выход: 10.13 г (88% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=3.28-3.22 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.20 (t, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.05 (d, 3H).

Пример 1.10С.

трет-Бутил (4S)-2-бром-4-метоксипентаноат (смесь двух диастереомеров)

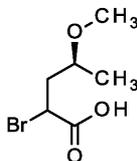


Диизопропиламид лития (5.7 мл, 11.4 ммоль, 2.0 М в тетрагидрофуране, 1.5 экв.) добавляли при -78°C в раствор трет-бутил (4S)-4-метоксипентаноата (единственный стереоизомер) (1.50 г, 7.6 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (60 мл). После перемешивания при -78°C в течение 15 мин, раствор 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана (6.16 г, 18.9 ммоль, 2.5 экв.) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли по каплям. Полученной смеси позволили медленно нагреться до комнатной температуры в течение периода времени 1 ч и перемешивали в течение еще 2 ч перед добавлением воды. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 8:1). Выход: 0.94 г (85% чистота, 40% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=4.41-4.28 (m, 1H), 3.47-3.36/3.35-3.25 (2m, 1H), 3.21/3.18 (2s, 3H), 2.21-1.85 (m, 2H), 1.43/1.42 (2s, 9H), 1.15-1.05 (m, 3H).

Пример 1.10D.

(4S)-2-Бром-4-метоксипентановая кислота (смесь двух диастереомеров)



Трифторуксусную кислоту (13.3 мл, 172.6 ммоль, 20 экв.) добавляли по каплям в атмосфере аргона в охлажденный льдом раствор трет-бутил (4S)-2-бром-4-метоксипентаноата (смесь двух диастереомеров)

(2.7 г, 85% чистота, 8.6 ммоль) в дихлорметане (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, с последующим добавлением еще трифторуксусной кислоты (3.3 мл, 43.2 ммоль, 5.0 экв.). После перемешивания в течение еще 1 ч, реакционную смесь концентрировали в вакууме и совместно выпаривали с дихлорметаном. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 1.37 г (75% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=4.41-4.36 (m, 1H), 3.48-3.40/3.35-3.28 (2m, 1H), 3.23/3.19 (2s, 3H), 2.17-2.02/1.96-1.89 (2m, 2H), 1.12/1.10 (2d, 3H).

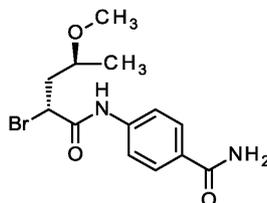
Альтернативный путь синтеза.

Моногидрат гидроксида лития (233 г, 5.55 моль, 2.1 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор метил (4S)-2-бром-4-метоксипентаноата (смесь двух диастереомеров) (625 г, 94% чистота, 2.61 моль) в смеси тетрагидрофуран/вода (3:1, 6.1 л). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и смешивали с 1N водной соляной кислотой (5 л). Водную фазу экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном. Органическую фазу сушили и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество применяли без дальнейшей очистки. Выход: 595 г (94% чистота, количественный теоретический выход).

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=12.9 (br s, 1H, два диастереомера), 4.44-4.30 (m, 1H, два диастереомера), 3.47-3.40 (m, 1H, основной диастереомер), 3.37-3.27 (m, 1H, второстепенный диастереомер), 3.22 (s, 3H, основной диастереомер), 3.18 (s, 3H, второстепенный диастереомер), 2.17-2.00 (m, 2H, два диастереомера), 1.11 (d, 3H, основной диастереомер), 1.09 (d, 3H, второстепенный диастереомер).

Пример 1.10E.

4-{{(2R,4S)-2-Бром-4-метоксипентаноил}амино}бензамид (единственный стереоизомер)



(4S)-2-Бром-4-метоксипентановую кислоту (смесь двух диастереомеров) (1.37 г, 6.5 ммоль), пиридин (579 мкл, 7.2 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (5.7 мл, 50% раствор в этилацетате, 9.8 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 4-аминобензамида (975 мг, 7.2 ммоль, 1.1 экв.) в тетрагидрофуране (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, гасили водой и разбавляли этилацетатом. После разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент дихлорметан/метанол). Выход: 1.91 г (86% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4): R<sub>t</sub>=1.18 мин; MS (ESIpos): m/z=329 [M+H]<sup>+</sup>.

Разделение диастереомеров 1910 мг 4-{{(4S)-2-бром-4-метоксипентаноил}амино}бензамида (смесь двух диастереомеров) дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 1.10E) (хиральная ВЭЖХ: R<sub>t</sub>=11.7 мин, >99% de): 901 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ: R<sub>t</sub>=14.0 мин, 89% de): 576 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IE 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 80% н-гептан/20% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 15 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IE 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 80% изогексан/20% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=10.56 (s, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.25 (br s, 1H), 4.75 (t, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.15 (d, 3H).

Альтернативный путь синтеза.

В атмосфере азота, 4-аминобензамид (419 г, 3.08 моль, 1.17 экв.) в тетрагидрофуране (6.1 л) обрабатывали при комнатной температуре (4S)-2-бром-4-метоксипентановой кислотой (смесь двух диастереомеров) (591 г, 94% чистота, 2.63 моль), пиридином (249 мл, 3.08 моль, 1.17 экв.) и ТЗР (50% в этилацетате, 2.51 л, 4.21 моль). Через 4 ч перемешивания при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (7.0 л) и затем водой (8.0 л). После экстракции и разделения фаз, водную фазу повторно экстрагировали этилацетатом (7.0 л). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (6.0 л). Остаток суспендировали в диизопропиловом простом эфире (7.5 л) и этилацетате (550 мл) и перемешивали в течение 2.5 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали при пониженном давлении. Метанол добавляли при перемешивании с обеспечением хорошей фильтрации. Полученное твердое вещество промывали диизопропиловым простым эфиром и сушили в атмосфере воздуха. Это вещество растирали с ацетонитрилом при 80°C в течение 20 мин. Суспензии позволяли медленно достигнуть комнатной температуры и затем охлаждали до 0°C. После перемешивания

в течение 1 ч, суспензию фильтровали при пониженном давлении, остаток промывали холодным ацетонитрилом и затем сушили в атмосфере воздуха (выход: 81 г). Фильтрат от первой фильтрации концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растирали с ацетонитрилом (5.0 л) при 80°C в течение 20 мин. Суспензии позволяли медленно достигнуть комнатной температуры и затем охлаждали до 0°C. После перемешивания в течение 1 ч, суспензию фильтровали при пониженном давлении, остаток промывали холодным ацетонитрилом и затем сушили в атмосфере воздуха (выход: 451 г). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли ацетонитрилом (1.0 л) при 60°C. Суспензии позволяли медленно достигнуть комнатной температуры и затем охлаждали до 0°C. После перемешивания в течение 1 ч, суспензию фильтровали при пониженном давлении, остаток промывали холодным ацетонитрилом и затем сушили в атмосфере воздуха. Это вещество растворяли в дихлорметане и метаноле и загружали на Isolute". Это вещество очищали колоночной хроматографии (Biotage Isolera LS, 1.5 кг SNAP-Ultra cartridge, элюент: дихлорметан/20% ацетон (1 cv), 20-60% ацетон градиент (10 cv), 60% ацетон (2 cv), выход 63 г. Разделение диастереомеров всех неочищенных продуктов (81 г, 451 г и 63 г) посредством SFC дало продукт в виде единственного стереоизомера. Объединенный выход: 266 г (31% от теоретического выхода, >99% de).

Способ разделения: SFC: колонка: Chiralpak AY, 20 мкм, 250 мм×50 мм, элюент: изократный 82% диоксид углерода/18% метанол, 5 мин, температура: 30°C; скорость потока: 350 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм; обратное давление 100 ба и SFC: колонка: Chiralpak AZ 20 мкм, 350 мм×50 мм, элюент: изократный 65% диоксид углерода/35% метанол; 5 мин, температура: 30°C; скорость потока: 350 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм; обратное давление: 100 бар.

Хиральная SFC:  $R_t=1.56$  мин, >99% de.

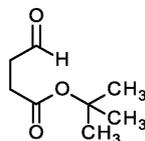
Способ анализа: SFC. Колонка: Chiralcel AY-3, 3 мкм, 100 мм×4.6 мм, элюент: изократный 80% диоксид углерода/20% метанол; 10 мин, температура: 40°C; скорость потока: 3.0 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм; обратное давление: 130 бар.

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=329, 331 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.5 (br s, 1H), 7.85 (br d, 3H), 7.65 (br d, 2H), 7.23 (br s, 1H), 4.75 (br t, 1H), 3.57-3.43 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.07 (br t, 2H), 1.15 (brd, 3H).

Пример 1.11A.

трет-Бутил 4-оксобутаноат

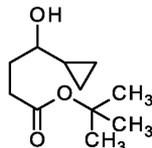


3,3,3-Триацетокси-3-идофталид (123.7 г, 291.6 ммоль, 2.0 экв.) добавляли по частям при 0°C в смесь трет-бутил 4-гидроксидбуаноата (23.4 г, 145.8 ммоль, 1.0 экв.) и бикарбоната натрия (24.5 г, 291.6 ммоль, 2.0 экв.) в дихлорметане (500 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакционную смесь гасили посредством добавления смеси насыщенного водного раствора карбоната натрия и трисульфата натрия (1:1), перемешивали в течение еще 30 мин и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 95:5). Выход: 15.4 г (63% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=9.79 (s, 1H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

Пример 1.11B.

трет-Бутил 4-циклопропил-4-гидроксидбуаноат (рацемат)

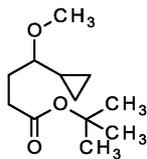


Циклопропилмагния бромид (185.0 мл, 1.0 М в тетрагидрофуране, 185.0 ммоль, 2.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при -10°C к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-оксидбуаноата (15.4 г, 92.5 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл). Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры в течение периода времени 1 ч, перемешивали в течение еще 1 ч, гасили водным раствором водной соляной кислоты (2Н), разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 90:10). Выход: 5.88 г (85% чистота, 27% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=4.55-4.30 (m, 1H), 2.89-2.72 (m, 1H), 2.39-2.13 (m, 2H), 1.82-1.52 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.88-0.67 (m, 1H), 0.45-0.05 (m, 4H).

## Пример 1.11С.

трет-Бутил 4-циклопропил-4-метоксибутаноат (рацемат)

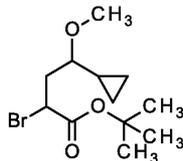


Йодметан (34.82 г, 245.3 ммоль, 10.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в смесь трет-бутил 4-циклопропил-4-гидроксипуаноата (рацемат) (5.78 г, 85% чистота, 24.5 ммоль) и свежее приготавленного оксида серебра(I) (17.05 г, 73.6 ммоль, 3.0 экв.) в 1,2-дихлорэтано (100 мл). После перемешивания при 45°C в течение 24 ч, полученную смесь фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в 1,2-дихлорэтано (100 мл), с последующим добавлением оксида серебра(I) (8.53 г, 36.8 ммоль, 1.5 экв.) и подметана (17.41 г, 122.7 ммоль, 5.0 экв.) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 45°C в течение 48 ч и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 99:1 - 80:20). Выход: 1.44 г (27% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]=3.38 (s, 3H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.84-0.69 (m, 1H), 0.68-0.54 (m, 1H), 0.53-0.31 (m, 2H), 0.14-0.02 (m, 1H).

## Пример 1.11D.

трет-Бутил 2-бром-4-циклопропил-4-метоксибутаноат (смесь стереоизомеров)

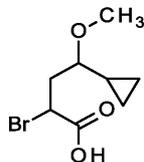


Диизопропиламид лития (4.9 мл, 2.0 М в тетрагидрофуране, 9.9 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при -78°C в раствор трет-бутил 4-циклопропил-4-метоксибутаноат (рацемат) (1.44 г, 6.6 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, с последующим добавлением по каплям раствор 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана (2.57 г, 7.9 ммоль, 1.2 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C. Полученной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры, перемешивали еще в течение 2 ч, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 80:20). Выход: 1.52 г (80% чистота, 63% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]=4.42-4.33 (m, 1H), 3.43/3.36 (2s, 3H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.57-2.49/2.44-2.34 (2m, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.87-0.72 (m, 1H), 0.71-0.60 (m, 1H), 0.53-0.36 (m, 2H), 0.19-0.03 (m, 1H).

## Пример 1.11E.

2-Бром-4-циклопропил-4-метоксибутановую кислоту (смесь стереоизомеров)

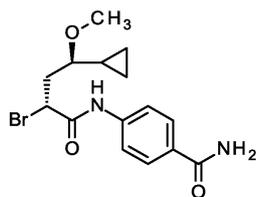


Трифлоруксусную кислоту (6.2 мл, 80.2 ммоль, 20 экв.) добавляли по каплям в атмосфере аргона в охлажденный льдом раствор трет-бутил 2-бром-4-циклопропил-4-метоксибутаноата (смесь стереоизомеров) (1.47 г, 80% чистота, 4.01 ммоль) в дихлорметано (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч, концентрировали в вакууме и совместно выпаривали два раза дихлорметаном. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент дихлорметан/метанол). Выход: 641 мг (67% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=13.15 (br s, 1H), 4.44-4.34 (m, 1H), 3.32/3.27 (2s, 3H), 3.04-2.97/2.85-2.79/2.72-2.62 (3m, 1H), 2.35-2.28/2.28-2.21 (2m, 1H), 2.19-2.11/2.07-2.00 (2m, 1H), 0.88-0.73 (m, 1H), 0.64-0.53 (m, 1H), 0.50-0.36 (m, 2H), 0.12-0.0 (m, 1H).

## Пример 1.11F.

4-{[(2R,4R)-2-Бром-4-циклопропил-4-метоксибутаноил]амино}бензамид (единственный стереоизомер)



2-Бром-4-циклопропил-4-метоксибутановую кислоту (смесь стереоизомеров) (641 мг, 2.70 ммоль), пиридин (241 мкл, 2.97 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (2.37 мл, 50% раствор в этилацетате, 4.06 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 4-аминобензамида (368 мг, 2.70 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч перед добавлением еще 4-аминобензамида (110 мг, 0.81 ммоль, 0.3 экв.) и ТЗР (316 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.54 ммоль, 0.2 экв.) и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и разбавляли этилацетатом. После разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Выход: 941 мг.

Разделение стереоизомеров 941 мг 4-(2-бром-4-циклопропил-4-метоксибутан-амидо)бензамида (смесь стереоизомеров) дало смесь двух стереоизомеров 1+2 (хиральная SFC:  $R_t=2.81$  мин): 197 мг, единственный стереоизомер 3 (хиральная SFC:  $R_t=3.25$  мин, 98% ee): 134 мг, единственный стереоизомер 4 (указанное в названии соединение пример 1.11F) (хиральная SFC:  $R_t=3.58$  мин, 98% ee): 123 мг.

Способ разделения. SFC: колонка: Daicel OJ-H, 250 мм×20 мм; элюент: 89% диоксид углерода/11% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

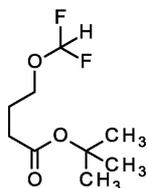
Способ анализа. SFC. Колонка: Daicel OJ-3, 50 мм×4.6 мм; элюент: 90% диоксид углерода/10% метанол; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.38$  мин; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z=353$  [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.55 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.23 (br s, 1H), 4.74 (dd, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.70 (dt, 1H), 2.26-2.13 (m, 2H), 0.84-0.76 (m, 1H), 0.65-0.57 (m, 1H), 0.49-0.41 (m, 2H), 0.06-0.0 (m, 1H).

Пример 1.12A.

трет-Бутил 4-(дифторметокси)бутаноат

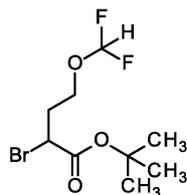


[Бром(дифтор)метил](триметил)силан (5.28 мл, 29.6 ммоль, 2.0 экв.) добавляли по каплям в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор трет-бутил 4-гидоксибутаноата (2.50 г, 14.8 ммоль) и ацетата калия (5.82 г, 59.3 ммоль, 4.0 экв.) в смеси дихлорметана (8.7 мл) и воды (8.7 мл). Реакционную смесь перемешивали всю ночь и разбавляли дихлорметаном и водой. После разделения фаз, водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт без дальнейшей очистки. Выход: 3.82 г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=6.63 (t, 1H), 3.82 (t, 2H), 2.27 (t, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

Пример 1.12B.

трет-Бутил 2-бром-4-(дифторметокси)бутаноат (рацемат)



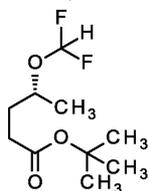
Раствор н-бутиллития (12.2 мл, 1.6 М в гексане, 19.5 ммоль, 1.2 экв.) добавляли по каплям в атмосфере аргона при 0°C в раствор диизопропиламина (3.2 мл, 22.8 ммоль, 1.4 экв.) в тетрагидрофуране (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и охлаждали до -78°C. Раствор трет-бутил 4-(дифторметокси)бутаноата (3.8 г, 90% чистота, 16.3 ммоль) в тетрагидрофуране (12.5 мл) добавляли по каплям и перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Раствор 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрафторэтана (5.1 г, 19.5 ммоль, 1.2 экв.) добавляли по каплям и перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение еще 1 ч и гасили

насыщенным водным раствором хлорида аммония. После разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 1.7 г (36% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=6.59 (t, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H).

Пример 1.13А.

трет-Бутил (4R)-4-(дифторметокси)пентаноат (единственный стереоизомер)



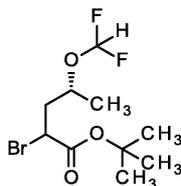
[Бром(дифтор)метил](триметил)силан (6.64 г, 32.7 ммоль, 3.0 экв.) и гидродифторид калия (5.11 г, 65.4 ммоль, 6.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в смесь трет-бутил (4R)-4-гидроксипентаноата (единственный стереоизомер) (2.00 г, 10.9 ммоль) в дихлорметане (7 мл) и воде (7 мл) в пластиковом сосуде. После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 ч, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали до сухости при пониженном давлении. Выход: 2.17 г (85% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=6.22 (t, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.31 (d, 3H).

$^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=-80.81 (q, 2F).

Пример 1.13В.

трет-Бутил (4R)-2-бром-4-(дифторметокси)пентаноат (смесь двух диастереомеров)



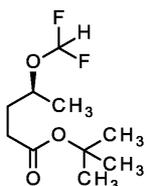
Диизопропиламид лития (3.9 мл, 2.0 М в тетрагидрофуране, 7.7 ммоль, 1.2 экв.) добавляли при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона в раствор трет-бутил (4R)-4-(дифторметокси) пентаноата (единственный стереоизомер) (1.50 г, 6.4 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Полученную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, с последующим добавлением по каплям раствор 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана (2.30 г, 7.1 ммоль, 1.1 экв.) в тетрагидрофуране (8 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Полученной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры, перемешивали еще в течение 4 ч, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухости в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 83:17). Выход: 0.85 г (85% чистота, 37% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=6.44-5.96 (m, 1H), 4.59-4.40 (m, 1H), 4.38-4.21 (m, 1H), 2.39-2.01 (m, 2H), 1.51/1.44 (2s, 9H), 1.36/1.32 (2d, 3H).

$^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=-84.64 - -79.29 (m, 2F).

Пример 1.14А.

трет-Бутил (4S)-4-(дифторметокси)пентаноат (единственный стереоизомер)



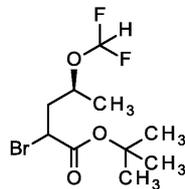
Смесь трет-бутил (4S)-4-гидроксипентаноата (единственный стереоизомер) (3.00 г, 16.2 ммоль, 1.0 экв.) в дихлорметане (10 мл) и воде (10 мл) добавляли в пластиковый сосуд, с последующим добавлением [бром(дифтор)метил](триметил)силана (9.86 г, 48.6 ммоль, 3.0 экв.) и гидродифторида калия (7.58 г, 97.1 ммоль, 6.0 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в

течение 10 ч, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки. Выход: 3.50 г (92% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=6.47-5.97 (m, 1H), 4.39-4.18 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (d, 3H).

Пример 1.14В.

трет-Бутил (4S)-2-бром-4-(дифторметокси)пентаноат (смесь двух диастереомеров)

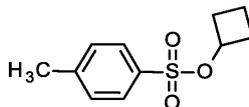


Диизопропиламид лития (8.9 мл, 2.0 М в тетрагидрофуране, 17.8 ммоль, 1.2 экв.) добавляли при  $-78^\circ\text{C}$  в раствор трет-бутил (4S)-4-(дифторметокси)пентаноата (единственный стереоизомер) (3.50 г, 14.8 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (40 мл). После перемешивания при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтан (5.79 г, 17.8 ммоль, 1.2 экв.) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли. Полученной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 91:9). Выход: 2.09 г (45% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=6.48-5.92 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.36-4.22 (m, 1H), 2.44-1.98 (m, 2H), 1.49/1.49 (2s, 9H), 1.36/1.32 (2d, 3H).

Пример 1.15А.

Циклобутил 4-метилбензол-1-сульфонат

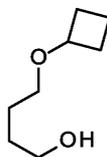


Раствор циклобутанола (13 мл, 170 ммоль, 1.0 экв.) в пиридине (86 мл) охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , затем 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (34.9 г, 183 ммоль, 1.1 экв.) добавляли по частям и перемешивание продолжали в течение 80 мин. Затем, реакционную смесь переливали в смесь льда и воды, экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и воды, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем растворяли в н-гептане и концентрировали снова три раза. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 33.9 г (90% от теоретического выхода).

GC-MS (способ 6):  $R_f=6.65$  мин; MS (APCIpos):  $m/z=227$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 1.15В.

4-(Циклобутилокси)бутан-1-ол

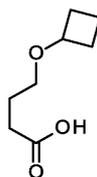


Раствор бутан-1,4-диола (39.8 г, 442 ммоль, 10.0 экв.) и гидроксида калия (4.96 г, 88.4 ммоль, 2.0 экв.) в 1,4-диоксан (220 мл) нагревали до  $105^\circ\text{C}$  перед добавлением раствора циклобутил 4-метилбензол-1-сульфоната (10.0 г, 44.2 ммоль, 1.0 экв.) в 1,4-диоксан (46 мл). Смесь перемешивали при  $105^\circ\text{C}$  в течение 4 ч, затем диатомовую землю добавляли и суспензию концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 1:1 - 3:7 - 1:9). Выход: 7.1 г (71% чистота, 79% от теоретического выхода).

GC-MS (способ 6):  $R_f=3.61$  мин; MS (APCIpos):  $m/z=145$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 1.15С.

4-(Циклобутилокси)бутановая кислота

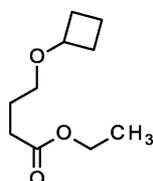


В раствор триоксида хрома (11.1 г, 111 ммоль, 8.0 экв.) в воде (30 мл) при 0°C добавляли серную кислоту (9.7 мл) и воду (60 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и затем переносили в раствор 4-(циклобутилокси)бутан-1-ола (2.00 г, 13.9 ммоль, 1.0 экв.) в ацетоне (40 мл) при комнатной температуре. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч, с последующим добавлением воды и экстракцией дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 1.30 г неочищенного продукта.

GC-MS (способ 6):  $R_t=4.05$  мин; MS (APCIpos):  $m/z=159$   $[M+H]^+$ .

Пример 1.15D.

Этил 4-(циклобутилокси)бутаноат

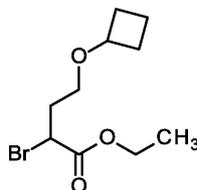


К неочищенной смеси 4-(циклобутилокси)бутановой кислоты (1.30 г, 8.22 ммоль, 1.0 экв.) в этаноле (29 мл) при 0°C добавляли по каплям тионилхлорид (1.2 мл, 16 ммоль, 2.0 экв.). Полученной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение 4 ч прежде, чем смесь концентрировали при пониженном давлении и совместно выпаривали с толуолом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 9:1 - 4:1 - 7:3 - 3:1 - 1:1). Выход: 100 мг (76% чистота, 5% от теоретического выхода) и 270 мг (86% чистота, 15% от теоретического выхода).

GC-MS (способ 6):  $R_t=4.15$  мин; MS (APCIpos):  $m/z=187$   $[M+H]^+$ .

Пример 1.15E.

Этил 2-бром-4-(циклобутилокси)бутаноат (рацемат)

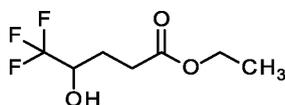


В раствор диизопропиламина (280 мкл, 2.0 ммоль, 1.4 экв.) в тетрагидрофуране (4.6 мл) добавляли раствор *n*-бутиллития (700 мкл, 2.5 М в гексане, 1.7 ммоль, 1.2 экв.) при 0°C. После перемешивания при этой температуре в течение 30 мин, смесь охлаждали до -78°C и раствор 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана (566 мг, 1.74 ммоль, 1.2 экв.) в тетрагидрофуране (4.6 мл) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин, с последующим добавлением еще 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана (566 мг, 1.74 ммоль, 1.2 экв.) по частям. Полученной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры в течение периода времени 1 ч, гасили посредством добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 98:2 - 96:4 - 94:6 - 92:8 - 9:1). Выход: 120 мг (75% чистота, 23% от теоретического выхода).

GC-MS (способ 6):  $R_t=5.13$  мин; MS (APCIpos):  $m/z=266$   $[M+H]^+$ .

Пример 1.16A.

Этил 5,5,5-трифтор-4-гидроксипентаноат (рацемат)



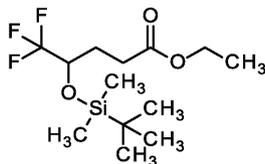
В раствор этил 5,5,5-трифтор-4-оксипентаноата (4.00 г, 20.2 ммоль, 1.0 экв.) в этаноле (40 мл) добавляли боргидрид натрия (3.82 г, 100.9 ммоль, 5.0 экв.) по частям при 0°C. После перемешивания при

комнатной температуре в течение 5 ч, реакционную смесь переливали в смесь водной соляной кислоты (0.5 N) и этилацетата и перемешивали в течение 10 мин. Водный раствор экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 92:8). Выход: 1.65 г (39% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=6.22 (d, 1H), 4.06 (q, 2H), 4.01-3.89 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.18 (t, 3H).

Пример 1.16В.

Этил 4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-5,5,5-трифторпентаноат (рацемат)

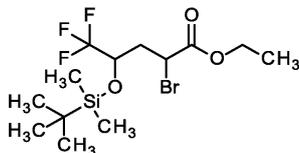


В раствор этил 5,5,5-трифтор-4-гидроксипентаноата (рацемат) (1.10 г, 5.3 ммоль, 1.0 экв.) в ацетонитриле (15 мл) добавляли имидазол (1.40 г, 21.1 ммоль, 4.0 экв.) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (2.40 г, 15.8 ммоль, 3.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали до возврата флегмы и перемешивали при этой температуре в течение 7 ч. После концентрирования при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате и промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир). Выход: 1.30 г (75% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=4.16 (q, 2H), 4.11-4.01 (m, 1H), 2.55-2.37 (m, 2H), 2.09-1.84 (m, 2H), 1.27 (t, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

Пример 1.16С.

Этил 2-бром-4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-5,5,5-трифторпентаноат (смесь стереоизомеров)

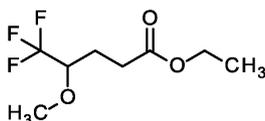


В раствор этил 4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-5,5,5-трифторпентаноата (рацемат) (1.30 г, 4.0 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли раствор диизопропиламида лития (2.0 мл, 2.0 М в тетрагидрофуране, 4.0 ммоль, 1.0 экв.) при  $-78^\circ\text{C}$ . После перемешивания при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, раствор 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана (1.42 г, 4.4 ммоль, 1.1 экв.) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли. Полученной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 4 ч. Воду затем добавляли, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 98:2). Выход: 1.10 г (69% чистота, 49% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=4.39-4.04 (m, 3H), 2.72-2.41 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 1H), 2.13-1.79 (m, 1H), 1.45-1.17 (m, 3H), 0.94-0.88 (m, 9H), 0.23-0.00 (m, 6H).

Пример 1.17А.

Этил 5,5,5-трифтор-4-метоксипентаноат (рацемат)

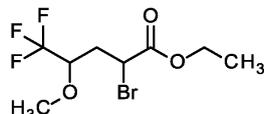


В раствор этил 5,5,5-трифтор-4-гидроксипентаноата (рацемат) (3.0 г, 14.4 ммоль, 1.0 экв.) в 1,2-дихлорэтана (40 мл) добавляли свежеприготовленный оксида серебра(I) (10.0 г, 43.2 ммоль, 3.0 экв.) и иодметан (9.0 мл, 140 ммоль, 10.0 экв.) при комнатной температуре и смесь нагревали до  $35^\circ\text{C}$ . После перемешивания в течение 54 ч при этой температуре, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через Celite® и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 96:4). Выход: 600 мг (20% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=4.07 (q, 2H), 3.97-3.80 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.48-2.40 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.81-1.62 (m, 1H), 1.19 (t, 3H).

Пример 1.17B.

Этил 2-бром-5,5,5-трифтор-4-метоксипентаноат (смесь стереоизомеров)

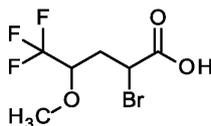


В раствор этил 5,5,5-трифтор-4-метоксипентаноата (рацемат) (2.20 г, 10.1 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли раствор диизопропиламида лития (6.0 мл, 2.0 М в тетрагидрофуране, 12.1 ммоль, 1.0 экв.) при  $-78^\circ\text{C}$ . После перемешивания при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтан (3.93 г, 12.1 ммоль, 1.2 экв.) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли. Полученной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 91:9). Выход: 1.46 г (84% чистота, 42% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=4.55-4.42 (m, 1H), 4.34-4.21 (m, 2H), 4.00-3.74 (m, 1H), 3.63 (d, 2H), 3.51 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.41-1.24 (m, 3H). Дополнительные сигналы второстепенного диастереомера видны.

Пример 1.17C.

2-Бром-5,5,5-трифтор-4-метоксипентановая кислота (смесь стереоизомеров)

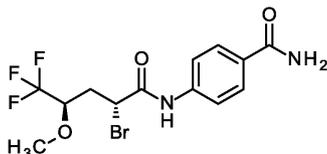


Общий способ 10 проводили с этил 2-бром-5,5,5-трифтор-4-метоксипентаноатом (смесь стереоизомеров) (1.26 г, 84% чистота, 3.61 ммоль, 1.0 экв.) и гидроксидом лития (432 мг, 18.1 ммоль, 5.0 экв.) в смеси тетрагидрофуран/вода (3.6:1, 115 мл). Неочищенную смесь применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки. Выход: 1.10 г (85% чистота, 99% от теоретического выхода).

GC-MS (способ 6):  $R_t=3.51/3.56$  мин; MS (APCIpos):  $m/z=265$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 1.17D.

4-{[(2R,4R)-2-Бром-5,5,5-трифтор-4-метоксипентаноил]амино}бензамид (единственный стереоизомер)



Общий способ 11 проводили с 4-аминобензамидом (518 мг, 3.81 ммоль, 1.0 экв.), 2-бром-5,5,5-трифтор-4-метоксипентановой кислотой (смесь стереоизомеров) (1.13 г, 85% чистота, 4.19 ммоль, 0.95 экв.), ТЗР (3.4 мл, 50% раствор в этилацетате, 5.71 ммоль, 1.5 экв.) и пиридином (339 мкл, 4.19 ммоль, 1.1 экв.) в тетрагидрофуране (15 мл) в течение 1 ч, включая следующие вариации методики: ледяную воду добавляли в реакционную смесь, которую затем экстрагировали дихлорметаном и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол 98:2 - 80:20). Выход: 910 мг (91% чистота, 57% от теоретического выхода).

Разделение стереоизомеров 910 мг 4-[(2-бром-5,5,5-трифтор-4-метоксипентаноил)амино]-бензамида (смесь стереоизомеров) дало:

единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение 1.17D) (хиральная SFC:  $R_t=2.44$  мин, 99% de): 53.1 мг (4% от теоретического выхода),

единственный стереоизомер 2 (хиральная SFC:  $R_t=2.72$  мин): 46.6 мг, единственный стереоизомер 3 (хиральная SFC:  $R_t=3.46$  мин): 215 мг, единственный стереоизомер 4 (хиральная SFC:  $R_t=7.83$  мин): 259 мг.

Способ разделения 1. SFC: колонка: Daicel Chiralpak IE 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 80% диоксид углерода/20% метанол; температура:  $35^\circ\text{C}$ ; скорость потока: 80 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ разделения 2. Единственный стереоизомер 1 и единственный стереоизомер 2 элюированные в виде смеси в ходе первого разделения, эту смесь затем разделяли согласно следующим условиям: SFC:

колонка: Daicel Chiralpak IF 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 88% диоксид углерода/12% метанол; температура: 35°C; скорость потока: 80 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

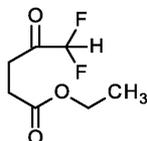
Способ анализа: SFC. Колонка: Daicel Chiralpak IE-3 3 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 90% диоксид углерода/10% метанол; скорость потока: 3.0 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

LC-MS (способ 5):  $R_t=1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=383$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.73 (s, 1H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.67 (d, 2H), 7.27 (br s, 1H), 4.72 (dd, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H).

Пример 1.18А.

Этил 5,5-дифтор-4-оксопентаноат



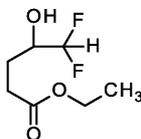
[Бром(дифтор)метил](триметил)силан (74.04 г, 364.5 ммоль, 1.5 экв.), трифенилфосфин (70.12 г, 267.3 ммоль, 1.1 экв.) и 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (62.30 г, 486.1 ммоль, 2.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор этил 4-хлор-4-оксобутаноата (40.0 г, 243.0 ммоль, 1.0 экв.) в ацетонитриле (240 мл). После перемешивания в течение 5 ч при комнатной температуре, Полученную смесь гасили водой (200 мл) и пиридином (76.90 г, 972.1 ммоль, 4.0 экв.). После перемешивания в течение еще 1.5 ч при 80°C, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали метил трет-бутиловым простым эфиром. Объединенные органические фазы промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 95:5). Выход: 15.20 г (70% чистота, 22% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=5.94-5.60 (m, 1H), 4.23-4.07 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 3H).

$^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=-127.60 (s, 2F).

Пример 1.18В.

Этил 5,5-дифтор-4-гидроксипентаноат (рацемат)



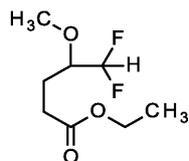
Боргидрид натрия (2.23 г, 59.1 ммоль, 1.0 экв.) добавляли при 0°C в раствор этил 5,5-дифтор-4-оксопентаноата (15.20 г, 70% чистота, 59.1 ммоль) в тетрагидрофуране (140 мл) и этаноле (20 мл). После перемешивания при 0°C в течение 2 ч, реакционную смесь гасили водной соляной кислотой (3Н) при 0°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 90:10). Выход: 5.40 г (48% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=5.96-5.67 (m, 1H), 5.53 (d, 1H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.69-3.53 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.18 (t, 3H).

$^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=-128.80 (q, 2F).

Пример 1.18С.

Этил 5,5-дифтор-4-метоксипентаноат (рацемат)



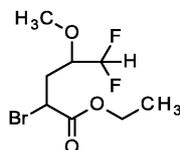
Йодметан (40.39 г, 284.6 ммоль, 10.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в смесь этил 5,5-дифтор-4-гидроксипентаноата (рацемат) (5.40 г, 28.5 ммоль, 1.0 экв.) и свежеприготовленного оксида серебра(I) (19.78 г, 85.4 ммоль, 3.0 экв.) в дихлорэтаноле (80 мл). После перемешивания при 45°C в течение 72 ч, полученную смесь фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 95:5). Выход: 2.40 г (90% чистота, 39% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=5.84-5.45 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.54-2.40 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.28 (t, 3H).

$^{19}\text{F}$ -ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=-126.70 (d, 2F).

Пример 1.18D.

Этил 2-бром-5,5-дифтор-4-метоксипентаноат (смесь стереоизомеров)



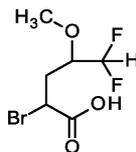
Раствор диизопропиламид лития (8.0 мл, 2.0 М в тетрагидрофуране, 16.0 ммоль, 1.2 экв.) добавляли в атмосфере аргона при  $-78^\circ\text{C}$  в раствор этил 5,5-дифтор-4-метоксипентаноата (рацемат) (2.90 г, 90% чистота, 13.3 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (70 мл). Полученную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, с последующим добавлением раствора 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана (5.20 г, 16.0 ммоль, 1.2 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) по каплям при той же температуре. После нагревания до комнатной температуры и перемешивания в течение еще 2 ч, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 80:20). Выход: 1.85 г (85% чистота, 43% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=5.87-5.70 (m, 1H), 4.50-4.22 (m, 3H), 3.66-3.42 (m, 4H), 2.23-2.16 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 3H).

$^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=-126.60 (s, 2F).

Пример 1.18E.

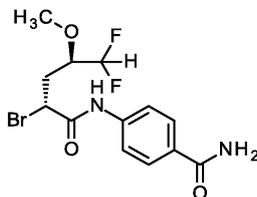
2-Бром-5,5-дифтор-4-метоксипентановая кислота (смесь стереоизомеров)



Гидроксид лития (255 мг, 10.6 ммоль, 2.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор этил 2-бром-5,5-дифтор-4-метоксипентаноата (смесь стереоизомеров) (1.72 г, 85% чистота, 5.3 ммоль) в смеси тетрагидрофурана и воды (3:1, 20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 100 мин и затем подкисляли водным раствором соляной кислоты (1Н). После удаления всех летучих соединений при пониженном давлении, полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (при  $<30^\circ\text{C}$  и  $>100$  мбар). Неочищенный продукт применяли без дальнейшей очистки. Выход: 1.65 г.

Пример 1.18F.

4-{[(2R,4R)-2-Бром-5,5-дифтор-4-метоксипентаноил]амино}бензамид (единственный стереоизомер)



2-Бром-5,5-дифтор-4-метоксипентановую кислоту (смесь стереоизомеров) (1.65 г, 90% принятая чистота неочищенного вещества, 6.0 ммоль), пиридин (0.53 мл, 6.6 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (5.3 мл, 50% раствор в этилацетате, 9.0 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в смесь 4-аминобензамида (817 мг, 6.0 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, смешивали с водой, перемешивали в течение еще 15 мин и смешивали с дополнительной водой. После добавления этилацетата и разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали с дихлорметаном, фильтровали и сушили в вакууме. Выход: 993 мг (94% чистота, 43% от теоретического выхода). Объединенные маточные растворы концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент дихлорметан/метанол). Выход: 297 мг (13% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=365$  [M+H] $^+$ .

Разделение стереоизомеров 1410 мг 4-[(2-бром-5,5-дифтор-4-метоксипентаноил)амино]-бензамид (смесь стереоизомеров), дало смесь двух стереоизомеров 1+2 (хиральная SFC 1:  $R_t=1.34/1.45$  мин): 290 мг, единственный стереоизомер 3 (указанное в названии соединение пример 1.18F) (хиральная SFC 1:  $R_t=1.18$  мин, >98% ee): 330 мг, единственный стереоизомер: (хиральная SFC 2:  $R_t=1.40$  мин): 410 мг.

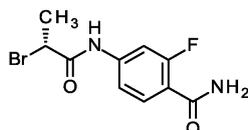
Способ разделения: SFC. Колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: диоксид углерода/этанол, градиент: 0 мин 80% диоксид углерода, 5.00-8.43 мин 70% диоксид углерода, 8.53-11.31 мин 80% диоксид углерода; температура: 40°C; скорость потока: 100 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ анализа: SFC 1. Колонка: Chiralpak AD-H, 50 мм×4.6 мм; элюент: 80% диоксид углерода/20% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм. SFC 2: колонка: Chiralpak AD-H, 50 мм×4.6 мм; элюент: 60% диоксид углерода/40% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.61 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.24 (br s, 1H), 6.17 (dt, 1H), 4.76 (dd, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 2H).

Пример 1.19А.

4-{[(2R)-2-Бромпропаноил]амино}-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



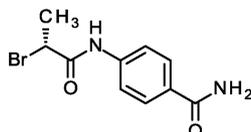
(2R)-2-Бромпропановую кислоту (единственный стереоизомер) (4.0 г, 26.1 ммоль), пиридин (2.3 мл, 28.8 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (22.9 мл, 50% раствор в этилацетате, 39.2 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в смесь 4-амино-2-фторбензамида (4.0 г, 26.1 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, смешивали с водой и перемешивали в течение еще 1 ч. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Выход: 5.7 г (75% от теоретического выхода). Объединенные фильтраты экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из воды и осадок сушили в вакууме. Выход: 1.5 г (20% от теоретического выхода).

Основная партия: LC-MS (способ 1):  $R_t=0.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=289$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Основная партия:  $^1\text{H-NMR}$  (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.68 (s, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 4.69 (q, 1H), 1.76 (d, 3H).

Пример 1.20А.

4-{[(2R)-2-Бромпропаноил]амино}бензамид (единственный стереоизомер)



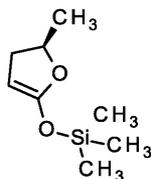
(2R)-2-Бромпропановую кислоту (единственный стереоизомер) (1.00 г, 6.54 ммоль), пиридин (0.58 мл, 7.19 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (5.73 мл, 50% раствор в этилацетате, 9.81 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в смесь 4-аминобензамида (890 мг, 6.54 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После удаления всех летучих соединений при пониженном давлении, остаток смешивали с дополнительной водой. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Выход: 1.77 г (количественный теоретический выход).

LC-MS (способ 15):  $R_t=0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=271$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.52 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.26 (br s, 1H), 4.71 (q, 1H), 1.76 (d, 3H).

Пример 1.21А.

Триметил {[(5R)-5-метил-4,5-дигидрофуран-2-ил]окси}силан (единственный стереоизомер)



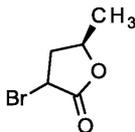
В атмосфере аргона, раствор н-бутиллития (3.34 л, 1.6 М в гексанах, 5.35 моль, 1.1 экв.) добавляли при 0°C в течение 1.5 ч в раствор диизопропилэтиламина (818 мл, 5.84 моль, 1.2 экв.) в тетрагидрофуране (5.0 л) и перемешивали в течение 30 мин при 0°C прежде, чем охлаждали до -78°C. Раствор (5R)-5-

метилдигидрофуран-2(3H)-она (единственный стереоизомер) (487 г, 4.86 моль) в тетрагидрофуране (500 мл) добавляли при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, и реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 90 мин, с последующим добавлением по каплям хлор(триметил)силана (803 мл, 6.32 моль, 1.3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч и позволяли нагреться до комнатной температуры всю ночь, в то время как перемешивание продолжали. Суспензию отбрасывали, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении и снова суспендировали в н-пентане. Смесь перемешивали в течение 30 мин при  $-10^{\circ}\text{C}$  и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество применяли без дальнейшей очистки. Выход: 759 г (85% чистота, 79% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=4.53-4.46 (m, 1H), 3.45 (t, 1H), 2.63 (ddd, 1H), 2.10 (ddd, 1H), 1.20 (d, 3H), 0.12 (s, 9H).

Пример 1.21B.

(5R)-3-Бром-5-метилдигидрофуран-2(3H)-он (смесь двух диастереомеров)

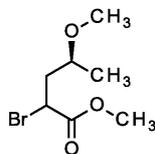


Бром (197 мл, 3.83 моль, 1.0 экв.) добавляли медленно при  $-78^{\circ}\text{C}$  в раствор триметил {[(5R)-5-метил-4,5-дигидрофуран-2-ил]окси}силана (единственный стереоизомер) (759 г, 87% чистота, 3.83 моль) в дихлорметане (7.6 л). Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры всю ночь, в то время как перемешивание продолжали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с тонкопленочным вакуумным испарителем (доза неочищенного вещества: 50 мл/мин,  $107^{\circ}\text{C}$ , 0.5 мбар). Выход: 563 г (транс/цис: около 2:1, около 80% чистота, около 66% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=4.80-4.67 (m, 1H, транс-диастереомер), 4.59-4.47 (m, 2H, цис-диастереомер), 4.35 (dd, 1H, транс-диастереомер), 2.93 (ddd, 1H, цис-диастереомер), 2.46 (ddd, 1H, транс-диастереомер), 2.42-2.35 (m, 1H, цис-диастереомер), 2.30-2.20 (m, 1H, транс-диастереомер), 2.15-2.04 (m, 1H, цис-диастереомер), 1.38 (d, 3H, цис-диастереомер), 1.34 (d, 3H, транс-диастереомер).

Пример 1.21C.

Метил (4S)-2-бром-4-метоксипентаноат (смесь двух диастереомеров)

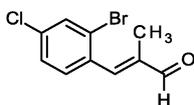


Триметоксиметан (688 мл, 6.28 моль, 2.5 экв.), а затем серную кислоту (16.7 мл, 314 ммоль, 0.125 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор (5R)-3-бром-5-метилдигидрофуран-2(3H)-она (смесь двух диастереомеров) (563 г, около 80% чистота, 2.51 моль) в метаноле (5.1 л). Реакционную смесь перемешивали при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 24 ч и концентрировали при пониженном давлении, затем, триметоксиметан (688 мл, 6.28 моль, 2.5 экв.), а затем серную кислоту (16.7 мл, 314 ммоль, 0.125 экв.) снова добавляли при комнатной температуре в раствор неочищенного вещества в метаноле (5.1 л). Реакционную смесь перемешивали при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 24 ч и концентрировали при пониженном давлении. Эту процедуру повторяли еще раз, чтобы обеспечить полное превращение реакции. Полученный остаток смешивали с этилацетатом и смесь промывали 0.5 Н водным раствором гидроксида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество применяли без дальнейшей очистки. Выход: 625 г (94% чистота, количественный теоретический выход).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=4.55-4.43 (m, 1H, два диастереомера), 3.68 (s, 3H, второстепенный диастереомер), 3.67 (s, 3H, основной диастереомер), 3.46-3.37 (m, 1H, основной диастереомер), 3.34-3.25 (m, 1H, второстепенный диастереомер), 3.19 (s, 3H, основной диастереомер), 3.15 (s, 3H, второстепенный диастереомер), 2.22-2.05 (m, 1H, основной диастереомер), 1.99-1.90 (m, 1H, второстепенный диастереомер), 1.11-1.05 (m, 3H, два диастереомера).

Пример 2.1A.

3-(2-Бром-4-хлорфенил)-2-метилпроп-2-еналь (E/Z смесь)



Пропиональдегид (3.6 мл, 50.1 ммоль, 1.1 экв.) добавляли по каплям при комнатной температуре в смесь 2-бром-4-хлорбензальдегида (10.0 г, 45.6 ммоль) и гидроксида натрия (0.18 г, 4.6 ммоль, 0.1 экв.) в метаноле (100 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, с последующим добавлением уксусной кислоты с достижением значения pH 6. Полученную смесь перемешивали еще 16 ч

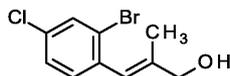
и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 10:1). Выход: 6.0 г (50% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 10):  $R_t=1.28$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=259$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=9.70 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 1.81/1.81 (2s, 3H).

Пример 2.1В.

3-(2-Бром-4-хлорфенил)-2-метилпроп-2-ен-1-ол (E/Z смесь)

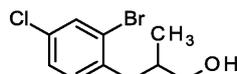


Смесь 3-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпроп-2-енала (E/Z смесь) (10.0 г, 38.5 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (90 мл) добавляли при 0°C в суспензию боргидрида натрия (7.29 г, 192.7 ммоль, 5.0 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) и метаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, с последующим добавлением водной соляной кислоты с достижением значения pH 6. Летучие соединения удаляли при пониженном давлении, и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 10:1). Выход: 5.7 г (55% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=7.78 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.44 (br s, 1H), 5.12 (t, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 1.67 (s, 3H).

Пример 2.1С.

3-(2-Бром-4-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ол (рацемат)

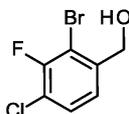


Трис(трифенилфосфин)родия(I) хлорид (3.2 г, 3.4 ммоль, 0.3 экв.) добавляли при комнатной температуре в атмосфере азота в смесь 3-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпроп-2-ен-1-ола (E/Z смесь) (3.0 г, 11.5 ммоль, 1.0 экв.) в этаноле (30 мл). Полученную смесь продували газом водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч в атмосфере газа водорода (2 бар). Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 20:1). Выход: 1.90 г (59% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=7.71 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.57 (t, 1H), 3.32-3.26 (m, 2H, частично скрытый), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H), 0.82 (d, 3H).

Пример 2.2А.

(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)метанол

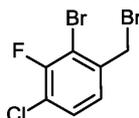


2-Бром-4-хлор-3-фторбензойную кислоту (5.00 г, 19.7 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (150 мл), охлаждали до 0°C и раствор комплекса борана и тетрагидрофурана (59 мл, 1.0 М в тетрагидрофуране, 59 ммоль, 3.0 экв.) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 2 дней. Дополнительные количества раствора комплекса борана и тетрагидрофурана (30 мл, 1.0 М в тетрагидрофуране, 30 ммоль, 1.5 экв.) добавляли при 0°C и перемешивание продолжали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 4.49 г (95% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=7.71-7.58 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 1H), 5.67-5.56 (t, 1H), 4.58-4.44 (d, 2H).

Пример 2.2В.

2-Бром-1-(бромметил)-4-хлор-3-фторбензол

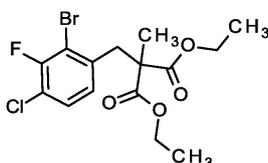


В раствор (2-бром-4-хлор-3-фторфенил)метанола (9.16 г, 66% чистота, 25.2 ммоль, 1.0 экв.) в диэтиловом простом эфире (120 мл) при 0-5°C добавляли раствор трибромида фосфора (3.6 мл, 38 ммоль, 1.5 экв.) в диэтиловом простом эфире (40 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней, с последующим добавлением дополнительных количеств трибромида фосфора (12 мл, 130 ммоль, 5.0 экв.) при 0°C. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 0.5 ч, с последующим добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия при 0°C. Смесь экстрагировали дихлорметаном и этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 10.26 г (количественный теоретический выход).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=7.74-7.59 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 4.81-4.73 (s, 2H).

Пример 2.2С.

Диэтил [(2-бром-4-хлор-3-фторфенил)метил](метил)пропандиоат

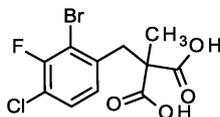


2-Бром-1-(бромметил)-4-хлор-3-фторбензол (10.3 г, 33.9 ммоль, 1.0 экв.), диэтилметилмалонат (6.21 г, 35.6 ммоль, 1.1 экв.) и карбонат цезия (13.3 г, 40.7 ммоль, 1.2 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (30 мл) и перемешивали при 70°C всю ночь. Смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 11.81 г (54% чистота, 48% от теоретического выхода).

GC-MS (способ 6): R<sub>t</sub>=7.41 мин; MS (APCIpos): m/z=397 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 2.2D.

[(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)метил](метил)пропандионовая кислота

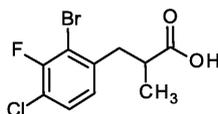


Диэтил [(2-бром-4-хлор-3-фторфенил)метил](метил)пропандиоат (11.8 г, 54% чистота, 16.1 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в этаноле (100 мл), водный раствор гидроксида натрия (97 мл, 1.0 М, 97 ммоль, 6.0 экв.) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и при 80°C в течение 3 дней. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток обрабатывали водным гидроксидом (1Н) и экстрагировали дихлорметаном и этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 7.01 г (50% чистота, 64% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1): R<sub>t</sub>=0.85 мин; MS (ESI<sup>neg</sup>): m/z=339 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 2.2E.

3-(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропановая кислота (рацемат)

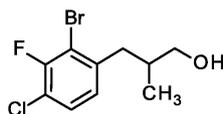


[(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)метил](метил)пропандионовую кислоту (7.00 г, 50% чистота, 10.3 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в уксусной кислоте (100 мл) и перемешивали при 120°C всю ночь. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении, растворяли в ацетонитриле и воде, фильтровали и фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 2.52 г (77% чистота, 64% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1): R<sub>t</sub>=1.03 мин; MS (ESI<sup>neg</sup>): m/z=293 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 2.2F.

3-(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропан-1-ол (рацемат)

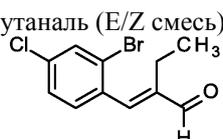


3-(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропановую кислоту (рацемат) (2.40 г, 77% чистота, 6.25 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (60 мл), охлаждали до 0°C и раствор комплекса борана и тетрагидрофурана (19 мл, 1.0 М в тетрагидрофуране, 19 ммоль, 3.0 экв.) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 99:1 - 40:60). Выход: 1.65 г (87% чистота, 82% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=7.59-7.47 (m, 1H), 7.24-7.11 (m, 1H), 4.58 (t, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 1H), 0.82 (d, 3H).

Пример 2.3А.

2-[(2-Бром-4-хлорфенил)метилен]бутаналь (E/Z смесь)

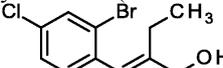


В раствор 2-бром-4-хлорбензальдегида (10.0 г, 45.6 ммоль, 1.0 экв.) и гидроксида натрия (182 мг, 4.56 ммоль, 0.1 экв.) в метаноле (40 мл) добавляли бутаналь (4.5 мл, 50 ммоль, 1.1 экв.) по каплям при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, с последующим добавлением воды. Смесь частично концентрировали при пониженном давлении, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 12.8 г (86% чистота, 78% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=9.67 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.54-7.42 (m, 2H), 2.26 (q, 2H), 0.96 (t, 3H).

Пример 2.3В.

2-[(2-Бром-4-хлорфенил)метилен]бутан-1-ол (E/Z смесь)

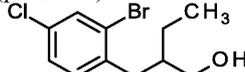


В суспензию боргидрида натрия (2.68 г, 70.9 ммоль, 2.0 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) и метаноле (10 мл) добавляли раствор 2-[(2-бром-4-хлорфенил)метилен]бутан-1-ола (E/Z смесь) (11.3 г, 86% чистота, 35.5 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (90 мл) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и охлаждали до 0°C, с последующим добавлением водного гидроксида (1Н) с достижением значения pH 6. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 10.58 г (86% чистота, 93% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=7.73 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.09-3.94 (m, 2H), 2.06 (q, 2H), 1.98 (s, 1H), 0.96 (t, 3H).

Пример 2.3С.

2-(2-Бром-4-хлорбензил)бутан-1-ол (рацемат)

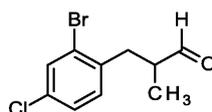


В раствор 2-[(2-бром-4-хлорфенил)метилен]бутан-1-ола (E/Z смесь) (10.6 г, 86% чистота, 33.0 ммоль, 1.0 экв.) в дихлорметане (200 мл) добавляли трис(трифенилфосфин)родия(I) хлорид (1.53 г, 1.65 ммоль, 0.1 экв.) в атмосфере аргона. Полученную смесь продували газом водородом и перемешивали при 22°C в течение 48 ч в атмосфере водорода при 50 бар. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 100:0 - 65:35). Выход: 8.84 г (77% чистота, 74% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=7.68 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 4.46 (t, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.44-1.35 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.86 (t, 3H).

Пример 2.4А.

3-(2-Бром-4-хлорфенил)-2-метилпропаналь (рацемат)

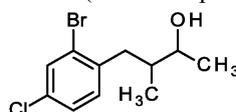


В раствор 3-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (рацемат) (5.0 г, 18.4 ммоль, 1.0 экв.) в дихлорметане (100 мл) добавляли 3,3,3-триацетокси-3-иодфталид (19.5 г, 46.0 ммоль, 2.5 экв.) и гидрокарбонат натрия (11.6 г, 138.0 ммоль, 7.5 экв.) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, реакционную смесь гасили смесью (1:1) насыщенного водного раствора тиосульфата натрия и насыщенного водного раствора карбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 97:3). Выход: 3.90 г (85% чистота, 68% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=9.66 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 2H), 1.01 (d, 3H).

Пример 2.4В.

4-(2-Бром-4-хлорфенил)-3-метилбутан-2-ол (смесь стереоизомеров)

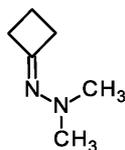


В раствор 3-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропаналя (рацемат) (4.2 г, 90% чистота, 14.4 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (80 мл) добавляли метилмагния бромид (14.5 мл, 3.0 М в 2-метилтетрагидрофуране, 43.3 ммоль, 3.0 экв.) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания при 0°C в течение 2 ч, реакционную смесь гасили водой и перемешивали в течение 10 мин. Смесь затем экстрагировали этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 87:13) с получением 2.8 г 4-(2-бром-4-хлорфенил)-3-метилбутан-2-ола (смесь стереоизомеров) при 63% чистоте. Чтобы удалить твердые продукты, неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (15 мл), обрабатывали имидазолом (0.66 г, 9.7 ммоль, 0.7 экв.) и трет-бутилдиметилсилилхлоридом (0.73 г, 4.8 ммоль, 0.35 экв.), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: н-гексан/этилацетат 94:6). Выход: 1.47 г (83% чистота, 30% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=7.71-7.68 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.49-2.34 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.16-1.05 (m, 3H), 0.75-0.67 (m, 3H).

Пример 2.5А.

2-Циклобутилен-1,1-диметилгидразин



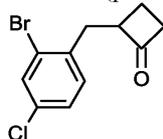
Раствор циклобутанона (1.00 г, 14.3 ммоль) и 1,1-диметилгидразина (1.1 мл, 14 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (6.0 мл) перемешивали при 60°C в течение 2.5 ч при облучении микроволнами. Все летучие соединения удаляли при 30°C в вакууме (>50 мбар). Остаток очищали посредством дистилляции в трубке с шаровым расширением (75°C, 20 мбар). Выход: 1.08 г (67% от теоретического выхода).

GC-MS (способ 2): R<sub>f</sub>=1.79 мин; m/z=112 [M]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]=3.02-2.87 (m, 4H), 2.58 (s, 6H), 1.98 (quin, 2H).

Пример 2.5В.

2-[(2-Бром-4-хлорфенил)метил]циклобутан-1-он (рацемат)



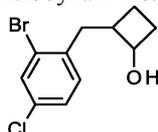
Раствор н-бутиллития (6.1 мл, 1.6 М в гексане, 9.8 ммоль, 1.1 экв.) добавляли в атмосфере аргона при -10°C в раствор 2-циклобутилен-1,1-диметилгидразина (1.00 г, 8.92 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 1 ч, с последующим добавлением раствора 2-бром-1-(бромметил)-4-хлорбензола (3.13 г, 81% чистота, 8.92 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, разбавляли водной

соляной кислотой (2Н) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После добавления этилацетата и разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: смеси циклогексан/этилацетат). Выход: 1.89 г (77% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=7.72 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.15-2.97 (m, 2H), 2.95-2.81 (m, 2H), 2.06 (qd, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H).

Пример 2.5С.

транс-2-[(2-Бром-4-хлорфенил)метил]циклобутан-1-ол (рацемат)



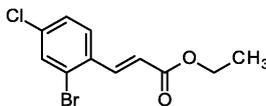
Боргидрид натрия (505 мг, 13.3 ммоль, 1.0 экв.) добавляли при 0°C в раствор 2-[(2-бром-4-хлорфенил)метил]циклобутан-1-она (рацемат) (3.65 г, 13.3 ммоль) в смеси дихлорметан/метанол (2:1, 67 мл). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч и разбавляли водой. После разделения фаз, водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: смеси циклогексан/этилацетат). Выход: 1.03 г (27% от теоретического выхода) цис-продукта и 2.67 г (72% от теоретического выхода) целевого транс-продукта (указанное в названии соединения пример 2.5С).

LC-MS (способ 4):  $R_t$ =2.00 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =299  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=7.68 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 3.71 (quin, 1H), 2.91 (dd, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.15-1.01 (m, 1H).

Пример 2.6А.

Этил 3-(2-бром-4-хлорфенил)проп-2-еноат (E/Z смесь)

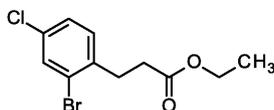


При охлаждении на ледяной бане, этоксикарбонилметилентрифенилфосфоран (47.6 г, 136.7 ммоль, 1.5 экв.) добавляли по каплям в раствор 2-бром-4-хлорбенальдегида (20.0 г, 91.1 ммоль) в дихлорметане (200 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 6:1). Выход: 26.0 г (98% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=7.94 (d, 0.8H), 7.84 (d, 0.8 H), 7.80 (d, 1H), 7.50 (dd, 0.8H), 7.45 (dd, 0.2H), 7.42 (d, 0.2H), 7.06 (d, 0.2H), 6.68 (d, 0.8H), 6.18 (d, 0.2H), 4.21 (q, 1.6H), 4.04 (q, 0.4H), 1.26 (t, 2.4H), 1.10 (t, 0.6H).

Пример 2.6В.

Этил 3-(2-бром-4-хлорфенил)пропаноат

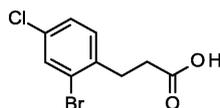


Хлортрис(трифенилфосфин)родий(I) (12.3 г, 13.3 ммоль, 0.15 экв.) добавляли в атмосфере азота в раствор этил 3-(2-бром-4-хлорфенил)проп-2-еноате (E/Z смесь) (26.0 г, 88.9 ммоль) в этаноле (250 мл). Полученную смесь продували водородом в течение 5 мин и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч в атмосфере водорода (2 бар). Смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в этаноле (100 мл), с последующим добавлением хлортрис(трифенилфосфин)родия(I) (6.2 г, 6.7 ммоль, 0.075 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь продували водородом в течение 5 мин и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч в атмосфере водорода (2 бар). Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: 100% петролейный простой эфир). Выход: 25.6 г (97% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=7.73 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.06 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.17 (t, 3H).

Пример 2.6С.

3-(2-Бром-4-хлорфенил)пропановая кислота

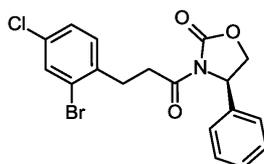


Раствор гидроксида натрия (31.9 г, 798.4 ммоль, 4.0 экв.) в воде (250 мл) добавляли к перемешиваемому раствору этил 3-(2-бром-4-хлорфенил) пропаноата (60.0 г, 199.6 ммоль) в этаноле (400 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь доводили до pH 3 водной соляной кислотой (4 Н) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухости. Выход: 54.0 г (98% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=12.25 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.53 (t, 2H).

Пример 2.6D.

(4R)-3-[3-(2-Бром-4-хлорфенил)пропаноил]-4-фенил-1,3-оксазолидин-2-он (единственный стереоизомер)



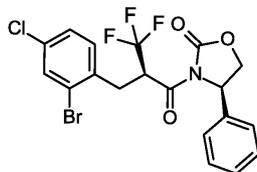
N,N-Диметилформамид (0.62 г, 8.5 ммоль, 0.1 экв.) добавляли в суспензию 3-(2-бром-4-хлорфенил)пропановой кислоты (22.5 г, 85.4 ммоль) в тионилхлориде (60 мл). После перемешивания при 80°C в течение 4 ч, реакционную смесь выпаривали до сухости с получением 24.0 г 3-(2-бром-4-хлорфенил)пропаноилхлорида.

Раствор н-бутиллития (35.7 мл, 2.5 М в гексане, 89.4 ммоль, 1.05 экв.) добавляли при -78°C в атмосфере азота к перемешиваемому раствору (4R)-4-фенил-1,3-оксазолидин-2-она (единственный стереоизомер) (13.9 г, 85.1 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (300 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, с последующим добавлением раствора 3-(2-бром-4-хлорфенил)пропаноилхлорида (24.0 г, 85.1 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) при -78°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 10:1). Выход: 29.5 г (85% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=7.71 (d, 1H), 7.44-7.25 (m, 7H), 5.46 (dd, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.17 (dd, 1H), 3.28-3.11 (m, 2H), 2.99-2.85 (m, 2H).

Пример 2.6E.

(4R)-3-[(2R)-2-[(2-Бром-4-хлорфенил)метил]-3,3,3-трифторпропаноил]-4-фенил-1,3-оксазолидин-2-он (единственный стереоизомер)



Раствор бис(триметилсилил)амида лития (75.8 мл, 1.0 М в тетрагидрофуране, 75.8 ммоль, 1.05 экв.) добавляли при -78°C в атмосфере азота к перемешиваемому раствору (4R)-3-[3-(2-бром-4-хлорфенил)пропаноил]-4-фенил-1,3-оксазолидин-2-она (единственный стереоизомер) (29.5 г, 72.2 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин, 1-трифторметил-1,2-бензидоксол-3(1H)-он (24.0 г, 75.8 ммоль, 1.05 экв.) добавляли к смеси при -78°C. Полученной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры в ходе 1 ч и перемешивали еще 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 22.5 г неочищенного продукта, который перетирали с метанолом и перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали метанолом и сушили в атмосфере воздуха. Выход: 16.0 г (46% от теоретического выхода).

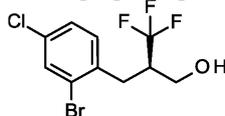
LC-MS (способ 10):  $R_t$ =1.26 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =478 [M+H] $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=7.80 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 5.50-5.37 (m, 2H), 4.66 (t, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.34-3.16 (m, 2H).

$^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=-65.71 (s, 3F).

Пример 2.6F.

(2R)-2-[(2-Бром-4-хлорфенил)метил]-3,3,3-трифторпропан-1-ол (единственный стереоизомер)



Боргидрид натрия (3.4 г, 90.4 ммоль, 5.0 экв.) добавляли при 0°C к перемешиваемому раствору (4R)-3-[(2R)-2-(2-бром-4-хлорбензил)-3,3,3-трифторпропаноил]-4-фенил-1,3-оксазолидин-2-она (единственный стереоизомер) (8.9 г, 18.1 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) и воде (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 5:1). Выход: 4.5 г (75% от теоретического выхода).

Хиральная SFC:  $R_t=1.11$  мин, >99% ee.

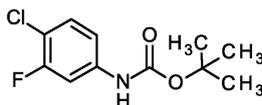
Способ анализа: SFC: колонка: Chiralpak AD-3 3 мкм, 100 мм×3 мм, элюент: диоксид углерода (A), метанол с 0.1% DEA (B), градиент: 5% - 20% B за 2 мин, поддерживали 1 мин при 20% B; температура: 35°C; скорость потока: 2.0 мл/мин; УФ обнаружение: 254 нм.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=7.75 (d, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 5.02 (t, 1H), 3.64-3.44 (m, 2H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.75-2.59 (m, 1H).

$^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=-67.19 (s, 3F).

Пример 2.7A.

трет-Бутил (4-хлор-3-фторфенил)карбамат



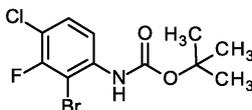
В смесь 4-хлор-3-фторанилина (15.0 г, 103 ммоль, 1.0 экв.) в воде (150 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (26 мл, 110 ммоль, 1.1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, экстрагировали диэтиловым простым эфиром, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки. Выход: 21.6 г (85% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.12$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z=244$  [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 2.7B.

трет-Бутил (2-бром-4-хлор-3-фторфенил)карбамат.

Раствор трет-бутилита (88 мл, 1.7 М в пентане, 150 ммоль, 1.5 экв.) в тетрагидрофуране (350 мл) охлаждали до -78°C, раствор трет-бутил (4-хлор-3-фторфенил)карбамата (24.4 г, 99.4 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (150 мл)

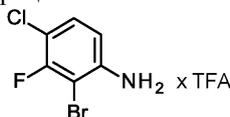


добавляли по каплям в течение периода времени 90 мин. Перемешивание продолжали при этой температуре в течение 60 мин, прежде чем 1,2-диброметан (10 мл, 120 ммоль, 1.2 экв.) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1.5 ч, при комнатной температуре всю ночь и затем обрабатывали а насыщенного водного раствора хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 20:1 - 10:1). Выход: 15.9 г (49% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=4.20$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z=323$  [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 2.7C.

2-Бром-4-хлор-3-фторанилин трифторацетат



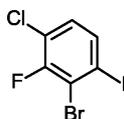
В раствор трет-бутил (2-бром-4-хлор-3-фторфенил)карбамата (15.9 г, 49.0 ммоль, 1.0 экв.) в ди-хлорметане (200 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (19 мл, 240 ммоль, 5.0 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении и оставшийся остаток растворяли два раза в дихлорметане с последующим выпариванием.

Неочищенный продукт применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки. Выход: 15.1 г (87% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 15):  $R_f=1.62$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z=222$  [M-H-TFA].

Пример 2.7D.

2-Бром-4-хлор-3-фтор-1-иодбензол

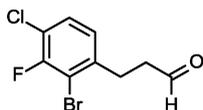


Раствор 2-бром-4-хлор-3-фторанилин трифторацетата в воде (320 мл) охлаждали до 0°C, с последующим добавлением по каплям серной кислоты (60 мл). Раствор нитрита натрия (3.27 г, 47.4 ммоль, 1.1 экв.) в воде (30 мл) добавляли в смесь и полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч, в то время как температуру поддерживали при 5-10°C. Затем, раствор иодида калия (9.38 г, 56.5 ммоль, 1.3 экв.) в воде (50 мл) добавляли при интенсивном перемешивании. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водными растворами гидроксида натрия (1Н), тиосульфата натрия (1Н), гидрохлорида (1Н) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Промытые органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 50:1). Выход: 12.1 г (82% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=7.81 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H).

Пример 2.7E.

3-(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)пропаналь

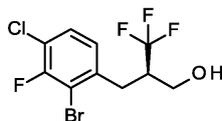


2-Бром-4-хлор-3-фтор-1-иодбензол (9.00 г, 26.3 ммоль, 1.0 экв.), ацетат палладия(II) (118 мг, 526 мкмоль, 0.02 экв.), тетра-N-бутиламмония хлорид (7.31 г, 26.3 ммоль, 1.0 экв.) и бикарбонат натрия (5.52 г, 65.8 ммоль, 2.5 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (60 мл) и аргон продували через полученную суспензию в течение 10 мин. После добавления проп-2-ен-1-ола (2.7 мл, 39 ммоль, 1.5 экв.), смесь нагревали до 40°C и перемешивали при этой температуре всю ночь, с последующим добавлением диэтилового простого эфира и воды. Водную фазу экстрагировали диэтиловым простым эфиром и объединенные органические фазы промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 6.29 г (82% чистота, 74% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=9.72 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 2.98 (t, 2H), 2.81 (t, 2H).

Пример 2.7F.

(2R)-2-(2-Бром-4-хлор-3-фторбензил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (единственный стереоизомер)



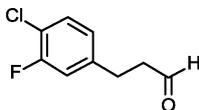
Аргон пропускали через смесь 3,3-диметил-1-(трифторметил)-1,2-бензиодоксол (3.53 г, 10.7 ммоль, 1.0 экв.), (5R)-5-бензил-2,2,3-триметил-4-оксоимидазолидин-1-ия трифторацетат (единственный стереоизомер) (711 мг, 2.14 ммоль, 0.2 экв.) и хлорид меди (I) (52.9 мг, 535 мкмоль, 0.05 экв.) в течение 10 мин. Смесь охлаждали до -20°C прежде, чем раствор 3-(2-бром-4-хлор-3-фторфенил)пропаналя (4.50 г, 82% чистота, 13.9 ммоль, 1.3 экв.) в хлороформе (30 мл) добавляли. Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 5 ч и хранили в морозильной камере при -18°C всю ночь. Дополнительные количества 3,3-диметил-1-(трифторметил)-1,2-бензиодоксола (2.12 г, 6.41 ммоль, 0.6 экв.), (5R)-5-бензил-2,2,3-триметил-4-оксоимидазолидин-1-ия трифторацетата (единственный стереоизомер) (355 мг, 1.07 ммоль, 0.1 экв.) и хлорида меди(I) (265 мг, 2.67 ммоль, 0.25 экв.) добавляли и смесь перемешивали при -20°C в течение еще 5.5 ч. После охлаждения до -78°C, предварительно охлажденный дихлорметан (45 мл, -78°C) добавляли и смесь обрабатывали боргидридом натрия (4.04 г, 107 ммоль, 10.0 экв.) и предварительно охлажденным метанолом (21 мл, -78°C). Перемешивание продолжали при -78°C в течение 1 ч, с последующим добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и нагреванием реакционной смеси до комнатной температуры. Водную фазу затем экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 3.68 г (76% от теоретиче-

ского выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=7.61 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 5.03 (t, 1H), 3.62-3.46 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 1H).

Пример 2.8А.

3-(4-Хлор-3-фторфенил)пропаналь

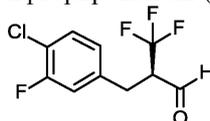


1-Хлор-2-фтор-4-иодбензол (10.0 г, 39.0 ммоль, 1.0 экв.), тетра-N-бутиламмония хлорид (10.8 г, 39.0 ммоль, 1.0 экв.) и бикарбоната натрия (8.19 г, 97.5 ммоль, 2.5 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (80 мл) и аргон пропускали через полученную суспензию в течение 10 мин. После добавления ацетата палладия(II) (175 мг, 780 мкмоль, 0.02 экв.) и проп-2-ен-1-ола (4.0 мл, 58 ммоль, 1.5 экв.), смесь нагревали до 50°C и перемешивали при этой температуре в течение 4 ч, с последующим добавлением метил-трет-бутилового простого эфира и воды. После разделения фаз, водную фазу экстрагировали метил-трет-бутиловым простым эфиром. Объединенные органические фазы промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 6.55 г (90% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=9.70 (t, 1H), 7.51-7.40 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H).

Пример 2.8В.

(2R)-2-(4-Хлор-3-фторбензил)-3,3,3-трифторпропаналь (единственный стереоизомер)

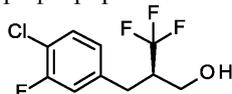


Аргон пропускали через смесь 3,3-диметил-1-(трифторметил)-1,2-бензиодоксола (10.6 г, 32.2 ммоль, 1.0 экв.), (5R)-5-бензил-2,2,3-триметил-4-оксоимидазолидин-1-ия трифторацетата (единственный стереоизомер) (2.14 г, 6.43 ммоль, 0.2 экв.) и хлорида меди (I) (239 мг, 2.41 ммоль, 0.075 экв.) в течение 10 мин. Смесь охлаждали до -20°C прежде, чем раствор 3-(4-хлор-3-фторфенил)пропаналя (6.00 г, 32.2 ммоль, 1.0 экв.) в хлороформе (70 мл) добавляли. Полученную смесь хранили в морозильной камере при -18°C в течение 72 ч и перемешивали при -20°C в течение еще 4 ч. Смесь затем немедленно очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол 98:2 -80:20). Выход: 5.94 г (73% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=9.69 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.04 (dd, 1H).

Пример 2.8С.

(2R)-2-(4-Хлор-3-фторбензил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (единственный стереоизомер)

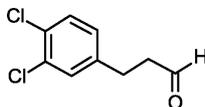


(2R)-2-(4-Хлор-3-фторбензил)-3,3,3-трифторпропаналь (единственный стереоизомер) (3.00 г, 11.8 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в дихлорметане (21 мл) и охлаждали до -78°C. Затем, смесь обрабатывали боргидридом натрия (5.83 г, 58.9 ммоль, 5.0 экв.) и предварительно охлажденным метанолом (10 мл, -78°C). Перемешивание продолжали при -78°C в течение 1 ч, с последующим добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и нагревания до комнатной температуры. Водную фазу затем экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 -5:95). Выход: 1.86 г (60% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=7.51 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.96 (t, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.77-2.64 (m, 1H).

Пример 2.9А.

3-(3,4-Дихлорфенил)пропаналь



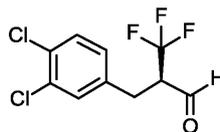
1,2-Дихлор-4-иодбензол (5.00 г, 18.0 ммоль, 1.0 экв.), тетра-N-бутиламмония хлорид (4.99 г, 18.0 ммоль, 1.0 экв.) и бикарбонат натрия (3.77 г, 44.9 ммоль, 2.5 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде

(30 мл) и аргон пропускали через полученную суспензию в течение 10 мин. После добавления ацетата палладия(II) (80.6 мг, 359 мкмоль, 0.02 экв.) и проп-2-ен-1-ола (1.8 мл, 27 ммоль, 1.5 экв.), смесь нагревали до 50°C и перемешивали при этой температуре в течение 5 ч, с последующим добавлением метил-трет-бутилового простого эфира и воды. После разделения фаз, водную фазу экстрагировали метил-трет-бутиловым простым эфиром. Объединенные органические фазы промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 80:20). Выход: 2.56 г (69% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=9.69 (t, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 2.86-2.79 (m, 4H).

Пример 2.9В.

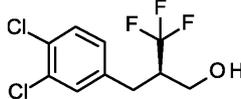
(2R)-2-(3,4-Дихлорбензил)-3,3,3-трифторпропаналь (единственный стереоизомер)



Аргон пропускали через смесь 3,3-диметил-1-(трифторметил)-1,2-бензиодоксола (4.06 г, 12.3 ммоль, 1.0 экв.), (5R)-5-бензил-2,2,3-триметил-4-оксоимидазолидин-1-ия трифторацетата (единственный стереоизомер) (818 мг, 2.46 ммоль, 0.2 экв.) и хлорида меди (I) (239 мг, 2.41 ммоль, 0.075 экв.) в течение 10 мин. Смесь охлаждали до -20°C прежде, чем раствор 3-(3,4-дихлорфенил)пропанола (2.55 г, 12.3 ммоль, 1.0 экв.) в хлороформе (35 мл) добавляли. Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 5 ч, хранили в морозильной камере при -18°C всю ночь и перемешивали при -20°C в течение еще 3 ч. Смесь затем немедленно очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол 98:2 - 80:20). Выход: 2.20 г (68% от теоретического выхода).

Пример 2.9С.

(2R)-2-(3,4-Дихлорбензил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (единственный стереоизомер)



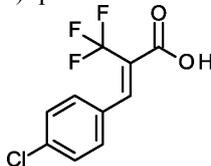
(2R)-2-(3,4-Дихлорбензил)-3,3,3-трифторпропаналь (единственный стереоизомер) (2.20 г, 8.12 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в дихлорметане (20 мл) и охлаждали до -78°C. Затем, смесь обрабатывали боргидридом натрия (4.02 г, 40.6 ммоль, 5.0 экв.) и предварительно охлажденным метанолом (5.0 мл, -78°C). Перемешивание продолжали при -78°C в течение 1.5 ч, с последующим добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и нагреванием до комнатной температуры.

Водную фазу затем экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 1.82 г (62% чистота, 51% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=7.62-7.55 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 3.58-3.43 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 1H).

Пример 2.10А.

(2Z)-3-(4-Хлорфенил)-2-(трифторметил)проп-2-еновая кислота



В атмосфере азота, тетрахлорид титана (470 г, 2.48 моль) в дихлорметане (200 мл) добавляли по каплям при 0°C к перемешиваемой смеси 3,3,3-трифторпропановой кислоты (210 г, 1.64 моль) и 4-хлорбензальдегида (251 г, 1.79 моль) в тетрагидрофуране (1 л). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C в атмосфере азота, с последующим добавлением по каплям триэтиламина (684 мл, 4.92 моль) за 1 ч. Полученную смесь перемешивали в течение еще 12 ч при комнатной температуре. Реакцию повторяли параллельно для еще 4 партий. Реакционные смеси отдельно гасили льдом/водой (5 л) и полученные смеси объединяли и экстрагировали три раза дихлорметаном (5 л). Объединенные органические слои промывали два раза насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали с петролевым простым эфиром (500 мл). Осажденные твердые вещества собирали посредством фильтрации, промывали петролевым простым эфиром (500 мл) и сушили в вакууме. Выход: 1070 г (52% от теоретического выхода).

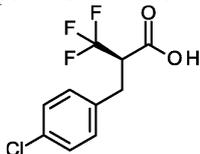
LC-MS (способ 19): R<sub>t</sub>=1.01 мин; MS (ES): m/z=249 [M-H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=11.92 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 4H).

$^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]= -58.2 (s, 3F).

Пример 2.10B.

(2R)-2-(4-Хлорбензил)-3,3,3-трифторпропановая кислота (единственный стереоизомер)



(S)-2,6-Диэтилдинафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин 4-оксид (20.9 г, 53.9 ммоль, 0.010 экв.) [Y. Li et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 101, 6748-6752] в 2-пропанол/воде (4:1, 4.5 л) обрабатывали при комнатной температуре бис(1,5-циклооктадиен)родия(I) тетрафторборатом (10.9 г, 26.9 ммоль, 0.015 экв.) и перемешивали в течение 2 мин. Затем, трифенилфосфин (4.71 г, 18.0 ммоль, 0.010 экв.) добавляли и перемешивание продолжали в течение еще 10 мин. (2Z)-3-(4-хлорфенил)-2-(трифторметил)проп-2-еновую кислоту (450 г, 1.80 моль) и морфолин (15.7 мл, 180 ммоль, 0.10 экв.) добавляли и реакционную смесь переносили в автоклав объемом 7 л. Перемешивание продолжали при давлении водорода 20 бар в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и 2-пропанол в большей степени удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 1Н водным раствором гидрохлорида (1.0 л) и водой (1.0 л). Смесь экстрагировали этилацетатом (4.5 л) и после разделения фаз водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×2.5 л). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки. Выход: 482 г (94% чистота, количественный теоретический выход, >97% ее).

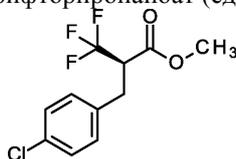
LC-MS (способ 17):  $R_t$ =6.82 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =253  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Хиральная SFC:  $R_t$ =0.87 мин, >97% ее.

Способ анализа: SFC. Колонка: Chiralpak AD-3, 3 мкм, 100 мм×4.6 мм, элюент: изократно 95% диоксид углерода/5% метанол, 10 мин, температура: 40°C; скорость потока: 3.0 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм, обратное давление: 130 бар.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=13.34 (br s, 1H), 7.46-7.19 (m, 4H), 3.79 (td, 1H), 3.14-2.97 (m, 2H).

Пример 2.10C.

Метил (2R)-2-(4-хлорбензил)-3,3,3-трифторпропаноат (единственный стереоизомер)



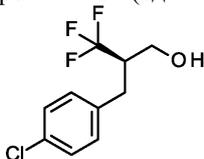
Метанол (3.6 л) обрабатывали по каплям тионилхлоридом (346 мл, 4.75 моль, 2.0 экв.) при -10°C. После перемешивания в течение еще 10 мин при 0°C, (2R)-2-(4-хлорбензил)-3,3,3-трифторпропановую кислоту (единственный стереоизомер) (600 г, 2.38 моль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч с возвратом флегмы. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в этилацетате (4.0 л). Органическую фазу промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (3.0 л) и 10% водным раствором хлорида натрия (2.5 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно разбавляли в дихлорметане, обрабатывали силикагелем (3.0 кг) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Это вещество очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (9.0 кг силикагеля, элюент: петролейный простой эфир/дихлорметан 8:2). Выход: 493 г (78% от теоретического выхода).

GC-MS (способ 2):  $R_t$ =3.91 мин; MS (EIpos):  $m/z$ =266  $[\text{M}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=7.40-7.34 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.18-3.05 (m, 2H).

Пример 2.10D.

(2R)-2-(4-Хлорбензил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (единственный стереоизомер)



Два эксперимента одного и того же масштаба проводили параллельно; очистку проводили с объединенными реакционными смесями.

Метил (2R)-2-(4-хлорбензил)-3,3,3-трифторпропаноат (единственный стереоизомер) (171 г, 641 ммоль) в тетрагидрофуране (3.2 л) обрабатывали в атмосфере аргона гидридом алюминия лития (673 мл,

2.4 М раствор в тетрагидрофуране, 673 мл, 1.62 моль, 2.52 экв.) при  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин. Затем реакционную смесь перемешивали, при этом позволяя нагрев вплоть до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли трет-бутилметилловым простым эфиром (700 мл), охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и осторожно обрабатывали по каплям водой (61.4 мл) при перемешивании. Затем, реакционную смесь осторожно обрабатывали по каплям 15% водным раствором гидроксид натрия (61.4 мл) и, наконец, снова водой (184 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 15 мин и затем обрабатывали безводным сульфатом магния (1.4 кг). После перемешивания в течение еще 15 мин, реакционную смесь фильтровали при пониженном давлении и фильтровальную лепешку промывали трет-бутилметилловым простым эфиром (1.7 л). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Объединенное неочищенное вещество двух партий подвергали колоночной хроматографии (8.0 кг силикагеля, элюент: дихлорметан). Выход для двух объединенных партий: 271.4 г (89% от теоретического выхода,  $>95\%$  ee).

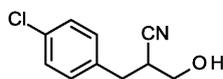
GC-MS (способ 2):  $R_t=4.23$  мин; MS (EIpos):  $m/z=238$  [M]<sup>+</sup>. Хиральная SFC:  $R_t=0.85$  мин,  $>95\%$  ee.

Способ анализа: SFC: колонка: Chiralcel OD-3, 3 мкм, 100 мм×4.6 мм, элюент: изократно 90% диоксид углерода/10% изопропанол, 10 мин, температура:  $40^{\circ}\text{C}$ ; скорость потока: 3.0 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм, обратное давление: 130 бар.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=7.39-7.34 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 5.00 (t, 1H), 3.61-3.45 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 2H), 2.63 (ddt, 1H).

Пример 2.11A.

2-(4-Хлорбензил)-3-гидроксипропаннитрил (рацемат)

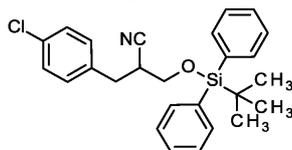


Бис(триметилсилил)амид лития (1.41 л, 1.0 М в тетрагидрофуран, 1.41 моль, 2.0 экв.) добавляли при  $-78^{\circ}\text{C}$  в раствор 3-гидроксипропаннитрила (50.0 г, 704 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, с последующим добавлением 1-(бромметил)-4-хлорбензола (145 г, 704 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (200 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч и затем при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 20:1 - 10:1). Выход: 55.0 г (90% чистота, 36% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm]=7.16 (d, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 3.61 (q, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.49-2.42 (m, 1H).

Пример 2.11B.

3-{[трет-Бутил(дифенил)силил]окси}-2-(4-хлорбензил)пропаннитрил (рацемат)

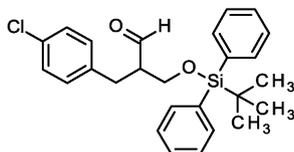


трет-Бутил(хлор)дифенилсилилан (72.2 мл, 77.3 г, 281 ммоль, 1.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор 2-(4-хлорбензил)-3-гидроксипропаннитрила (рацемат) (55.0 г, 90% чистота, 252 ммоль), 4-диметиламинопиридина (1.72 г, 14.1 ммоль, 0.055 экв.) и имидазола (57.4 г, 843.4 ммоль, 3.3 экв.) в дихлорметане (750 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем, смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 20:1 - 10:1). Выход: 75.0 г (87% чистота, 59% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm]=7.60-7.53 (m, 4H), 7.37-7.27 (m, 6H), 7.18 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 3.66 (d, 2H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 1H), 1.02 (s, 9H).

Пример 2.11C.

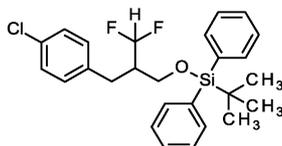
3-{[трет-Бутил(дифенил)силил]окси}-2-(4-хлорбензил)пропаналь (рацемат)



Раствор диизобутилалюминия гидрида (618 мл, 1.0 М в толуоле, 4.6 экв.) добавляли при  $-70^{\circ}\text{C}$  в раствор 3-{трет-бутил(дифенил)силил}окси-2-(4-хлорбензил)пропаннитрила (рацемат) (67.0 г, 87% чистота, 133 ммоль) в толуоле (1.0 л) и реакционную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь разбавляли насыщенным раствором тартрата натрия калия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки. Выход: 80.0 г.

Пример 2.11D.

трет-Бутил[2-(4-хлорбензил)-3,3-дифторпропокси]дифенилсилан (рацемат)

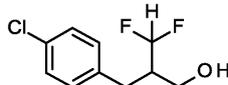


(Диэтиламино)серы трифторид (72.6 мл, 88.5 г, 549 ммоль, 3.0 экв.) добавляли при  $-70^{\circ}\text{C}$  в раствор неочищенного 3-{трет-бутил(дифенил)силил}окси-2-(4-хлорбензил)пропаналя (рацемат) (80.0 г, 183 ммоль) в дихлорметане (1.0 л) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 100:0 - 20:1). Выход: 17.0 г (65% чистота, 18% от теоретического выхода для двух стадий).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=7.63-7.55 (m, 4H), 7.48-7.37 (m, 6H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.05 (d, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.32-2.11 (m, 1H), 1.11-1.08 (m, 9H).

Пример 2.11E.

2-(4-Хлорбензил)-3,3-дифторпропан-1-ол (рацемат)

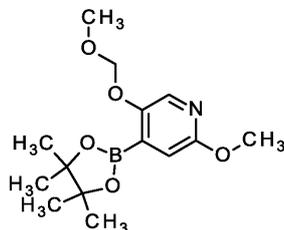


Раствор тетра-N-бутиламмония фторида (74.1 мл, 1.0 М в тетрагидрофуране, 74.1 ммоль, 3.1 экв.) добавляли при  $-30^{\circ}\text{C}$  в раствор трет-бутил[2-(4-хлорбензил)-3,3-дифторпропокси]дифенилсилана (рацемат) (17.0 г, 65% чистота, 24.1 ммоль) в тетрагидрофуране (180 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в этилацетате. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Выход: 5.50 г (99% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=7.34-7.28 (m, 2H), 7.17 (d, 2H), 6.35-5.56 (m, 1H), 3.89-3.59 (m, 2H), 3.13-2.56 (m, 2H), 2.45-2.13 (m, 1H), 1.55 (br s, 1H).

Пример 3.1A.

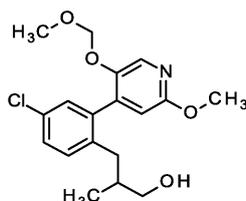
2-Метокси-5-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



Раствор трет-бутиллития (22.2 мл, 1.6 М в пентане, 35.4 ммоль, 2.0 экв.) добавляли при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота в раствор 2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридина (3.0 г, 17.7 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (60 мл). После перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0.5 ч, 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3.96 г, 21.3 ммоль, 1.2 экв.) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч, гасили метанолом при  $-78^{\circ}\text{C}$  и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 5.25 г.

Пример 3.1B.

3-{4-Хлор-2-[2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридин-4-ил]фенил}-2-метилпропан-1-ол (рацемат)

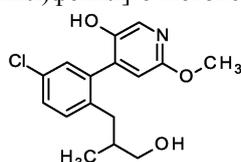


2-Метокси-5-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (неочищенный продукт предшествующей стадии, 7.39 г, 25.0 ммоль, 2.0 экв.), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) хлорид (0.92 г, 1.3 ммоль, 0.1 экв.) и карбонат натрия (3.98 г, 37.6 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере азота в раствор 3-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (рацемат) (3.3 г, 12.5 ммоль, 1.0 экв.) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 1:1). Выход: 3.6 г (87% чистота, 72% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 11):  $R_f=1.14$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=352$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 3.1C.

4-[5-Хлор-2-(3-гидрокси-2-метилпропил)фенил]-6-метоксипиридин-3-ол (рацемат)



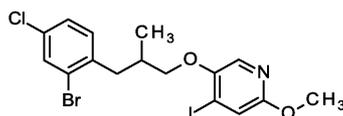
Водную соляную кислоту (6.0 мл, 3N) добавляли в раствор 3-{4-хлор-2-[2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридин-4-ил]фенил}-2-метилпропан-1-ола (рацемат) (2.2 г, 87% чистота, 5.4 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 1:1). Выход: 1.60 г (83% чистота, 80% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 12):  $R_f=0.79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=308$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=9.33 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.48-4.31 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.15-2.98 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H), 0.60 (d, 3H).

Пример 3.1D.

5-[3-(2-Бром-4-хлорфенил)-2-метилпропокси]-4-иод-2-метоксипиридин (рацемат)



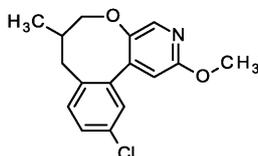
3-(2-Бром-4-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ол (рацемат) (2.0 г, 7.2 ммоль, 1.0 экв.) и (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (2.62 г, 10.8 ммоль, 1.5 экв.) добавляли при комнатной температуре в суспензию 4-иод-6-метоксипиридин-3-ола (1.82 г, 7.2 ммоль, 1.0 экв.) в толуоле (10 мл). Реакционную смесь облучали при 160°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе и затем охлаждали до комнатной температуры. Вышеописанную процедуру реакции повторяли еще для трех партий (все вместе 8.02 г (28.9 ммоль) 3-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (рацемат)). Четыре партии объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 19:1). Выход: 11.87 г (81% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 13):  $R_f=1.63$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=496$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=7.77-7.70 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.02 (d, 3H).

Пример 3.1E.

11-Хлор-2-метокси-7-метил-7,8-дигидро-6H-[3]бензоксоцино[2,1-c]пиридин (рацемат)



Диизопропилдиазен-1,2-дикарбоксилат (2.1 г, 10.4 ммоль, 2.4 экв.) добавляли по каплям при 0°C в

суспензию 4-[5-хлор-2-(3-гидрокси-2-метилпропил)фенил]-6-метоксипиридин-3-ола (рацемат) (1.6 г, 83% чистота, 4.4 ммоль) и трифенилфосфина (2.7 г, 10.4 ммоль, 2.4 экв.) в тетрагидрофуране (80 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 10:1). Выход: 0.6 г (91% чистота, 43% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 12):  $R_t=1.27$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=290$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=8.05/8.03 (2s, 1H), 7.47-7.31 (m, 3H), 6.78/6.73 (2s, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 0.90-0.83 (d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

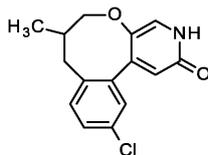
Альтернативный путь синтеза.

Бис(пинаколато)диборон (6.14 г, 24.2 ммоль, 2.0 экв.), ацетат палладия(II) (0.27 г, 1.2 ммоль, 0.1 экв.), трициклогексилфосфин (0.51 г, 1.8 ммоль, 0.15 экв.) и ацетат калия (3.56 г, 36.2 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в раствор 4-[3-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропоксид]-5-йод-2-метоксипиридина (рацемат) (6.00 г, 12.1 ммоль, 1.0 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (60 мл). Полученную смесь продували азотом в течение 5 мин, перемешивали при 80°C в течение 15 ч в атмосфере азота, обрабатывали 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и перемешивали при 80°C в течение еще 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через Celite®. Фильтрат промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 19:1). Выход: 1.2 г (34% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 13):  $R_t=1.38$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=290$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.1F.

11-Хлор-7-метил-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-он (рацемат)



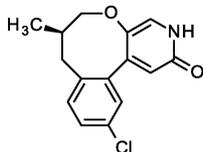
Моногидрат 4-толуолсульфоновой кислоты (2.72 г, 14.3 ммоль, 1.8 экв.) и иодид лития (5.32 г, 39.7 ммоль, 5.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор 11-хлор-2-метокси-7-метил-7,8-дигидро-6H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридина (рацемат) (2.30 г, 7.9 ммоль) в 1-бутаноле (20 мл). После перемешивания при 85°C в течение 12 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане, промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: дихлорметан/метан 19:1). Выход: 1.78 г (79% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 14):  $R_t=1.21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=276$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=11.56-11.25 (br s, 1H), 7.50-7.36 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 1H), 6.33-6.25 (m, 1H), 4.45-4.35/4.23-4.16 (2m, 1H), 3.86-3.78/3.3-3.25 (2m, 1H, частично скрытый), 2.86-2.78/2.72-2.59 (2m, 1H), 2.29 (dd, 1H), 2.07-1.90 (m, 1H), 0.94-0.80 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 3.1G.

(7R)-11-Хлор-7-метил-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-он (единственный стереоизомер)



Разделение энантиомеров 1.74 г 11-хлор-7-метил-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (рацемат), пример 3.1F, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 3.1G) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=3.00$  мин, >99% ee): 603 мг (86% чистота), единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=5.79$  мин): 552 мг.

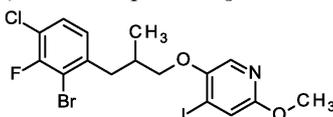
Способ разделения. ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak AS-H 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 15% н-гептан/85% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

Способ анализа. ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak AS-3 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=276$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.2А.

5-[3-(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропокси]-4-йод-2-метоксипиридин (рацемат)

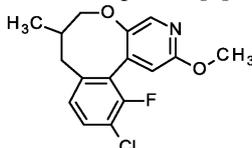


Общий способ 2 проводили три раза с 3-(2-бром-4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропан-1-олом (рацемат) (500 мг, 1.78 ммоль, 1.0 экв.), 4-йод-6-метоксипиридин-3-олом (446 мг, 1.78 ммоль, 1.0 экв.) и (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрилом (643 мг, 2.66 ммоль, 1.5 экв.) в толуоле (14 мл) при 120°C, включая следующие вариации методики: Три реакционные смеси объединяли, концентрировали при пониженном давлении и неочищенную смесь очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 96:4 - 70:30). Выход: 2.01 г (92% чистота, 68% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=5.21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=516$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.2В.

11-Хлор-12-фтор-2-метокси-7-метил-7,8-дигидро-6Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин (рацемат)

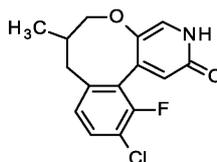


Общий способ 3а проводили два раза с 5-[3-(2-бром-4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропокси]-4-йод-2-метоксипиридином (рацемат) (1.00 г, 92% чистота, 1.79 ммоль, 1.0 экв.), бис(пинаколато)дибороном (636 мг, 2.50 ммоль, 1.4 экв.), ацетатом калия (526 мг, 5.36 ммоль, 3.0 экв.), ацетатом палладия(II) (20.0 мг, 89.0 мкмоль, 0.05 экв.) и трициклогексилфосфином (50.1 мг, 179 мкмоль, 0.1 экв.) в  $N,N$ -диметилформамиде (26 мл), включая следующие вариации методики: после перемешивания при 80°C всю ночь, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (103.7 мг, 89.0 мкмоль, 0.05 экв.) и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (12.5 мл) добавляли в каждую из двух реакционных смесей. Перемешивание затем продолжали при 85°C в течение 1 ч, две реакционные смеси объединяли, воду добавляли и объединенные смеси экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 485 мг (84% чистота, 37% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=308$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.2С.

11-Хлор-12-фтор-7-метил-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-он (рацемат)



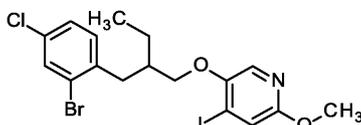
Общий способ 4 проводили с 11-хлор-12-фтор-2-метокси-7-метил-7,8-дигидро-6Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридином (рацемат) (480 мг, 84% чистота, 1.31 ммоль, 1.0 экв.) и йодидом натрия (393 мг, 2.62 ммоль, 2.0 экв.) в уксусной кислоте (15 мл) при 100°C в течение 4 ч, включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали посредством препаративной колоночной хроматографии (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол 100:0 - 90:10), с последующей очисткой посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 200 мг (92% чистота, 48% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=2.37$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=294$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=11.49 (br s, 1H), 7.70-7.47 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 1H), 6.40/6.37 (2d, 1H), 4.44-4.36/3.84-3.79 (2m, 1H), 4.24-4.19/3.33-3.28 (2m, 1H), 2.74-2.66/2.72-2.67 (2m, 1H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 1H), 0.88/0.81 (2d, 3H).

Пример 3.3А.

5-[2-(2-Бром-4-хлорбензил)бутокси]-4-йод-2-метоксипиридин (рацемат)



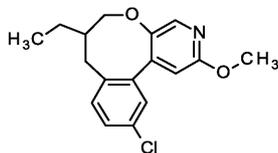
Общий способ 2 проводили два раза с 2-(2-бром-4-хлорбензил)бутан-1-олом (рацемат) (500 мг, 77%

чистота, 1.39 ммоль, 1.0 экв.), 4-йод-6-метоксипиридин-3-олом (453 мг, 1.80 ммоль, 1.3 экв.) и (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрилом (502 мг, 2.08 ммоль, 1.5 экв.) в толуоле (15 мл) при 120°C, включая следующие вариации методики: Две реакционные смеси объединяли и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 100:0 -65:35). Выход: 750 мг (63% чистота, 33% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=510$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.3В.

11-Хлор-7-этил-2-метокси-7,8-дигидро-6Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин (рацемат)

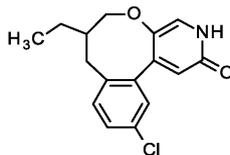


Общий способ 3а проводили с 5-[2-(2-бром-4-хлорбензил)бутокс]-4-йод-2-метоксипиридином (рацемат) (750 мг, 63% чистота, 925 мкмоль, 1.0 экв.), бис(пинаколато)дибороном (352 мг, 1.39 ммоль, 1.5 экв.), ацетатом палладия(II) (10.4 мг, 46.3 мкмоль, 0.1 экв.), трициклогексилфосфином (26.0 мг, 92.5 мкмоль, 0.1 экв.) и ацетатом калия (272 мг, 2.78 ммоль, 3.0 экв.) в N,N-диметилформамиде (14 мл), включая следующие вариации методики: После перемешивания при 80°C всю ночь, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (53.7 мг, 46.3 мкмоль, 0.1 экв.) и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (6.5 мл) добавляли в реакционную смесь. Перемешивание затем продолжали при 85°C в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали через силикагель (элюент: этилацетат) и применяли а следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 600 мг (52% чистота).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.31$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=304$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.3С.

11-Хлор-7-этил-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-он (рацемат)

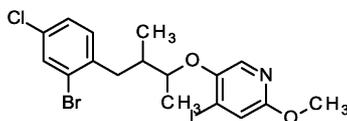


Общий способ 4 проводили с 11-хлор-7-этил-2-метокси-7,8-дигидро-6Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридином (рацемат) (600 мг, 52% чистота, 1.03 ммоль, 1.0 экв.) и иодидом натрия (462 мг, 3.08 ммоль, 3.0 экв.) в уксусной кислоте (15 мл) при 100°C в течение 2 ч, включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 57 мг (66% чистота, 13% от теоретического выхода) и 15 мг (86% чистота, 4% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=0.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=290$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.4А.

5-[[4-(2-Бром-4-хлорфенил)-3-метилбутан-2-ил]окси]-4-йод-2-метоксипиридин (смесь стереоизомеров)

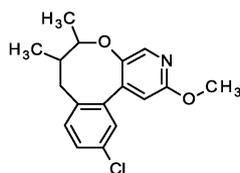


Общий способ 2 проводили с 4-(2-бром-4-хлорфенил)-3-метилбутан-2-олом (смесь стереоизомеров) (500 мг, 91% чистота, 1.64 ммоль, 1.0 экв.), 4-йод-6-метоксипиридин-3-олом (416 мг, 1.64 ммоль, 1.0 экв.) и (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрилом (475 мг, 1.97 ммоль, 1.2 экв.) в толуоле (15 мл) при 120°C, включая следующие вариации методики: После перемешивания в течение 1 ч, дополнительные количества (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрила (198 мг, 820 мкмоль, 0.5 экв.) добавляли и перемешивание продолжали при 120°C в течение 1 ч. Неочищенную смесь очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 98:2 - 80:20). Выход: 670 мг (78% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=510$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.4В.

11-Хлор-2-метокси-6,7-диметил-7,8-дигидро-6Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин (смесь стереоизомеров)

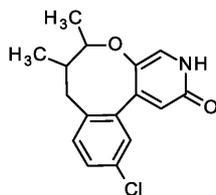


Общий способ 3а проводили с 5-{{4-(2-бром-4-хлорфенил)-3-метилбутан-2-ил}окси}-4-йод-2-метоксипиридином (смесь стереоизомеров) (670 мг, 1.29 ммоль, 1.0 экв.), бис(пинаколато)дибороном (457 мг, 1.80 ммоль, 1.4 экв.), ацетатом палладия(II) (14.4 мг, 64.3 мкмоль, 0.05 экв.) и ацетатом калия (379 мг, 3.86 ммоль, 3.0 экв.) в N,N-диметилформамиде (16 мл), включая следующие вариации методики: После перемешивания при 80°C всю ночь, тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (74.6 мг, 64.3 мкмоль, 0.05 экв.) и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (7.7 мл) добавляли в реакционную смесь. Перемешивание затем продолжали при 85°C всю ночь. Реакционную смесь фильтровали через смесь силикагеля и безводного сульфата натрия и элюировали смесью (1:1) дихлорметана и этилацетата. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, воду добавляли и объединенную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 552 мг (63% чистота, 89% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.34$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=304$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 3.4C.

11-Хлор-6,7-диметил-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-он (смесь стереоизомеров)

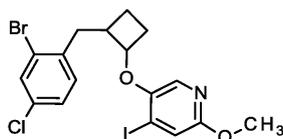


Общий способ 4 проводили с 11-хлор-2-метокси-6,7-диметил-7,8-дигидро-6Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридином (смесь стереоизомеров) (550 мг, 63% чистота, 1.14 ммоль, 1.0 экв.) и иодидом натрия (513 мг, 3.42 ммоль, 3.0 экв.) в уксусной кислоте (20 мл) при 100°C в течение 2 ч, включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 157 мг (75% чистота, 36% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=2.52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=290$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 3.5А.

5-({цис-2-[(2-Бром-4-хлорфенил)метил]циклобутил}окси)-4-йод-2-метоксипиридин (рацемат)

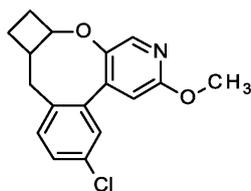


4-Йод-6-метоксипиридин-3-ол (2.41 г, 9.62 ммоль, 1.0 экв.), транс-2-[(2-бром-4-хлорфенил)метил]-циклобутан-1-ол (рацемат) (2.65 г, 9.62 ммоль) и (трибутилфосфоранилиден)-ацетонитрил (2.52 мл, 9.62 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в толуоле (53 мл) и в равной степени распределяли в три сосуда для обработки микроволнами, которые затем запаивали. Реакционные смеси нагревали при 120°C в течение 45 мин при облучении микроволнами. Три смеси объединяли, и все летучие соединения удаляли в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: смеси циклогексан/этилацетат). Выход: 2.69 г (54% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.90/2.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=508$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 3.5В.

цис-6-Хлор-3-метокси-9а,10,11,11а-тетрагидро-9Н-циклобута[4,5][3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин (рацемат)

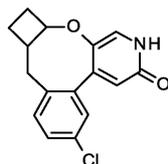


Бис(пинаколато)диборон (5.17 г, 20.35 ммоль, 1.5 экв.), ацетат калия (3.99 г, 40.70 ммоль, 3.0 экв.), ацетат палладия(II) (305 мг, 1.36 ммоль, 0.1 экв.) и трициклогексилфосфин (380 мг, 1.36 ммоль, 0.1 экв.) добавляли в раствор 5-( {цис-2-[(2-бром-4-хлорфенил)метил]циклобутил}окси)-4-иод-2-метоксипиридина (рацемат) (6.90 г, 13.57 ммоль) в N,N-диметилформамиде (136 мл, дегазация перед добавлением в высушенную пламенем колбу). Реакционную смесь перемешивали при 100°C всю ночь. Тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) (784 мг, 0.68 ммоль, 0.05 экв.), твердый бикарбонат натрия (5.70 г, 67.84 ммоль, 5.0 экв.) и воду (0.93 мл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при 100°C всю ночь, позволяли достигнуть комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и фильтровали через Celite®. Фильтровальную лепешку промывали этилацетатом. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли этилацетатом, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт применяли без дальнейшей очистки на следующей стадии. Выход: 8.50 г.

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=302$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.5C.

цис-6-Хлор-9а,10,11,11а-тетрагидро-2Н-циклобута[4,5][3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3(9Н)-он (рацемат)

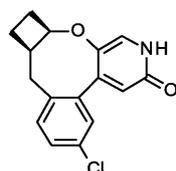


Йодид натрия (10.3 г, 68.8 ммоль) добавляли в раствор цис-6-хлор-3-метокси-9а,10,11,11а-тетрагидро-9Н-циклобута[4,5][3]бензоксоино[2,1-с]пиридина (рацемат) (неочищенный продукт предшествующей стадии, вычисленная чистота 50%: 8.3 г, 13.8 ммоль) в уксусной кислоте (208 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C всю ночь. Все летучие соединения удаляли в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате, промывали фосфатным буфером (pH 7) и фильтровали. После разделения фаз, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: смеси циклогексан/этилацетат). Остаток суспендировали в ацетонитриле, фильтровали и сушили в вакууме. Выход: 1.14 г (91% чистота, 26% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=288$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.5D.

(9aR,11aR)-6-Хлор-9а,10,11,11а-тетрагидро-2Н-циклобута[4,5][3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3(9Н)-он (единственный стереоизомер)



Разделение энантиомеров 1.13 г цис-6-хлор-9а,10,11,11а-тетрагидро-2Н-циклобута[4,5][3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3(9Н)-она (рацемат), пример 3.5C, дало единственный стереоизомер 1 (хиральная SFC:  $R_t=2.08$  мин, 85% ee): 404 мг, единственный стереоизомер 2 (указанное в названии соединение пример 3.5D) (хиральная SFC:  $R_t=2.23$  мин, 93% ee): 406 мг.

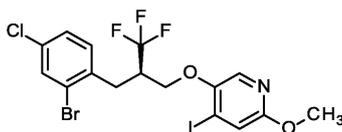
Способ разделения: SFC: колонка: Daicel Chiralpak OZ-H 5 мкм, 250 мм×30 мм; элюент: 60% диоксид углерода/40% метанол; температура: 40°C; скорость потока: 100 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ анализа: SFC: колонка: Daicel Chiralpak OZ-H 3 мкм, 100 мм×4.6 мм; элюент: 70% диоксид углерода/30% метанол; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=288$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.6A1.

5-{(2R)-2-[(2-Бром-4-хлорфенил)метил]-3,3,3-трифторпропокси}-4-иод-2-метоксипиридин (единственный стереоизомер)



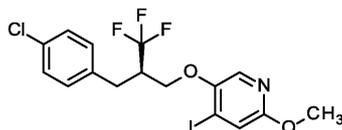
(Трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (3.2 г, 13.3 ммоль, 1.5 экв.) и (2R)-2-(2-(бром-4-хлорбензил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (единственный стереоизомер) (3.0 г, 8.8 ммоль) добавляли при комнатной температуре в раствор 4-иод-6-метоксипиридин-3-ола (2.2 г, 8.8 ммоль, 1.0 экв.) в толуоле (15 мл). Полученную смесь облучали при 160°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе и затем охлаждали до комнатной температуры. Вышеописанную процедуру реакции повторяли аналогичным образом для десяти следующих партий. Одиннадцать партий, вместе 33.0 г (97.3 ммоль) (2R)-2-(2-(бром-4-хлорбензил)-3,3,3-трифторпропан-1-ола) (единственный стереоизомер), объединяли, разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 9:1). Выход: 23.4 г (43% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]=7.60 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30-7.17 (m, 3H), 4.18 (dd, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.37-3.23 (m, 2H), 3.07-2.93 (m, 1H).

<sup>19</sup>F-ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]= -68.71 (s, 3F).

Пример 3.6A2.

5-[(2R)-2-(4-Хлорбензил)-3,3,3-трифторпропокси]-4-иод-2-метоксипиридин (единственный стереоизомер)



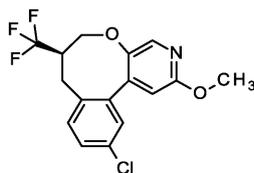
В атмосфере аргона, смесь (2R)-2-(4-хлорбензил)-3,3,3-трифторпропан-1-ола (единственный стереоизомер) (558 г, 2.34 моль) и 4-иод-6-метоксипиридин-3-ола (1.76 кг, 7.01 моль, 3.0 экв.) в толуоле (5.6 л) обрабатывали по каплям (время добавления: 1 ч) с возвратом флегмы (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрилом (847 г, 3.51 моль, 1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2ч с возвратом флегмы, охлаждали до 0°C и затем метанол (366 мл) добавляли. Реакционную смесь разбавляли толуолом до объема 14.2 л и затем промывали 2Н водным раствором гидроксида натрия (3×5.3 л). Органическую фазу промывали 10% водным раствором хлорида натрия (7.1 л) и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество разделяли на две равные порции, которые очищали посредством колоночной хроматографии (12.0 кг силикагеля, элюент: дихлорметан/петролейный простой эфир 3:2, затем дихлорметан). Выход: 811 г (74% от теоретического выхода). Извлечение избытка 4-иод-6-метоксипиридин-3-ола: Объединенные основные водные фазы промывали толуолом (7.0 л). Водную фазу нейтрализовали посредством добавления концентрированного водного раствор гидрохлорида и осадок затем собирали посредством фильтрации при пониженном давлении. Фильтровальную лепешку промывали водой и затем сушили над пентоксидом фосфора при пониженном давлении. Неочищенное вещество далее очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: дихлорметан/ацетон 4:1) с получением чистого 4-иод-6-метоксипиридин-3-ола.

LC-MS (способ 4): R<sub>t</sub>=2.64 мин; MS (ESIpos): m/z=471 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=7.70 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 5H), 4.22 (dd, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.19 (dt, 1H), 3.14-3.04 (m, 2H).

Пример 3.6B.

(7R)-11-Хлор-2-метокси-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин (единственный стереоизомер)



Бис(пинаколато)диборон (4.6 г, 18.2 ммоль, 2.0 экв.), ацетат палладия(II) (0.20 г, 0.9 ммоль, 0.1 экв.), трициклогексилфосфин (0.38 г, 1.4 ммоль, 0.15 экв.) и ацетат калия (2.67 г, 27.2 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в раствор 5-[[2-(2-(бром-4-хлорбензил)-3,3,3-трифторпропил)окси]-4-иод-2-метоксипиридина (единственный стереоизомер) (5.0 г, 9.1 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл). Полученную смесь продували азотом в течение 5 мин и перемешивали при 80°C в течение 15 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли этилацетатом

и фильтровали через Celite®. Фильтрат промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 19:1). Выход: 0.86 г (28% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 7):  $R_t=1.79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=346$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=8.08 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.88-2.63 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H).

$^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=-70.92 (s, 3F).

Альтернативный путь синтеза.

Два эксперимента одного и того же масштаба проводили параллельно; очистку проводили с объединенными реакционными смесями.

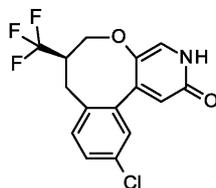
В атмосфере аргона, в круглодонную колбу объемом 10 л загружали пивалат калия (44.6 г, 318 ммоль, 1.5 экв.) в *N,N*-диметилацетамиде (600 мл) и затем колбу откачивали и снова заполняли аргоном три раза. Смесь нагревали до 150°C (температура масляной бани 180°C). Во вторую круглодонную колбу объемом 5 л загружали 5-[(2*R*)-2-(4-хлорбензил)-3,3,3-трифторпропокси]-4-иод-2-метоксипиридин (единственный стереоизомер) (100 г, 212 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (3.2 л) и колбу откачивали и снова обратно заполняли аргоном три раза. Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (24.5 г, 21.2 ммоль, 0.10 экв.) добавляли и затем смесь добавляли посредством насоса для добавления (скорость потока: 60 мл/мин) в предварительно нагретый пивалат калия в *N,N*-диметилацетамиде (в ходе добавления температуру всегда поддерживали выше 140°C). После добавления, реакционную смесь перемешивали в течение еще 3.5 ч при 150°C. Реакционную смесь разбавляли трет-бутилметиловым простым эфиром (20 л) и 10% водного раствора хлорида натрия (20 л) добавляли. После перемешивания, две фазы фильтровали через диатомовую землю. После разделения фаз, органическую фазу промывали 10% водным раствором хлорида натрия (12 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Объединенное неочищенное вещество двух партий растворяли в дихлорметане и очищали посредством колоночной хроматографии (8.0 кг силикагеля, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 19:1). Полученное вещество (65.5 г) растирали с метанолом (350 мл), твердое вещество фильтровали при пониженном давлении и промывали холодным метанолом (2 x 50 мл). Объединенные маточные растворы концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали с холодным метанолом (100 мл). Твердое вещество промывали холодным метанолом (2x20 мл) и сушили. Выход для двух объединенных партий: 41.6 г (29% от теоретического выхода). Объединенные маточные растворы концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали с холодным метанолом (100 мл). Твердое вещество промывали холодным метанолом (2x20 мл) и сушили в атмосфере воздуха. Выход для двух объединенных партий: 2.5 г (94% чистота, 2% от теоретического выхода). Объединенный общий выход для двух партий: 44.1 г (31% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 18):  $R_t=3.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=344$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=8.15 (s, 1H), 7.58-7.30 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.22-4.03/4.02-3.91 (2m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.25-3.15/3.11-2.82 (2m, 2H), 2.74-2.57/2.48-2.34 (2m, 1H, частично скрытый). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 3.6С.

(7*R*)-11-Хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3*H*-[3]бензоксоцино[2,1-*c*]пиридин-2(6*H*)-он (единственный стереоизомер)



Моногидрат 4-толуолсульфоновой кислоты (0.75 г, 3.9 ммоль, 1.8 экв.) и иодид лития (1.46 г, 10.9 ммоль, 5.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор (7*R*)-11-хлор-2-метокси-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-6*H*-[3]бензоксоцино[2,1-*c*]пиридина (единственный стереоизомер) (0.75 г, 2.2 ммоль) в 1-бутаноле (40 мл). После перемешивания при 85°C в течение 15 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и насыщенном водном растворе карбоната натрия и перемешивали в течение 10 мин. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат/метанол 5:19:1) с получением 0.44 г неочищенного продукта, который растирали с метанолом и перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали метанолом и сушили в атмосфере воздуха. Выход: 0.35 г (48% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 9):  $R_t=1.34$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=330$   $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=11.55 (s, 1H), 7.54-7.25 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 4.75-4.55 (m, 1H), 4.11-3.78 (m, 1H), 3.12-2.86 (m, 2H), 2.69-2.55 (m, 1H).

<sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=-69.67 (s, 3F).

Альтернативный путь синтеза.

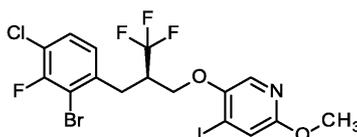
В атмосфере аргона, моногидрат 4-толуолсульфоновой кислоты (97.3 г, 511 ммоль, 1.85 экв.) и хлорид лития (58.6 г, 42.4 ммоль, 5.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-2-метокси-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-[3]бензоксоцино[2,1-c]пиридина (единственный стереоизомер) (95.0 г, 276 ммоль) в 2-пропанол (1.2 л). После перемешивания с возвратом флегмы в течение 16 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении до объема около 250 мл. Воду (2.0 л) добавляли в смесь, и полученный раствор экстрагировали этилацетатом (1.5 л и 500 мл). Осадок между двумя слоями отфильтровывали при пониженном давлении, промывали этилацетатом (200 мл) и сушили в атмосфере воздуха (выход: 53.2 г). После разделения фаз, объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении до остаточного объема около 100 мл. Осадок отфильтровывали при пониженном давлении, промывали этилацетатом и сушили в атмосфере воздуха (выход: 23.5 г). Объединенные фильтраты промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1.1 л), и осадок, образованный между двумя слоями, отфильтровывали при пониженном давлении, промывали этилацетатом и сушили в атмосфере воздуха (выход: 9.2 г). Объединенный выход: 85.9 г (94% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3): R<sub>t</sub>=2.54 мин; MS (ESIpos): m/z=330 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=11.46 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.50 (br d, 1H), 7.42-7.26 (m, 2H), 6.33 (br s, 1H), 4.64 (br d, 1H), 4.09-3.97/3.84 (m/br t, 1H), 3.26-3.14/3.08-2.89 (m, 2H), 2.81-2.69/2.58-2.51 (2m, 1H, частично скрытый). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 3.7A1.

5-[(2R)-2-[(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)метил]-3,3,3-трифторпропокси]-4-йод-2-метоксипиридин (единственный стереоизомер)

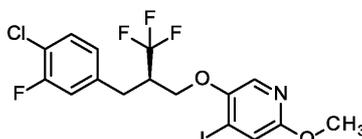


Общий способ 2 проводили четыре раза с (2R)-2-[(2-бром-4-хлор-3-фторфенил)метил]-3,3,3-трифторпропан-1-олом (единственный стереоизомер) (920 мг, 2.60 ммоль, 1.0 экв.), 4-йод-6-метоксипиридин-3-олом (850 мг, 3.39 ммоль, 1.3 экв.) и (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрилом (1.0 мл, 3.9 ммоль, 1.5 экв.) в толуоле (15 мл) при 120°C, включая следующие вариации методики: Неочищенные смеси четырех реакций объединяли, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 100:0 - 75:25). Выход: 2.71 г (46% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 5): R<sub>t</sub>=1.78 мин; MS (ESIpos): m/z=569 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 3.7A2.

5-[(2R)-2-(4-Хлор-3-фторбензил)-3,3,3-трифторпропокси]-4-йод-2-метоксипиридин (единственный стереоизомер)

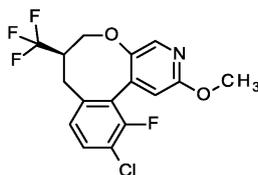


Общий способ 2 проводили шесть раз при 120°C в течение 3.0 ч: один раз с (2R)-2-[(2-бром-4-хлор-3-фторфенил)метил]-3,3,3-трифторпропан-1-олом (единственный стереоизомер) (50 мг, 189 мкмоль, 1.0 экв.), 4-йод-6-метоксипиридин-3-олом (77 мг, 92% чистота, 283 мкмоль, 1.5 экв.) и (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрилом (74 мкл, 283 мкмоль, 1.5 экв.) в толуоле (2.5 мл), четыре раза с (2R)-2-[(2-бром-4-хлор-3-фторфенил)метил]-3,3,3-трифторпропан-1-олом (единственный стереоизомер) (360 мг, 1.36 ммоль, 1.0 экв.), 4-йод-6-метоксипиридин-3-олом (408 мг, 92% чистота, 1.50 ммоль, 1.1 экв.) и (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрилом (530 мкл, 2.0 ммоль, 1.5 экв.) в толуоле (17 мл) и один раз с (2R)-2-[(2-бром-4-хлор-3-фторфенил)метил]-3,3,3-трифторпропан-1-олом (единственный стереоизомер) (360 мг, 1.36 ммоль, 1.0 экв.), 4-йод-6-метоксипиридин-3-олом (376 мг, 1.49 ммоль, 1.5 экв.) и (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрилом (530 мкл, 2.0 ммоль, 1.5 экв.) в толуоле (17 мл), включая следующие вариации методики: Неочищенные смеси шести реакций объединяли, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 100:0 - 80:20). Выход: 1.35 г (40% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=490$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.7В.

(7R)-11-Хлор-12-фтор-2-метокси-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин (единственный стереоизомер)



Общий способ 3а проводили с 5-[(2R)-2-[(2-бром-4-хлор-3-фторфенил)метил]-3,3,3-трифторпропокси]-4-йод-2-метоксипиридином (единственный стереоизомер) (2.71 г, 4.77 ммоль, 1.0 экв.), бис(пинаколато)дихлорбораном (1.94 г, 7.63 ммоль, 1.6 экв.), ацетатом палладия(II) (107 мг, 477 мкмоль, 0.1 экв.), ацетатом калия (1.40 г, 14.3 ммоль, 3.0 экв.) в N,N-диметилформамиде (70 мл), включая следующие вариации методики: После перемешивания реакционной смеси при 80°C в течение 3 дней, воду добавляли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 95:0 - 20:80). Выход: 342 мг (99% чистота, 20% от теоретического выхода) и 1.33 г (64% чистота, 49% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 15):  $R_t=2.03$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=362$   $[M+H]^+$ .

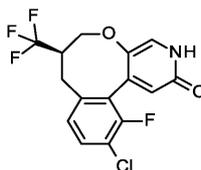
Альтернативный путь синтеза.

5-[(2R)-2-(4-Хлор-3-фторбензил)-3,3,3-трифторпропокси]-4-йод-2-метоксипиридин (единственный стереоизомер) (1.25 г, 2.50 ммоль, 1.0 экв.) и пивалат калия (1.40 г, 10.0 ммоль, 4.0 экв.) растворяли в N,N-диметилацетамиде (100 мл) и аргон продували через смесь в течение 10 мин. Затем, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (289 мг, 250 мкмоль, 0.1 экв.) добавляли и смесь перемешивали при 150°C в течение 2.5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 95:5 - 60:40). Выход: 420 мг (43% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 5):  $R_t=1.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=362$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.7С.

(7R)-11-Хлор-12-фтор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-он (единственный стереоизомер)

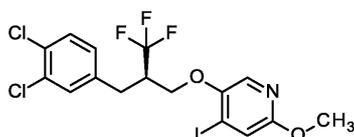


Общий способ 4 проводили с (7R)-11-хлор-12-фтор-2-метокси-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридином (единственный стереоизомер) (1.62 г, 71% чистота, 3.18 ммоль) и иодидом натрия (954 мг, 6.37 ммоль, 2.0 экв.) в уксусной кислоте (70 мл) при 100°C всю ночь, включая следующие вариации методики: Дополнительные количества иодида натрия (954 мг, 6.37 ммоль, 2.0 экв.) добавляли в реакционную смесь и перемешивание продолжали при 100°C в течение 4 ч. Неочищенную смесь очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол 98:2 - 80:20), с последующей дополнительной очисткой посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол 98:2 - 80:20). Выход: 1.11 г (76% чистота, 76% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 5):  $R_t=1.15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=348$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.8А.

5-[(2R)-2-(3,4-дихлорбензил)-3,3,3-трифторпропокси]-4-йод-2-метоксипиридин (единственный стереоизомер)



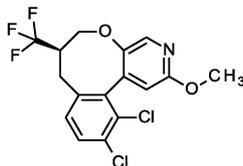
Общий способ 2 проводили четыре раза при 120°C в течение 6.0 ч с (2R)-2-(3,4-дихлорбензил)-3,3,3-трифторпропан-1-олом (единственный стереоизомер) (420 мг, 62% чистота, 954 мкмоль, 1.0 экв.), 4-йод-6-метоксипиридин-3-олом (390 мг, 92% чистота, 1.43 ммоль, 1.5 экв.) и (трибутил-фосфоранилиден)-

ацетонитрилом (500 мкл, 1.9 ммоль, 2.0 экв.) в толуоле (10 мл), включая следующие вариации методики: Неочищенные смеси четырех реакций объединяли, концентрировали при пониженном давлении и очищали дважды посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент для первой колонки: циклогексан/этилацетат 100:0 - 85:15, элюент для второй колонки: чистый дихлорметан). Выход: 0.48 г (25% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=506$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.8В.

(7R)-11,12-Дихлор-2-метокси-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин (единственный стереоизомер)

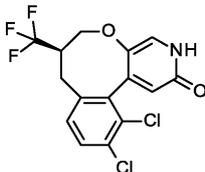


5-[(2R)-2-(3,4-Дихлорбензил)-3,3,3-трифторпропокси]-4-йод-2-метоксипиридин (единственный стереоизомер) (378 мг, 747 мкмоль, 1.0 экв.) и пивалат калия (1.05 г, 7.47 ммоль, 10.0 экв.) растворяли в N,N-диметилацетамиде (25 мл) и аргон продували через смесь в течение 10 мин. Затем, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (86.3 мг, 74.7 мкмоль, 0.1 экв.) добавляли и смесь перемешивали при 120°C всю ночь. Смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 95:5 - 60:40). Выход: 420 мг (47% чистота, 16% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=4.22$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=378$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.8С.

(7R)-11,12-Дихлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-он (единственный стереоизомер)



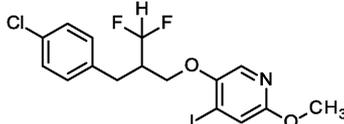
Общий способ 4 проводили с (7R)-11,12-дихлор-2-метокси-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридином (единственный стереоизомер) (95.0 мг, 47% чистота, 118 мкмоль, 1.0 экв.) и иодидом натрия (88.5 мг, 590 мкмоль, 5.0 экв.) в уксусной кислоте (4.0 мл) при 100°C в течение 2.0 ч, включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 21.0 мг (49% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=2.73$ ; MS (ESIpos):  $m/z=364$   $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=7.75-7.69 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.62 (dd, 1H), 3.82 (t, 1H), 3.07 (d, 2H), 3.02-2.86 (m, 1H).

Пример 3.9А.

5-[2-(4-Хлорбензил)-3,3-дифторпропокси]-4-йод-2-метоксипиридин (рацемат)

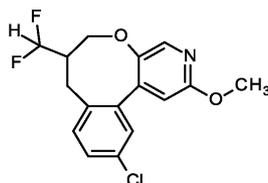


В атмосфере аргона, смесь 2-(4-хлорбензил)-3,3-дифторпропан-1-ола (рацемат) (3.50 г, 15.9 ммоль) и 4-йод-6-метоксипиридин-3-ола (3.98 г, 15.9 ммоль, 1.0 экв.) в толуоле (50 мл) обрабатывали (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрилом (1.50 г, 23.8 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч с возвратом флегмы, охлаждали до комнатной температуры и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат 100:0 - 95:5 - 9:1). Выход: 6.74 г (94% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=4.48$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=454$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.9В.

11-Хлор-7-(дифторметил)-2-метокси-7,8-дигидро-6Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин (рацемат)



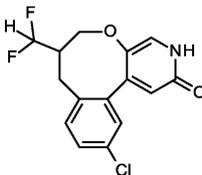
В атмосфере аргона, в круглодонную колбу загружали пивалат цезия (3.48 г, 14.9 ммоль, 1.5 экв.) в N,N-диметилацетамиде (150 мл) и затем колбу замораживали, вакуумировали и трижды наполняли аргоном. Смесь затем нагревали до 150°C. Во вторую круглодонную колбу загружали 5-[2-(4-хлорбензил)-3,3-дифторпропокси]-4-иод-2-метоксипиридин (рацемат) (4.5 г, 9.91 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (30 мл) и колбу замораживали, вакуумировали и трижды обратно наполняли аргоном.

Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (1.15 г, 0.99 ммоль, 0.10 экв.) добавляли и смесь добавляли посредством насоса в предварительно нагретый раствор пивалата калия при 150°C в течение 1.0 ч. После добавления, реакционную смесь перемешивали в течение еще 5.5 ч при 150°C. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали трет-бутилметиловым простым эфиром. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/толуол 100:0 - 3:1 - 1:1 - 1:3 - 0:100). Выход: 600 мг (17% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=326$   $[M+H]^+$ .

Пример 3.9C.

11-Хлор-7-(дифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-c]пиридин-2(6H)-он (рацемат)

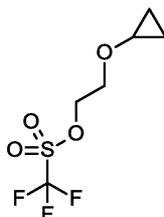


В атмосфере аргона, моногидрат 4-толуолсульфоновой кислоты (596 мг, 3.13 ммоль, 1.85 экв.) и хлорид лития (359 мг, 8.47 ммоль, 5.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор 11-хлор-7-(дифторметил)-2-метокси-7,8-дигидро-6H-[3]бензоксоцино[2,1-c]пиридина (рацемат) (600 мг, 1.69 ммоль) в 2-пропаноле (7.1 мл). После перемешивания с возвратом флегмы в течение 16 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили. Выход: 515 мг (98% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=2.26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=312$   $[M+H]^+$ .

Пример 4.1A.

2-(Циклопропилокси)этил трифторметансульфонат

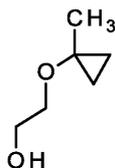


2,6-Диметилпиридин (171 мкл, 1.47 ммоль, 1.5 экв.) и трифторметансульфоновой кислоты ангидрид (249 мкл, 1.47 ммоль, 1.5 экв.) добавляли по каплям в атмосфере аргона при 0°C в раствор 2-(циклопропилокси)этан-1-ола (100 мг, 0.98 ммоль) в дихлорметане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин, разбавляли трет-бутил-метиловым простым эфиром и экстрагировали смесью (3:1) насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной соляной кислоты (1N). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли без дальнейшей очистки. Выход: 262 мг.

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=4.44-4.37 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 1H), 0.55-0.45 (m, 4H).

Пример 4.2A.

2-[(1-Метилциклопропил)окси]этан-1-ол

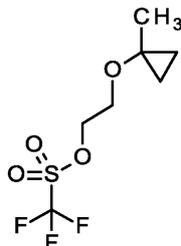


Магниевые стружки (474 мг, 19.5 ммоль, 6.5 экв.) помещали в круглодонную колбу и нагревали, с последующим добавлением диэтилового простого эфира (5 мл) и некоторого количества иода. Раствор 1,2-дибромэтана (1.1 мл, 13 ммоль) в диэтиловом простом эфире (5 мл) добавляли по каплям с возвратом флегмы. После перемешивания в течение еще 5 мин, раствор 2-(2-бромэтил)-2-метил-1,3-диоксолана (585 мг, 3.00 ммоль) в диэтиловом простом эфире (5 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали с возвратом флегмы всю ночь, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли диэтиловым простым эфиром, гасили осторожно насыщенным водным раствором хлорида аммония и разбавляли этилацетатом и водой. После разделения фаз, водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли без дальнейшей очистки. Выход: 211 мг (61% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=3.70-3.63 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 0.81-0.75 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H).

Пример 4.2В.

2-[(1-Метилциклопропил)окси]этил трифторметансульфонат

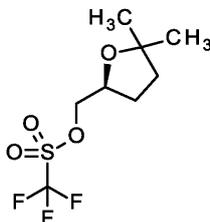


2,6-Диметилпиридин (317 мкл, 2.73 ммоль, 1.5 экв.) и трифторметансульфоновой кислоты ангидрид (461 мкл, 2.73 ммоль, 1.5 экв.) добавляли по каплям в атмосфере аргона при  $0^\circ\text{C}$  в раствор 2-[(1-метилциклопропил)окси]этан-1-ола (211 мг, 1.82 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1.5 ч, разбавляли трет-бутил-метиловым простым эфиром и экстрагировали смесью (3:1) насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной соляной кислоты (1Н). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли без дальнейшей очистки. Выход: 509 мг.

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=4.58-4.53 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 0.84-0.78 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H).

Пример 4.3А.

[(2S)-5,5-Диметилксолан-2-ил]метил трифторметансульфонат (единственный стереоизомер)

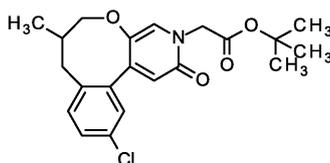


2,6-Диметилпиридин (161 мкл, 1.38 ммоль, 1.5 экв.) и трифторметансульфоновой кислоты ангидрид (234 мкл, 1.38 ммоль, 1.5 экв.) добавляли по каплям в атмосфере аргона при  $0^\circ\text{C}$  в раствор [(2S)-5,5-диметилксолан-2-ил]метанола (единственный стереоизомер) (120 мг, 0.92 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 45 мин, разбавляли трет-бутил-метиловым простым эфиром и экстрагировали смесью (3:1) насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной соляной кислоты (1Н). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли без дальнейшей очистки. Выход: 265 мг.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=4.53-4.46 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

Пример 5.1А.

трет-Бутил (11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)ацетат (рацемат)

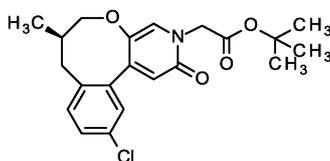


Карбонат калия (226 мг, 1.63 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в раствор 11-хлор-7-метил-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-она (рацемат) (300 мг, 1.09 ммоль) и трет-бутилбромацетата (193 мкл, 255 мг, 1.31 ммоль, 1.2 экв.) в N,N-диметилформамиде (3.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C всю ночь и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: 0-95% этилацетат/циклогексан). Выход: 281 мг (66% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=390$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.1В.

трет-Бутил[(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]ацетат (единственный стереоизомер)



Разделение энантиомеров 830 мг трет-бутил (11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)ацетата (рацемат), пример 5.1А, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 5.1В) (хиральная SFC:  $R_t=0.74$  мин, >99% ee): 414 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная SFC:  $R_t=1.39$  мин, >99% ee): 413 мг.

Способ разделения: SFC: колонка: Daicel Chiralpak AS-H 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 65% диоксид углерода/35% метанол; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

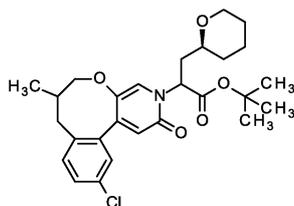
Способ анализа: SFC: колонка: Daicel Chiralpak AS 5 мкм, 100 мм×4.6 мм; элюент: 70% диоксид углерода/30% метанол; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=390$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=7.74 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.89 (d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 5.2А.

трет-Бутил 2-(11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноат (смесь стереоизомеров)

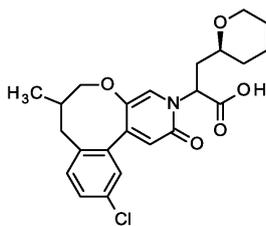


Раствор бис(триметилсилил)амида натрия (0.8 мл, 1 М в тетрагидрофуране, 0.8 ммоль, 1.25 экв.) добавляли в атмосфере аргона при -78°C по каплям в раствор трет-бутил (11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)ацетата (рацемат) (250 мг, 0.641 ммоль) в тетрагидрофуране (9.3 мл). После перемешивания при -78°C в течение 20 мин, (2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил трифторметансульфонат (единственный стереоизомер) (205 мг, 0.802 ммоль, 1.25 экв.) (полученный согласно WO 2017/005725, пример 3.3D) добавляли. Полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Ледяную уксусную кислоту (55 мкл, 58 мг, 0.96 ммоль, 1.5 экв.) добавляли, и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: 10-90% ацетонитрил/вода с 0.05% муравьиной кислоты). Выход: 144 мг (46% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.27$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=488$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.2В.

2-(11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропановая кислота (смесь стереоизомеров)

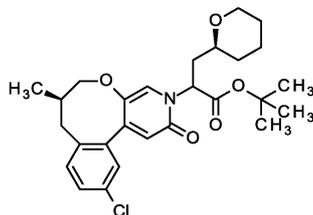


Трифторуксусную кислоту (3.1 мл) добавляли при комнатной температуре в раствор трет-бутил 2-(11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноата (смесь стереоизомеров) (140 мг, 0.287 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ацетонитрила и воды и лиофилизировали. Неочищенный продукт применяли без дальнейшей очистки. Выход: 152 мг.

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=432$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.3А.

трет-Бутил 2-[(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноат (смесь двух диастереомеров)

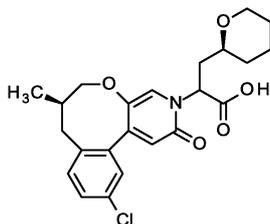


Раствор бис(триметилсилил)амида натрия (0.51 мл, 1М в тетрагидрофуране, 0.51 ммоль, 1.25 экв.) добавляли по каплям в атмосфере аргона при  $-78^{\circ}\text{C}$  в раствор трет-бутил [(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]ацетата (единственный стереоизомер) (158 мг, 0.406 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл). После перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин, раствор (2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил трифторметансульфоната (единственный стереоизомер) (130 мг, 0.508 ммоль, 1.25 экв.) (получен согласно WO 2017/005725, пример 3.3D) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли. Полученную реакцию смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Ледяную уксусную кислоту (35 мкл, 37 мг, 0.61 ммоль, 1.5 экв.) добавляли и реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: 0-100% этилацетат/циклогексан). Выход: 112 мг (87% чистота, 49% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.47$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=488$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.3В.

2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропановая кислота (смесь двух диастереомеров)



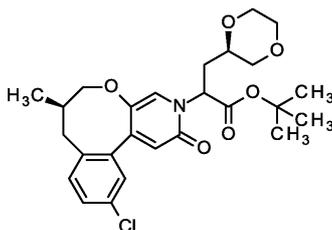
Гидроксид лития (109 мг, 4.58 ммоль, 23 экв.) добавляли в раствор трет-бутил 2-[(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноата (смесь двух диастереомеров) (111 мг, 87% чистота, 0.197 ммоль) в тетрагидрофуране (4.6 мл) и воде (2.3 мл). Полученную реакцию смесь встряхивали при  $40^{\circ}\text{C}$  в течение 22 ч, затем подкисляли водным раствором соляной кислоты (1Н) и разбавляли этилацетатом. После разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли без дальнейшей очистки. Выход: 22 мг (85% чистота, 22% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.86/1.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=432$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.4А.

трет-Бутил 2-[(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-

ил]-3-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]пропаноат (смесь двух диастереомеров)

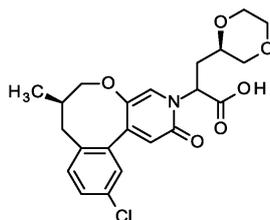


Раствор бис(триметилсилил)амида натрия (0.80 мл, 1М в тетрагидрофуране, 0.80 ммоль, 1.25 экв.) добавляли по каплям в атмосфере аргона при  $-78^{\circ}\text{C}$  в раствор трет-бутил [(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]ацетата (единственный стереоизомер) (250 мг, 0.641 ммоль) в тетрагидрофуране (18 мл). После перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин, раствор (2S)-1,4-диоксан-2-илметилтрифторметансульфоната (единственный стереоизомер) (201 мг, 0.802 ммоль, 1.25 экв.) (получен согласно WO 2017/005725, пример 3.5А) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли. Полученную реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Ледяную уксусную кислоту (55 мкл, 58 мг, 0.96 ммоль, 1.5 экв.) добавляли и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: 0-100% этилацетат/циклогексан). Выход: 150 мг (47% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=490$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 5.4В.

2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]пропановая кислота (смесь двух диастереомеров)

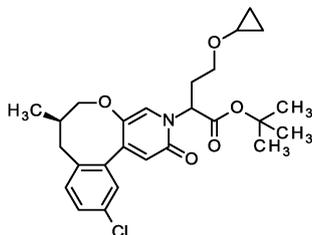


Гидроксид лития (147 мг, 6.12 ммоль, 20 экв.) добавляли в раствор трет-бутил 2-[(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]пропаноата (смесь двух диастереомеров) (150 мг, 0.306 ммоль) в тетрагидрофуране (6.2 мл) и воде (3.1 мл). Полученную реакционную смесь встряхивали при  $40^{\circ}\text{C}$  всю ночь, затем подкисляли водным раствором соляной кислоты (1Н) и разбавляли этилацетатом. После разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт сушили в вакууме и применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 105 мг (78% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=434$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 5.5А.

трет-Бутил 2-[(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклопропилокси)бутаноат (смесь двух диастереомеров)



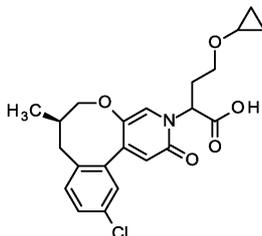
Раствор бис(триметилсилил)амида лития (0.31 мл, 1М в тетрагидрофуране, 0.31 ммоль, 1.2 экв.) добавляли в атмосфере аргона при  $-78^{\circ}\text{C}$  в раствор трет-бутил [(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]ацетата (единственный стереоизомер) (101 мг, 0.26 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). После перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин, 2-(циклопропилокси)этил трифторметансульфонат (91 мг, 0.39 ммоль, 1.5 экв.) добавляли по каплям. Полученную реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин и затем позволяли нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой. После добавления этилацетата и разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 12 мг (10% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.41$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=474$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.5B.

2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклопропилокси)бутановая кислота (смесь двух диастереомеров)

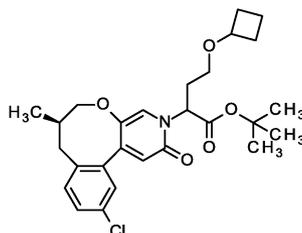


Гидроксид лития (3 мг, 0.12 ммоль, 4.5 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор трет-бутил 2-[(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклопропилокси)бутаноата (смесь двух диастереомеров) (12 мг, 0.03 ммоль) в смеси тетрагидрофурана и воды (3:1, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и затем подкисляли водным раствором соляной кислоты (1Н). После добавления этилацетата и разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли без дальнейшей очистки. Выход: 9 мг (82% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=418$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.6A.

трет-Бутил 2-[(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклобутилокси)бутаноат (смесь двух диастереомеров)

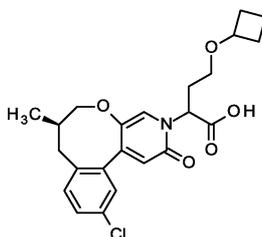


Раствор бис(триметилсилил)амида лития (0.31 мл, 1М в тетрагидрофуране, 0.31 ммоль, 1.2 экв.) добавляли в атмосфере аргона при  $-78^{\circ}\text{C}$  в раствор трет-бутил [(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]ацетата (единственный стереоизомер) (101 мг, 0.26 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). После перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин, 2-(циклобутилокси)этилтрифторметансульфонат (124 мг, 78% принятая чистота неочищенного продукта, 0.39 ммоль, 1.5 экв.) (получен согласно WO 2016/146606, пример 2.2A) добавляли по каплям. Полученную реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин, затем позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой. После добавления этилацетата и разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 80 мг (63% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=4.46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=488$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.6B.

2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклобутилокси)бутановая кислота (смесь двух диастереомеров)

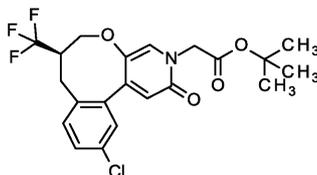


Трифторуксусную кислоту (341 мкл, 4.43 ммоль, 20 экв.) добавляли при 0°C в раствор трет-бутил 2-[(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклобутилокси)-бутаноата (смесь двух диастереомеров) (108 мг, 0.22 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3.5 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане и концентрировали при пониженном давлении. Выход: 106 мг (83% чистота, 92% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=432$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.7A.

трет-Бутил [(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]ацетат (единственный стереоизомер)

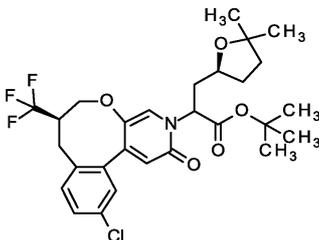


Карбонат калия (365 мг, 2.64 ммоль, 1.5 экв.) и трет-бутил бромид ацетат (318 мкл, 420 мг, 2.11 ммоль, 1.2 экв.) добавляли в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (580 мг, 1.76 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 50 мин, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 635 мг (81% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=444$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.8A.

трет-Бутил 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2S)-5,5-диметилзоксолан-2-ил]пропаноат (смесь двух диастереомеров)



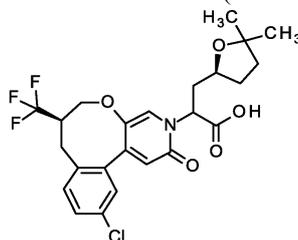
Раствор бис(триметилсиллил)амида лития (0.27 мл, 1M в тетрагидрофуране, 0.27 ммоль, 1.2 экв.) добавляли в атмосфере аргона при -78°C в раствор трет-бутил [(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]ацетата (единственный стереоизомер) (100 мг, 0.23 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). После перемешивания при -78°C в течение 15 мин, [(2S)-5,5-диметилзоксолан-2-ил]метил трифторметансульфонат (единственный стереоизомер) (100 мг, 0.36 ммоль, 1.6 экв.) добавляли по каплям.

Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин, затем позволяли нагреться до 0°C и перемешивали при 0°C в течение еще 80 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. После добавления этилацетата и разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 65 мг (52% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.55/2.58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=556$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.8B.

2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2S)-5,5-диметилзоксолан-2-ил]пропановой кислоты (смесь двух диастереомеров)

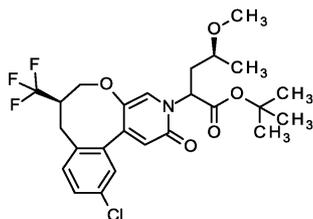


Гидроксид лития (10 мг, 0.42 ммоль, 2.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор трет-бутил 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2S)-5,5-диметилноксолан-2-ил]пропаноата (смесь двух диастереомеров) (117 мг, 0.21 ммоль) в смеси тетрагидрофурана и воды (3:1, 4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и затем подкисляли водным раствором соляной кислоты (1Н). После удаления всех летучих соединений при пониженном давлении, остаток разбавляли водой. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Выход: 98 мг (87% чистота, 81% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.56/3.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=500$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 5.9А.

трет-Бутил (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеро-пентонат (смесь двух диастереомеров)



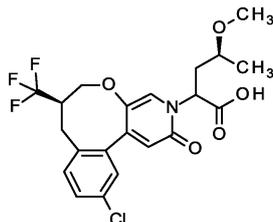
Раствор бис(триметилсил)амида лития (0.46 мл, 1М в тетрагидрофуране, 0.46 ммоль, 1.2 экв.) добавляли в атмосфере аргона при -78°C в раствор трет-бутил [(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]ацетата (единственный стереоизомер) (170 мг, 0.38 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После перемешивания при -78°C в течение 15 мин, (2S)-2-метоксипропил трифторметансульфонат (единственный стереоизомер) (128 мг, 0.58 ммоль, 1.5 экв.) (полученный согласно WO 2014/154794, пример 28.1А) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, затем позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония.

После добавления этилацетата и разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 235 мг.

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.36$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=516$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 5.9В.

(2ξ)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеро-пентоновой кислоты (смесь двух диастереомеров)

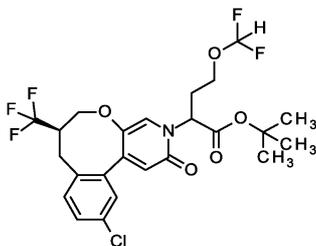


Трифторуксусную кислоту (0.60 мл, 7.74 ммоль, 20.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор трет-бутил (2S)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеро-пентоната (смесь двух диастереомеров) (235 мг, 85% принятая чистота неочищенного продукта, 0.39 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4.5 ч, концентрировали при пониженном давлении и совместно выпаривали два раза дихлорметаном. Неочищенный продукт применяли без дальнейшей очистки. Выход: 255 мг (86% чистота).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.82/1.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=460$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 5.10А.

трет-Бутил 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)бутаноат (смесь двух диастереомеров)

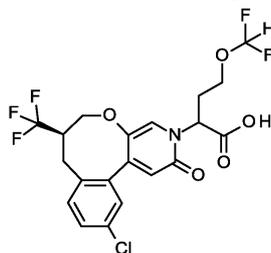


1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (149 мкл, 1.19 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (132 мг, 0.40 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (4:1, 1.75 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением трет-бутил 2-бром-4-(дифторметокси)бутаноата (рацемат) (157 мг, 80% чистота, 0.44 ммоль, 1.1 экв.) и еще 2-пропанола/ацетона (4.1, 1.75 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, объединяли с предшествующей аналогичным образом проведенной тестовой партией с применением (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (28 мг, 0.09 ммоль) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 188 мг (73% от теоретического выхода для обеих партий реакции).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=538$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.10B.

2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)бутановая кислота (смесь двух диастереомеров)

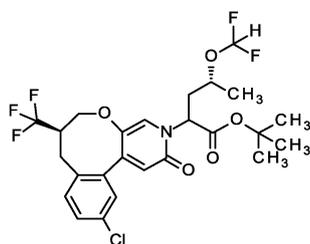


Гидроксид лития (17 мг, 0.70 ммоль, 2.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор трет-бутил 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)бутаноата (смесь двух диастереомеров) (188 мг, 0.35 ммоль) в смеси тетрагидрофурана и воды (3:1, 7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и затем подкисляли водным раствором соляной кислоты (1N). После удаления всех летучих соединений при пониженном давлении, остаток разбавляли водой. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Выход: 140 мг (83% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=0.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=482$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.11A.

трет-Бутил (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-O-(дифторметил)-D-глицеропентонат (смесь двух диастереомеров)

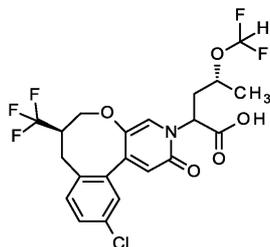


1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (205 мкл, 1.63 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (181 мг, 0.55 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (4:1, 2.5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением трет-бутил (4R)-2-бром-4-(дифторметокси)-пентаноата (смесь двух диастереомеров) (182 мг, 0.60 ммоль, 1.1 экв.) и еще 2-пропанола/ацетона (4:1, 2.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 224 мг (75% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=552$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.11В.

(2ξ)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-(дифторметил)-D-глицеропентоновой кислоты (смесь двух диастереомеров)

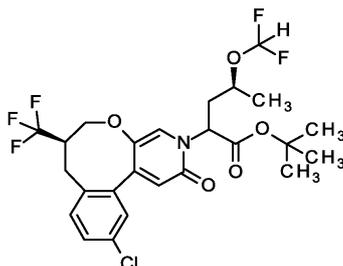


Гидроксид лития (19 мг, 0.80 ммоль, 2.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор трет-бутил (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-(дифторметил)-D-глицеро-пентоната (смесь двух диастереомеров) (220 мг, 0.40 ммоль) в смеси тетрагидрофурана и воды (3:1, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и затем подкисляли водным раствором соляной кислоты (1Н). После удаления всех летучих соединений при пониженном давлении, остаток разбавляли водой. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Выход: 176 мг (89% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=496$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.12А.

трет-Бутил (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-(дифторметил)-L-глицеропентонат (смесь двух диастереомеров)

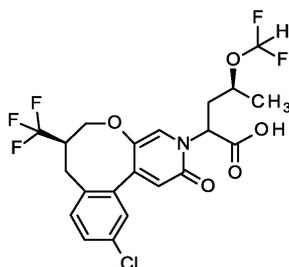


1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (151 мкл, 1.20 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-она (единственный стереоизомер) (133 мг, 0.40 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (4:1, 2.5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением трет-бутил (4S)-2-бром-4-(дифторметокси)-пентаноата (смесь двух диастереомеров) (138 мг, 0.44 ммоль, 1.1 экв.) и еще 2-пропанола/ацетона (4:1, 2.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 128 мг (58% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=552$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.12В.

(2ξ)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-(дифторметил)-L-глицеропентоновая кислота (смесь двух диастереомеров)



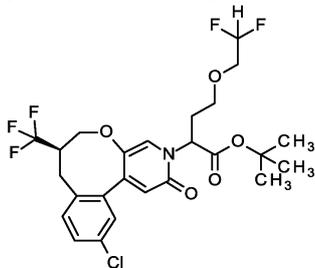
Гидроксид лития (11 мг, 0.46 ммоль, 2.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор трет-бутил (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-

с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-(дифторметил)-L-глицеро-пентоната (смесь двух диастереомеров) (128 мг, 0.23 ммоль) в смеси тетрагидрофурана и воды (3:1, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и затем подкисляли водным раствором соляной кислоты (1Н). После удаления всех летучих соединений при пониженном давлении, остаток разбавляли водой. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Выход: 93 мг (89% чистота, 72% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=496$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 5.13А.

трет-Бутил 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(2,2-дифторэтокси)бутаноат (смесь двух диастереомеров)

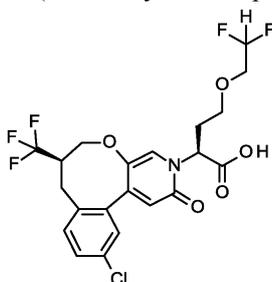


Раствор бис(триметилсилил)амид лития (0.41 мл, 1М в тетрагидрофуране, 0.41 ммоль, 1.2 экв.) добавляли в атмосфере аргона при -78°C в раствор трет-бутил [(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]ацетата (единственный стереоизомер) (150 мг, 0.34 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После перемешивания при -78°C в течение 15 мин, 2-(2,2-дифторэтокси)этил трифторметансульфонат (131 мг, 0.51 ммоль, 1.5 экв.) (полученный согласно WO 2016/046164, пример 24.1А) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и затем позволяли нагреться до 0°C. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. После добавления этилацетата и разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 126 мг (66% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=552$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 5.13В.

2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(2,2-дифторэтокси)бутановая кислота (смесь двух диастереомеров)

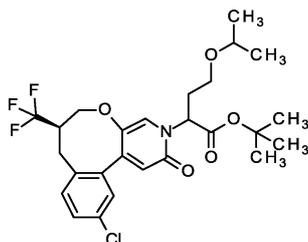


Гидроксид лития (11 мг, 0.44 ммоль, 2.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор трет-бутил 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(2,2-дифторэтокси)бутаноата (смесь двух диастереомеров) (125 мг, 0.22 ммоль) в смеси тетрагидрофурана и воды (3:1, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем подкисляли водным раствором соляной кислоты (1Н) и разбавляли водой. После удаления всех летучих соединений при пониженном давлении, образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Выход: 85 мг (78% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=496$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 5.14А.

трет-Бутил 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(пропан-2-ил)окси]бутаноат (смесь двух диастереомеров)

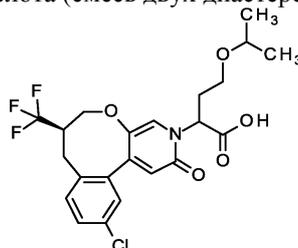


Раствор бис(триметилсилил)амида лития (0.46 мл, 1М в тетрагидрофуране, 0.46 ммоль, 1.2 экв.) добавляли в атмосфере аргона при  $-78^{\circ}\text{C}$  в раствор трет-бутил [(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]ацетата (единственный стереоизомер) (170 мг, 0.38 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин, 2-[(пропан-2-ил)окси]этил трифторметансульфонат (136 мг, 0.58 ммоль, 1.5 экв.) (полученный согласно WO 2016/146606, пример 2.1А) добавляли по каплям. Полученную реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин, затем позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. После добавления этилацетата и разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 260 мг.

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.29$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=530$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.14В.

2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(пропан-2-ил)окси]бутановая кислота (смесь двух диастереомеров)

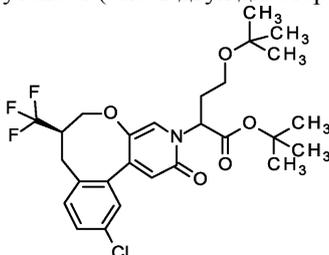


Гидроксид лития (19 мг, 0.79 ммоль, 2.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор трет-бутил 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(пропан-2-ил)окси]бутаноата (смесь двух диастереомеров) (260 мг, 80% принятая чистота неочищенного продукта, 0.39 ммоль) в смеси тетрагидрофурана и воды (3:1, 8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем подкисляли водным раствором соляной кислоты (1Н) и разбавляли водой. После удаления всех летучих соединений при пониженном давлении, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли без дальнейшей очистки. Выход: 166 мг (92% чистота, 82% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=474$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.15А.

трет-Бутил 4-трет-бутоксид-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]бутаноат (смесь двух диастереомеров)



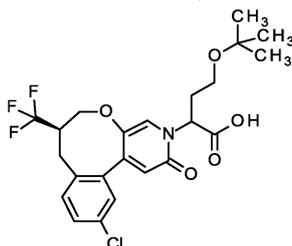
Раствор бис(триметилсилил)амида лития (0.41 мл, 1М в тетрагидрофуране, 0.41 ммоль, 1.2 экв.) добавляли в атмосфере аргона при  $-78^{\circ}\text{C}$  в раствор трет-бутил [(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]ацетата (единственный стереоизомер) (150 мг, 0.34 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин, 2-трет-бутоксидэтил трифторметансульфонат (190 мг, 80% принятая чистота неочищенного продукта, 0.61 ммоль, 1.8 экв.) (полученный согласно WO 2016/146606, пример 2.3А) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин, затем позволяли нагреться до комнатной темпера-

туры и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. После добавления этилацетата и разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане и фильтровали. Фильтрат очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент циклогексан/этилацетат), осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода), и обе партии объединяли. Выход: 81 мг (44% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=544$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.15B.

4-трет-Бутокси-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]бутановая кислота (смесь двух диастереомеров)

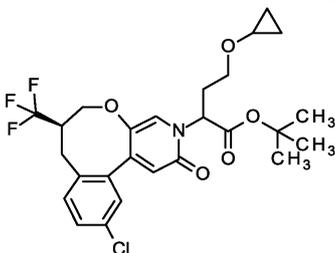


Гидроксид лития (7 мг, 0.29 ммоль, 2.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор трет-бутил 4-трет-бутокси-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]бутаноата (смесь двух диастереомеров) (80 мг, 0.15 ммоль) в смеси тетрагидрофурана и воды (3:1, 4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем подкисляли водным раствором соляной кислоты (1N) и разбавляли водой. После удаления всех летучих соединений при пониженном давлении, водную фазу охлаждали на ледяной бане. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Выход: 182 мг (72% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=488$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.16A.

трет-Бутил 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклопропилокси)бутаноат (смесь двух диастереомеров)

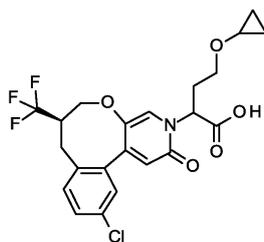


Раствор бис(триметилсил)амида лития (0.41 мл, 1M в тетрагидрофуране, 0.41 ммоль, 1.2 экв.) добавляли в атмосфере аргона при  $-78^{\circ}\text{C}$  в раствор трет-бутил [(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]ацетата (единственный стереоизомер) (150 мг, 0.34 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин, 2-(циклопропилокси)этил трифторметансульфонат (127 мг, 0.54 ммоль, 1.6 экв.) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин и затем позволяли нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. После добавления этилацетата и разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: 94 мг (53% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=4.34$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=528$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.16B.

2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклопропилокси)бутановая кислота (смесь двух диастереомеров)

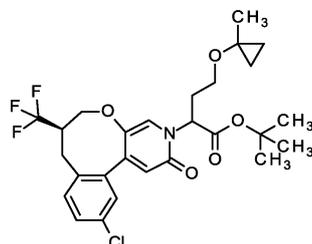


Гидроксид лития (9 мг, 0.36 ммоль, 2.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор трет-бутил 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклопропилокси)бутаноата (смесь двух диастереомеров) (94 мг, 0.18 ммоль) в смеси тетрагидрофурана и воды (3:1, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, затем подкисляли водным раствором соляной кислоты (1Н) и разбавляли водой. После удаления всех летучих соединений при пониженном давлении, образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Выход: 66 мг (79% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=472$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 5.17А.

трет-Бутил 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(1-метилциклопропил)окси]бутаноат (смесь двух диастереомеров)

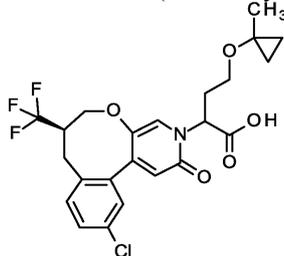


Раствор бис(триметилсилил)амида лития (0.84 мл, 1М в тетрагидрофуране, 0.84 ммоль, 1.2 экв.) добавляли в атмосфере аргона при -78°C в раствор трет-бутил [(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]ацетата (единственный стереоизомер) (310 мг, 0.70 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). После перемешивания при -78°C в течение 15 мин, 2-[(1-метилциклопропил)окси]этил трифторметансульфонат (260 мг, 1.05 ммоль, 1.5 экв.) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, затем позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. После добавления этилацетата и разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток объединяли с неочищенным продуктом предшествующего аналогичным образом проведенного теста с применением 30 мг (0.07 ммоль) трет-бутил [(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]ацетата (единственный стереоизомер) и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент циклогексан / этилацетат). Выход: 260 мг (67% от теоретического выхода за обе партии).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.51$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=542$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 5.17В.

2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(1-метилциклопропил)окси]бутановая кислота (смесь двух диастереомеров)



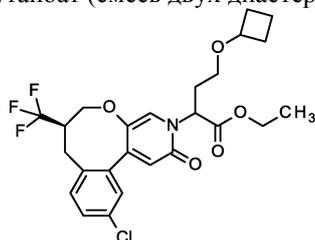
Гидроксид лития (23 мг, 0.94 ммоль, 2.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор трет-бутил 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(1-метилциклопропил)окси]бутаноата (смесь двух диастереомеров) (260 мг, 0.47 ммоль) в смеси тетрагидрофурана и воды (3:1, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 26 ч, затем подкисляли водным раствором соляной кислоты (1Н) и разбавляли водой. После удаления всех летучих соединений при пониженном давлении, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли

без дальнейшей очистки. Выход: 182 мг (93% чистота, 74% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=486$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.18А.

Этил 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклобутилокси)бутаноат (смесь двух диастереомеров)

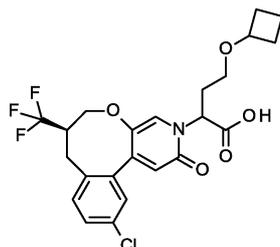


Общий способ 7 проводили с (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-оном (единственный стереоизомер) (99.5 мг, 302 мкмоль, 1.0 экв.), этил 2-бром-4-(циклобутилокси)бутаноатом (рацемат) (120 мг, 75% чистота, 453 мкмоль, 1.125 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (110 мкл, 910 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанола/аcetона (4:1, 3.75 мл), включая следующие вариации методики: После перемешивания в течение 3 дней, дополнительные количества 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (100 мкл, 800 мкмоль, 2.65 экв.) добавляли и смесь перемешивали всю ночь. Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 80:20 - 5:95). Выход: 85 мг (54% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.22$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=514$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.18В.

2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклобутилокси)бутановая кислота (смесь двух диастереомеров)

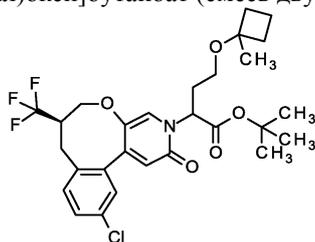


Общий способ 10 проводили с этил 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклобутилокси)бутаноатом (смесь двух диастереомеров) (85.0 мг, 165 мкмоль, 1.0 экв.) и гидроксидом лития (19.8 мг, 827 мкмоль, 5.0 экв.) в смеси этанол/тетрагидрофуран (2:1, 3 мл). Выход: 76.2 мг (95% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=486$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.19А.

трет-Бутил 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(1-метилциклобутил)окси]бутаноат (смесь двух диастереомеров)



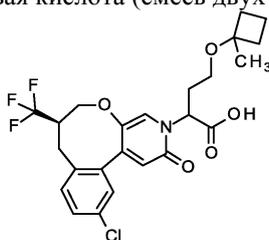
Общий способ 9 проводили с трет-бутил [(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]ацетатом (единственный стереоизомер) (150 мг, 338 мкмоль), 2-[(1-метилциклобутил)окси]этил трифторметансульфонатом (148 мг, 90% чистота, 507 мкмоль, 1.5 экв., получен согласно WO 2017/037051, пример 3.10С) и бис(триметилсилил)амидом лития (410 мкл, 1.0 М, 410 мкмоль, 1.2 экв.) в тетрагидрофуране (6.1 мл), включая следующие вариации методики: Реакционную смесь обрабатывали посредством добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония, воды и этилацетата, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 80:20 - 5:95). Выход: 49.7 мг (27% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.38$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=556$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.19В.

2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-

ил]-4-[(1-метилциклобутил)окси]бутановая кислота (смесь двух диастереомеров)

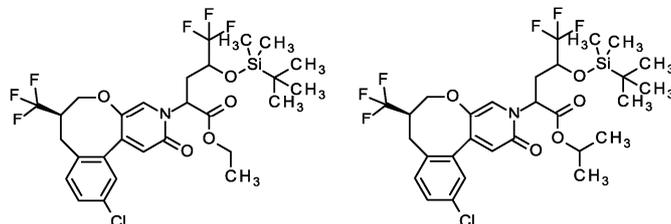


Общий способ 10 проводили с трет-бутил 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(1-метилциклобутил)окси]бутаноатом (смесь двух диастереомеров) (49.5 мг, 89.0 мкмоль, 1.0 экв.) и гидроксидом лития (10.7 мг, 445 мкмоль, 5.0 экв.) в смеси этанол/тетрагидрофуран (2:1, 3 мл). Выход: 50.0 мг (количественный теоретический выход).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=500$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.20А.

Смесь этил 4-О-[трет-бутил(диметил)силил]-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-5,5,5-трифторпентоната (смесь стереоизомеров) и изопропил 4-О-[трет-бутил(диметил)силил]-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-5,5,5-трифторпентоната (смесь стереоизомеров)



Общий способ 7 проводили с (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-2(6H)-оном (единственный стереоизомер) (250 мг, 758 мкмоль, 1.0 экв.), этил 2-бром-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-5,5,5-трифторпентаноатом (смесь стереоизомеров) (519 мг, 69% чистота, 910 мкмоль, 1.2 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (270 мкл, 2.1 ммоль, 2.8 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 8.5 мл), включая следующие вариации методики: Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и при 50°C всю ночь и затем применяли в последующей реакции без дополнительной очистки в виде смеси (из-за частичной переэстерификации в ходе реакции) этил 4-О-[трет-бутил(диметил)силил]-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-5,5,5-трифторпентоната (смесь стереоизомеров):

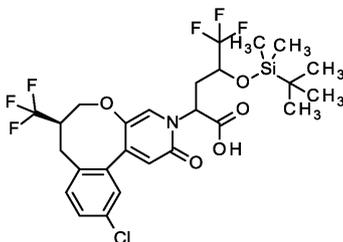
LC-MS (способ 1):  $R_t=1.65/1.64/1.63$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=642$   $[M+H]^+$

и изопропил 4-О-[трет-бутил(диметил)силил]-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-5,5,5-трифторпентоната (смесь стереоизомеров):

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.53$ ; MS (ESIpos):  $m/z=656$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.20В.

4-О-[трет-бутил(диметил)силил]-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-5,5,5-трифтор-D-эритро-пентоновая кислота (смесь стереоизомеров)



Общий способ 10 проводили с смесь этил 4-О-[трет-бутил(диметил)силил]-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-5,5,5-трифторпентонатом (смесь стереоизомеров) и изопропил 4-О-[трет-бутил(диметил)силил]-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-5,5,5-трифторпентонатом (смесь стереоизомеров) (объединенные 350 мг, 545 мкмоль, 1.0 экв.) и гидроксидом лития (131 мг, 5.45 ммоль, 10.0 экв.), включая следующие вариации методики: неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95), с получением двух отдельных смесей диастереомеров.

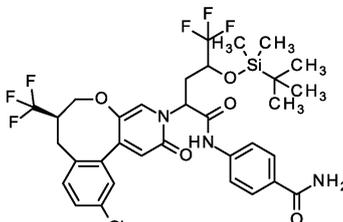
Диастереомерная смесь 1 (целевой продукт): 109 мг (33% от теоретического выхода):

LC-MS (способ 3):  $R_t=4.71/4.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=614$   $[M+H]^+$  и Диастереомерная смесь 2: 50.0 мг (15% от теоретического выхода):

LC-MS (способ 3):  $R_t=5.24/5.28/5.35$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=614$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.20C.

4-[(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-5,5,5-трифторпентаноил)амино]бензамид (смесь стереоизомеров)

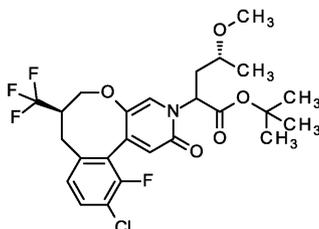


В раствор 4-О-[трет-бутил(диметил)силил]-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-5,5,5-трифторпентоновой кислоты (диастереомерная смесь 1) (15.0 мг, 24.4 мкмоль, 1.0 экв.) в дихлорметане (1.0 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (4.2 мг, 31.8 мкмоль, 1.3 экв.), и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин прежде, чем 4-аминобензамид (4.3 мг, 31.8 мкмоль, 1.3 экв.) добавляли, и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 3 ч. Ту же процедуру повторяли с 4-О-[трет-бутил(диметил)силил]-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-5,5,5-трифторпентоновой кислотой (диастереомерная смесь 1) (60.0 мг, 97.7 мкмоль, 1.0 экв.), 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амином (17 мкл, 17.0 мг, 130 мкмоль, 1.3 экв.) и 4-аминобензамидом (20.0 мг, 147 мкмоль, 1.5 экв.) в дихлорметане (4.0 мл). Затем две реакционные смеси объединяли, разбавляли дихлорметаном, затем промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 88.0 мг (57% чистота, 70% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=4.70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=732$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.21AT.

трет-Бутил (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-D-глицеропентонат (смесь двух диастереомеров)

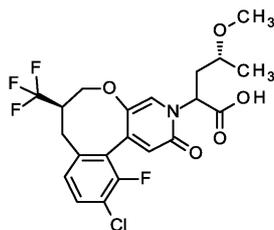


Общий способ 7 проводили два раза с (7R)-11-хлор-12-фтор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-оном (единственный стереоизомер) (130 мг, 76% чистота, 284 мкмоль, 1.0 экв.), трет-бутил (4R)-2-бром-4-метоксипентаноатом (смесь двух диастереомеров) (98.2 мг, 85% чистота, 313 мкмоль, 1.1 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (107 мкл, 852 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 4.5 мл) и, во второй партии, (7R)-11-хлор-12-фтор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-оном (единственный стереоизомер) (100 мг, 76% чистота, 219 мкмоль, 1.0 экв.), трет-бутил (4R)-2-бром-4-метоксипентаноатом (смесь двух диастереомеров) (75.6 мг, 85% чистота, 240 мкмоль, 1.1 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (82 мкл, 660 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 3.5 мл), включая следующие вариации методики: Неочищенные смеси двух реакций объединяли и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обрабатываемая фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 80:20 - 5:95). Выход: 196 мг (74% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=534$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.21B.

(2ξ)-2-[(7R)-11-Хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-D-глицеро-пентоновая кислота (смесь двух диастереомеров)

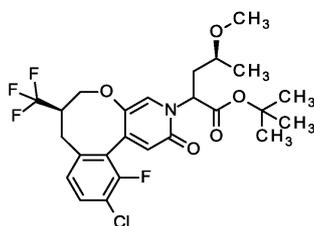


Общий способ 10 проводили с трет-бутил (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-D-глицеро-пентонатом (смесь двух диастереомеров) (192 мг, 345 мкмоль, 1.0 экв.) и гидроксидом лития (41.3 мг, 1.73 ммоль, 5.0 экв.) в смеси тетрагидрофуран/вода (2:1, 13 мл) при 40°C. Выход: 152 мг (92% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.10/3.13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=478$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.22A.

трет-Бутил (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеро-пентонат (смесь двух диастереомеров)

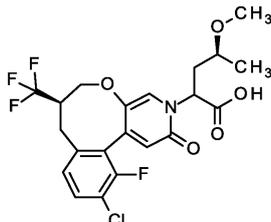


Общий способ 7 проводили с (7R)-11-хлор-12-фтор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-оном (единственный стереоизомер) (250 мг, 76% чистота, 546 мкмоль, 1.0 экв.), трет-бутил (4S)-2-бром-4-метоксипентаноатом (смесь двух диастереомеров) (161 мг, 601 мкмоль, 1.1 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (210 мкл, 1.6 ммоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 5 мл), включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 80:20 - 5:95). Выход: 155 мг (53% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.24$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=534$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.22B.

(2ξ)-2-[(7R)-11-Хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеро-пентоновой кислоты (смесь двух диастереомеров)

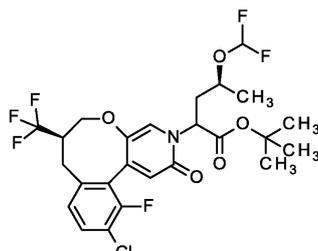


Общий способ 10 проводили с трет-бутил (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеро-пентонатом (смесь двух диастереомеров) (155 мг, 290 мкмоль, 1.0 экв.) и гидроксидом лития (34.8 мг, 1.45 ммоль, 5.0 экв.) в смеси тетрагидрофуран/вода (2:1, 4.5 мл). Выход: 185 мг (количественный теоретический выход).

LC-MS (способ 1):  $R_t=0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=478$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.23A.

трет-Бутил (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-(дифторметил)-L-глицеро-пентонат (смесь двух диастереомеров)

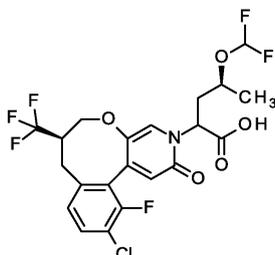


Общий способ 7 проводили с (7R)-11-хлор-12-фтор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-2(6H)-оном (единственный стереоизомер) (120 мг, 76% чистота, 262 мкмоль, 1.0 экв.), трет-бутил (4S)-2-бром-4-(дифторметокси)пентаноатом (смесь двух диастереомеров) (95.4 мг, 315 мкмоль, 1.2 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (99 мкл, 790 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 2.4 мл), включая следующие вариации методики: Реакционную смесь перемешивали в течение 4 дней и неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 80:20 - 5:95). Выход: 85.0 мг (53% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=4.29$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=570$   $[M+H]^+$ .

Пример 5.23B.

(2ξ)-2-[(7R)-11-Хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-(дифторметил)-L-глицеро-пентоновая кислота (смесь двух диастереомеров)

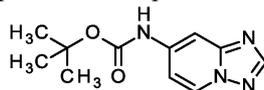


Общий способ 10 проводили с трет-бутил (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-(дифторметил)-L-глицеро-пентонатом (смесь двух диастереомеров) (83.0 мг, 94% чистота, 137 мкмоль, 1.0 экв.) и гидроксидом лития (16.4 мг, 684 мкмоль, 5.0 экв.) в смеси тетрагидрофуран/вода (3:1, 4 мл). Выход: 116 мг (99% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=514$   $[M+H]^+$ .

Пример 6.1A.

трет-Бутил [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илкарбамат

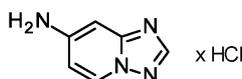


Смесь 7-бром[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (18.5 г, 93.4 ммоль, 1.0 экв.), трет-бутил карбамата (16.42 г, 140.1 ммоль, 1.5 экв.), ацетата палладия(II) (2.10 г, 9.3 ммоль, 0.1 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (13.36 г, 28.0 ммоль, 0.3 экв.) и карбоната цезия (60.88 г, 186.8 ммоль, 2.0 экв.) в 1,4-диоксане (930 мл) продували газом азотом в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 15 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 1:3). Выход: 17.0 г (77% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=9.99 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

Пример 6.1B.

[1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиридин-7-амин гидрохлорид



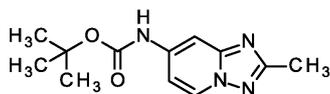
Раствор гидрохлорида (362.8 мл, 4 М в 1,4-диоксане) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илкарбамата (17.00 г, 72.6 ммоль) в дихлорметане (1 л). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч и разбавляли диэтиловым простым эфиром. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали диэтиловым простым эфиром и сушили при пониженном давлении. Выход: 10.45 г (84% от теоретического выхода).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=8.97-8.90 (m, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.40 (br s, 2H), 6.90-6.81 (m,

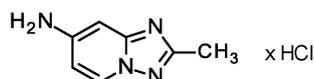
1H), 6.73-6.68 (m, 1H).

Пример 6.2А.

трет-Бутил (2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)карбамат



Смесь 7-бром-2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (8.00 г, 37.7 ммоль, 1.0 экв.), трет-бутил карбамата (6.63 г, 56.6 ммоль, 1.5 экв.), ацетата палладия(II) (0.85 г, 3.8 ммоль, 0.1 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (5.40 г, 11.3 ммоль, 0.3 экв.) и карбоната цезия (24.58 г, 75.4 ммоль, 2.0 экв.) в 1,4-диоксане (400 мл) продували азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 2:3). Выход: 5.50 г (58% от теоретического выхода).



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=9.92 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

Пример 6.2В.

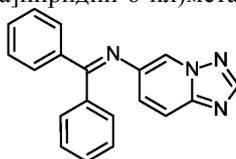
2-Метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-амин гидрохлорид

Раствор гидрохлорида (125 мл, 4 М в 1,4-диоксане) добавляли в раствор трет-бутил (2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)карбамата (6.20 г, 25.0 ммоль) в дихлорметане (125 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч и разбавляли диэтиловым простым эфиром. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали диэтиловым простым эфиром и сушили при пониженном давлении. Выход: 3.69 г (78% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=8.58 (d, 1H), 7.45 (br s, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 2.49 (s, 3H).

Пример 6.3А.

1,1-Дифенил-N-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанимин

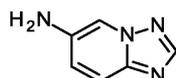


Смесь 6-бром[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (3.00 г, 15.2 ммоль), 1,1-дифенилметанимина (5.49 г, 30.3 ммоль, 2.0 экв.), трис(добензилиденацетон)дипалладия (1.11 г, 1.2 ммоль, 0.08 экв.), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (1.89 г, 3.0 ммоль, 0.2 экв.) и трет-бутоксид натрия (4.37 г, 45.5 ммоль, 3.0 экв.) в толуоле (100 мл) нагревали при 80°C в атмосфере азота всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток переливали в воду и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 3:1). Выход: 3.00 г (64% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=8.34 (d, 1H), 7.74-7.41 (m, 6H), 7.38-7.13 (m, 6H).

Пример 6.3В.

[1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиридин-6-амин

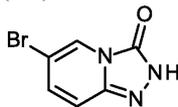


Водную соляную кислоту (50 мл, 2 N, 101 ммоль, 10 экв.) добавляли в раствор 1,1-дифенил-N-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанимина (3.00 г, 10.1 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и промывали этилацетатом. Водную фазу доводили до нейтральной водным раствором гидроксида натрия (0.1 М) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (обращенная фаза, элюент: вода/ацетонитрил: 10% ацетонитрил - 35% ацетонитрил за 15 мин, скорость потока: 80 мл/мин). Выход: 1.10 г (81% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=8.17 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.25 (brs, 2H).

Пример 6.4А.

## 6-Бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он

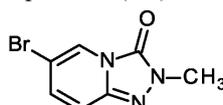


5-Бром-2-гидразинопириндин (15.00 г, 79.78 ммоль, 1.0 экв.) добавляли в виде нескольких частей за период времени 0.5 ч при 0°C в раствор бис(трихлорметил) карбоната (71.02 г, 239.3 ммоль, 3.0 экв.) в тетрагидрофуране (1 л). После перемешивания в течение 15 ч при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли водой, доводили до pH 8 карбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухости. Выход: 11.30 г (62% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=12.60 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H).

Пример 6.4B.

## 6-Бром-2-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он

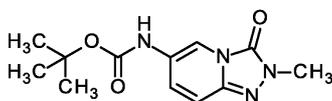


Йодметан (5.73 г, 40.4 ммоль, 1.2 экв.) добавляли по каплям при комнатной температуре в смесь 6-бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (7.20 г, 33.6 ммоль, 1.0 экв.) и карбоната цезия (12.06 г, 37.0 ммоль, 1.1 экв.) в N,N-диметилформамиде (144 мл). После перемешивания в течение 2 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Оставшуюся смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 1:1). Выход: 7.10 г (92% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=8.13-8.09 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 3.52 (s, 3H).

Пример 6.4C.

## трет-Бутил (2-метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)карбамат

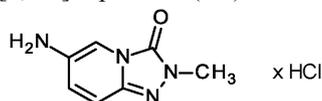


Смесь 6-бром-2-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (3.00 г, 13.2 ммоль, 1.0 экв.), трет-бутил карбамата (2.31 г, 19.7 ммоль, 1.5 экв.), комплекса трис(дибензилиденацетон)дипалладия и хлороформа (0.68 г, 0.7 ммоль, 0.05 экв.), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантена (1.14 г, 2.0 ммоль, 0.15 экв.) и карбоната цезия (8.57 г, 26.3 ммоль, 2.0 экв.) в 1,4-диоксане (130 мл) продували азотом в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 1:4). Выход: 3.00 г (82% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=9.43 (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

Пример 6.4D.

## 6-Амино-2-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он гидрохлорид

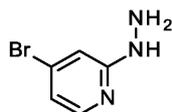


Раствор гидрохлорида (100 мл, 4 М в 1,4-диоксане) добавляли в раствор трет-бутил (2-метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)карбамата (6.50 г, 22.4 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре и разбавляли дихлорметаном. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали ацетонитрилом и сушили в вакууме. Выход: 3.26 г (70% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=9.05 (br s, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 3.50 (s, 3H).

Пример 6.5A.

## 4-Бром-2-гидразинопириндин

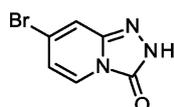


Гидрат гидразина (80.0 г, 80% в воде, 1.3 моль, 15.0 экв.) добавляли в раствор 4-бром-2-фторпиридина (15.0 г, 85.2 ммоль) в этаноле (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч и концентрировали при пониженном давлении. Оставшуюся смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухости. Выход: 15.0 г (93% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=7.85 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 4.21 (s, 2H).

Пример 6.5B.

7-Бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он

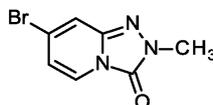


4-Бром-2-гидразинопиридин (10.0 г, 53.2 ммоль) добавляли в виде нескольких частей за период времени 0.5 ч при 0°C в раствор 1,1'-карбонилдимидазола (17.25 г, 106.4 ммоль, 2.0 экв.) в тетрагидрофуране (600 мл). После перемешивания в течение 15 ч при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол 50:1). Выход: 7.3 г (63% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=12.55 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.68-6.66 (m, 1H).

Пример 6.5C.

7-Бром-2-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он

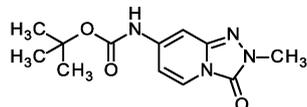


Йодметан (4.77 г, 33.6 ммоль, 1.2 экв.) добавляли по каплям при комнатной температуре в смесь 7-бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (6.00 г, 28.0 ммоль) и карбоната цезия (13.70 г, 42.0 ммоль, 1.5 экв.) в N,N-диметилформамиде (100 мл). После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Оставшуюся смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 1:1). Выход: 3.60 г (56% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=7.83-7.80 (m, 1H), 7.66-7.65 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 3.52 (s, 3H).

Пример 6.5D.

трет-Бутил (2-метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)карбамат

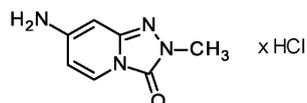


трет-Бутил карбамат (2.77 г, 23.7 ммоль, 1.5 экв.), комплекс трис(дибензилиденацетон)дипалладия и хлороформа (0.82 г, 0.8 ммоль, 0.05 экв.), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)-ксантен (1.37 г, 2.4 ммоль, 0.15 экв.) и карбонат цезия (10.29 г, 31.6 ммоль, 2.0 экв.) добавляли в раствор 7-бром-2-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (3.60 г, 15.8 ммоль) в 1,4-диоксане (72 мл). Полученную смесь продували азотом в течение 5 минут, перемешивали при 110°C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 1:4). Выход: 3.10 г (68% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=9.82 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

Пример 6.5E.

## 7-Амино-2-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он гидрохлорид

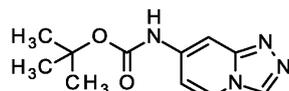


Раствор гидрохлорида (100 мл, 4 М в 1,4-диоксане) добавляли в раствор трет-бутил (2-метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)карбамата (5.70 г, 19.8 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре и разбавляли дихлорметаном. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали ацетонитрилом и сушили в вакууме. Выход: 3.06 г (76% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=7.59-7.56 (m, 1H), 6.28-6.25 (m, 2H), 6.20-6.17 (m, 2H), 5.76 (d, 1H), 3.36 (s, 3H).

Пример 6.6A.

трет-Бутил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-илкарбамат

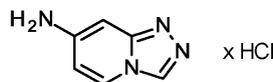


трет-Бутилкарбамат (8.87 г, 75.7 ммоль, 3.0 экв.), комплекс трис(дибензилиденацетон)дипалладия и хлороформа (2.61 г, 2.5 ммоль, 0.1 экв.), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен (4.38 г, 7.6 ммоль, 0.3 экв.) и карбонат цезия (16.4 г, 50.5 ммоль, 2.0 экв.) добавляли в раствор 7-бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (5.00 г, 25.2 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл). Полученную смесь продували азотом в течение 5 минут, перемешивали при 110°C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии (силикагель, элюент: петролейный простой эфир/этилацетат 1:9). Выход: 3.50 г (49% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=9.88 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).

Пример 6.6B.

[1,2,4]Триазоло[4,3-а]пиридин-7-амин гидрохлорид

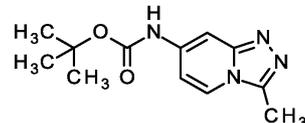


Раствор гидрохлорида (107 мл, 4 М в 1,4-диоксане) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-илкарбамата (5.00 г, 21.3 ммоль) в дихлорметане (120 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре и разбавляли дихлорметаном. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали дихлорметаном и сушили в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (330 г C18-связанного силикагеля, 100% воды). Выход: 2.40 г (58% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=9.15 (s, 1H), 8.47-8.44 (m, 1H), 7.62 (s, 2H), 6.92-6.70 (m, 1H), 6.58 (d, 1H).

Пример 6.7A.

трет-Бутил (3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)карбамат



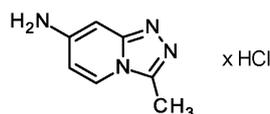
Смесь 7-бром-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (210 мг, 0.99 ммоль), трет-бутил карбамата (174 мг, 1.49 ммоль, 1.5 экв.), ацетата палладия(II) (22 мг, 0.1 ммоль, 0.1 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопробилбифенил (142 мг, 0.3 ммоль, 0.3 экв.) и карбоната цезия (647 мг, 1.98 ммоль, 2.0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 100°C всю ночь.

Трис(дибензилиденацетон)дипалладий (18 мг, 0.02 ммоль, 0.02 экв.) и 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен (46 мг, 0.08 ммоль, 0.08 экв.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение еще 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 72 мг (29% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4): R<sub>t</sub>=0.86 мин; MS (ESIpos): m/z=249 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 6.7B.

3-Метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-амин гидрохлорид



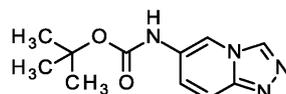
Раствор трет-бутил(3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)карбамата (72 мг, 0.29 ммоль) в растворе гидрохлорида (1.44 мл, 4 М в 1,4-диоксане, 5.77 ммоль, 20 экв.) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Еще раствор гидрохлорида (1.44 мл, 4 М в 1,4-диоксане, 5.77 ммоль, 20 экв.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали снова при комнатной температуре всю ночь, концентрировали в вакууме, совместно выпаривали два раза дихлорметаном и применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки. Выход: 59 мг (количественный теоретический выход).

LC-MS (способ 15):  $R_t=0.43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=149$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=8.37 (d, 1H), 7.55 (br s, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 2.61 (s, 3H).

Пример 6.8А.

трет-Бутил [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-илкарбамат



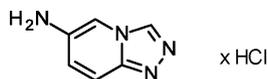
Смесь 6-бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (1.00 г, 5.05 ммоль), трет-бутилкарбамата (887 мг, 7.58 ммоль, 1.5 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (93 мг, 0.10 ммоль, 0.02 экв.), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантена (234 мг, 0.40 ммоль, 0.08 экв.) и карбоната цезия (3.29 г, 10.10 ммоль, 2.0 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 100°C всю ночь. Трис(дибензилиденацетон)дипалладий (46 мг, 0.05 ммоль, 0.01 экв.) и 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен (117 мг, 0.20 ммоль, 0.04 экв.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали снова при 100°C всю ночь, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент дихлорметан/метанол). Выход: 167 мг (14% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=235$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=9.68 (br s, 1H), 9.23 (d, 1H), 8.97 (br s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 1.50 (s, 9H).

Пример 6.8В.

[1,2,4]Триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин гидрохлорид



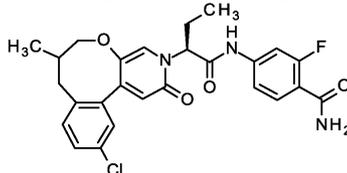
Раствор трет-бутил [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-илкарбамата (180 мг, 0.75 ммоль) в растворе гидрохлорида (3.77 мл, 4 М в 1,4-диоксан, 15.09 ммоль, 20 экв.) перемешивали при комнатной температуре всю ночь, концентрировали в вакууме, совместно выпаривали два раза дихлорметаном и применяли в последующей реакции без дальнейшей очистки. Выход: 171 мг (80% чистота).

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=9.53 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 6.0 (br s, 3H).

Рабочие примеры.

Пример 1.

4-{{(2S)-2-(11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)бутаноил}амино}-2-фторбензамид (смесь двух диастереомеров)



1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (52 мкл, 0.42 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 11-хлор-7-метил-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-она (рацемат) (40 мг, 0.14 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (4:1, 0.5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-{{(2R)-2-бромбутаноил}амино}-2-фторбензамида (единственный стереоизомер) (63 мг, 0.21 ммоль, 1.5 экв.) и еще 2-пропанола/ацетона (4:1, 0.6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Chromatogex C18 10 мкм, 125 мм×30 мм; элюент: ацетонитрил/0.05% муравьиной кислоты; градиент: 0-3 мин 10% ацетонитрил - 35 мин 90% ацетонитрил и еще 3 мин 90% ацетонитрил). Выход: 58 мг (83% от теоре-

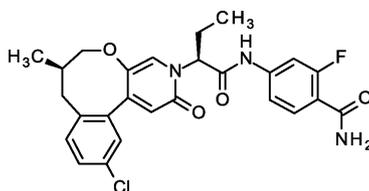
тического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=498$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.91-10.81 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.48-7.30 (m, 4H), 6.42-6.32 (m, 1H), 5.61-5.51 (m, 1H), 4.54-4.44/4.34-4.25/3.91-3.81/3.39-3.26 (4m, 2H, частично скрытый), 2.91-2.80/2.75-2.60 (2m, 1H), 2.35-2.25/2.22-1.95 (2m, 4H), 0.98-0.83 (m, 6H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 2.

4-({(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 58 мг 4-{{(2S)-2-[(11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)бутаноил]амино}-2-фторбензамида (смесь двух диастереомеров), пример 1, дало единственный стереоизомер 1 (хиральная SFC:  $R_t=0.97$  мин, >99% de): 20 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная SFC:  $R_t=1.98$  мин, >99% de): 21 мг.

Способ разделения: SFC: колонка: Daicel Chiralpak AD, 250 мм×20 мм; элюент: 72% диоксид углерода/28% 2-пропанол; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ анализа: SFC: колонка: Daicel Chiralpak AD, 50 мм×4.6 мм; элюент: 70% диоксид углерода/30% 2-пропанол; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

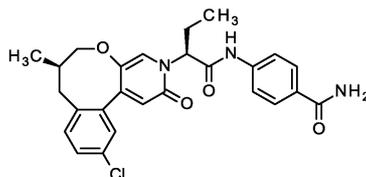
20 мг единственного стереоизомера 1 далее очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 мм×30 мм; элюент: ацетонитрил/0.05% муравьиной кислоты; градиент: 0-3 мин 10% ацетонитрил, до 35 мин 90% ацетонитрил и еще 3 мин 90% ацетонитрил) с получением 18 мг указанного в названии соединения пример 2.

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=498$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.90-10.82 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 1H), 6.41-6.32 (m, 1H), 5.60-5.52 (m, 1H), 4.54-4.46/4.32-4.25/3.90-3.83/3.3-3.24 (4m, 2H, частично скрытый), 2.90-2.81/2.76-2.62 (2m, 1H, частично скрытый), 2.34-2.26/2.22-1.96 (2m, 4H), 0.97-0.83 (m, 6H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 3.

4-({(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]бутаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



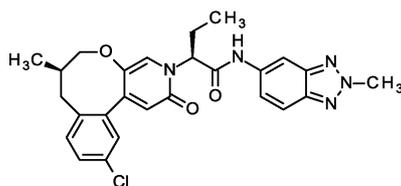
1,1,3,3-Тетрамилгуанидин (38 мкл, 0.30 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-метил-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (32 мг, 86% чистота, 0.10 ммоль) в 2-пропанол/ацетоне (4:1, 1.25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-{{(2R)-2-бромбутаноил}амино}бензамида (единственный стереоизомер) (31 мг, 0.11 ммоль, 1.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 26 мг (54% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=480$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.69 (br s, 1H), 7.92-7.77 (m, 4H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.50-7.30 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.42-6.32 (m, 1H), 5.66-5.55 (m, 1H), 4.55-4.45/4.33-4.24/3.90-3.82/3.3-3.23 (4m, 2H, частично скрытый), 2.91-2.81/2.76-2.63 (2m, 1H), 2.35-2.25/2.22-1.96 (2m, 4H), 0.98-0.83 (m, 6H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 4.

(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-N-(2-метил-2H-бензотриазол-5-ил)бутанамид (единственный стереоизомер)



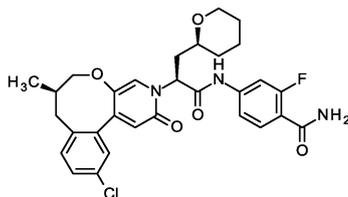
1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (38 мкл, 0.30 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-метил-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-она (единственный стереоизомер) (32 мг, 86% чистота, 0.10 ммоль) в 2-пропанол/аcetone (4:1, 1.25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением (2R)-2-бром-N-(2-метил-2Н-бензотриазол-5-ил)бутанамида (единственный стереоизомер) (31 мг, 0.10 ммоль, 1.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 38 мг (77% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=492$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.76-10.69 (m, 1H), 8.38-8.33 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.51-7.31 (m, 4H), 6.42-6.33 (m, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 4.54-4.48/4.32-4.27/3.91-3.84/3.37-3.3 (4m, 2H, частично скрытый), 4.45 (s, 3H), 2.89-2.82/2.75-2.64 (2m, 1H), 2.35-2.27/2.23-1.98 (2m, 4H), 0.98-0.84 (m, 6H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 5.

4-((2S)-2-((7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил)-3-((2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)пропаноил)амино)-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



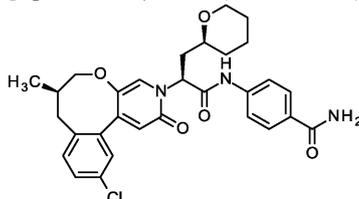
1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (38 мкл, 0.30 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-метил-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-она (единственный стереоизомер) (32 мг, 86% чистота, 0.10 ммоль) в 2-пропанол/аcetone (4:1, 1.25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-((2R)-2-бром-3-((2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)пропаноил)амино)-2-фторбензамида (единственный стереоизомер) (37 мг, 0.10 ммоль, 1.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 27 мг (47% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=568$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.85-10.66 (m, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 3H), 7.36-7.29 (m, 1H), 6.38-6.30 (m, 1H), 5.81-5.65 (m, 1H), 4.54-4.44/4.31-4.23/3.92-3.79/3.3-3.16 (4m, 5H, частично скрытый), 2.90-2.80/2.75-2.65 (2m, 1H), 2.35-2.19/2.17-1.95 (2m, 4H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 1H), 1.49-1.34 (m, 3H), 1.33-1.20 (m, 1H), 0.96-0.82 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 6.

4-((2S)-2-((7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил)-3-((2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)пропаноил)амино)бензамид (единственный стереоизомер)



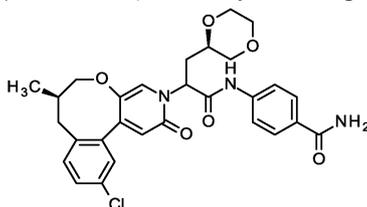
Общий способ 7 проводили с (7R)-11-хлор-7-метил-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-оном (единственный стереоизомер) (50.0 мг, 181 мкмоль, 1.0 экв.), 4-((2R)-2-бром-3-((2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)пропаноил)амино)бензамидом (единственный стереоизомер) (96.6 мг, 272 мкмоль, 1.5 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (68 мкл, 540 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/аcetone (4:1, 2.6 мл). Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 80:20 - 1:99). Выход: 50.0 мг (50% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=550$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.70/10.63 (2s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.29 (br s, 1H), 6.37/6.32 (2s, 1H), 5.81/5.75 (2t, 1H), 4.54-4.44 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.31-3.18 (m, 3H), 2.70 (d, 1H), 2.36-2.17 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.46-1.34 (m, 3H), 1.32-1.17 (m, 1H), 0.91/0.86 (2d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 7.

4-{2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]пропанамидо}бензамид (смесь двух диастереомеров)



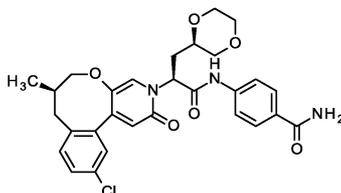
2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]пропановую кислоту (смесь двух диастереомеров) (51 мг, 0.12 ммоль) и 4-аминобензамид (24 мг, 0.18 ммоль, 1.5 экв.) вводили в реакцию согласно общему способу 11. Выход: 57 мг (86% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.65/1.68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=552$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.73-10.56 (m, 1H), 7.91-7.77 (m, 4H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.48-7.30 (m, 3H), 7.29-7.20 (m, 1H), 6.40-6.31 (m, 1H), 5.81-5.66 (m, 1H), 4.53-4.44/4.34-4.24/ 3.92-3.81/3.40-3.19 (4m, 3H, частично скрытый), 3.77-3.57 (m, 3H), 3.55-3.40 (m, 3H), 2.90-2.82/2.76-2.65 (2m, 1H), 2.35-1.95 (m, 4H), 0.96-0.83 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 8.

4-({(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]пропаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 50 мг 4-{2-[(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]пропанамидо}бензамида (смесь двух диастереомеров), пример 7, дало единственный стереоизомер 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=3.58$  мин, 99% de): 18 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=4.60$  мин, 99% de): 37 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 15 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak OX-3 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

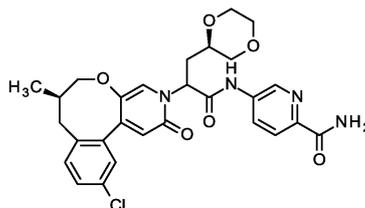
18 мг единственного стереоизомера 1 далее очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/0.05% муравьиной кислоты) с получением 15 мг указанного в названии соединения, пример 8.

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=552$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.69-10.55 (m, 1H), 7.91-7.76 (m, 4H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.48-7.38/7.36-7.30 (2m, 3H), 7.29-7.22 (m, 1H), 6.40-6.32 (m, 1H), 5.82-5.66 (m, 1H), 4.53-4.46/4.30-4.23/3.92-3.86/3.37-3.22 (4m, 3H, частично скрытый), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H), 2.90-2.81/2.73-2.65 (2m, 1H), 2.33-2.26/2.26-2.17 (2m, 2H), 2.15-1.95 (m, 2H), 0.94-0.83 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 9.

5-{2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]пропанамидо}пиридин-2-карбоксамид (смесь двух диастереомеров)



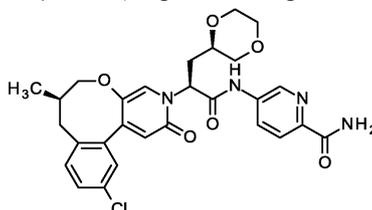
2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]пропановую кислоту (смесь двух диастереомеров) (51 мг, 0.12 ммоль) и 5-аминопиридин-2-карбоксамид (24 мг, 0.18 ммоль, 1.5 экв.) (получен согласно WO 2017/005725, пример 1.3В) вводили в реакцию согласно общему способу 11. Выход: 50 мг (75% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.69/1.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=553$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.99-10.75 (m, 1H), 8.89-8.80 (m, 1H), 8.27-8.15 (m, 1H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.88-7.76 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.49-7.29 (m, 3H), 6.41-6.32 (m, 1H), 5.83-5.62 (m, 1H), 4.53-4.45/4.34-4.24/3.92-3.81/3.39-3.21 (4m, 3H, частично скрытый), 3.78-3.57 (m, 3H), 3.55-3.41 (m, 3H), 2.90-2.81/2.76-2.65 (2m, 1H), 2.38-1.96 (m, 4H), 0.96-0.83 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 10.

5-({(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]пропаноил}амино)пиридин-2-карбоксамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 45 мг 5-{{(2R)-2-[(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]пропаноил}амино}пиридин-2-карбоксамид (смесь двух диастереомеров), пример 9, дало единственный стереоизомер 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=3.36$  мин, 97% de): 14 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=5.43$  мин, 93% de): 24 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 25% н-гептан/75% этанол; температура: 50°C; скорость потока: 15 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak OX-3 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

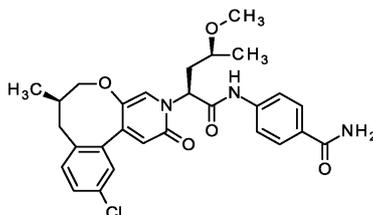
14 мг единственного стереоизомера 1 далее очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/0.05% муравьиной кислоты) с получением 9 мг указанного в названии соединения, пример 10.

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=553$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.96-10.76 (m, 1H), 8.90-8.80 (m, 1H), 8.27-8.17 (m, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.48-7.30 (m, 3H), 6.40-6.32 (m, 1H), 5.83-5.76/5.68-5.62 (2m, 1H), 4.53-4.46/4.30-4.23/3.93-3.85/3.39-3.23 (4t, 3H, частично скрытый), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H), 2.89-2.81/2.74-2.65 (2m, 1H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.17-1.95 (m, 2H), 0.94-0.83 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 11.

4-({(2S,4S)-2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метоксипентаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



1,1,3,3-Тетрамилгуанидин (22 мкл, 178 мкмоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-метил-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (17 мг, 59 мкмоль) в 2-пропаноле/ацетоне (4:1, 0.6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-{{(2R,4S)-2-бром-4-метоксипентаноил}амино}бензамида (единственный стереоизомер) (22 мг, 65 мкмоль, 1.1 экв.) и еще 2-пропанола/ацетона (4:1, 0.6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

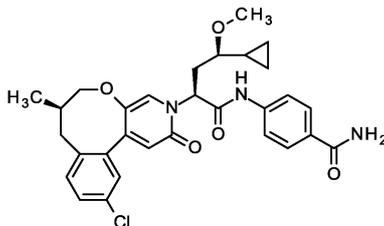
течение 2 дней и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 22 мг (69% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=524$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.66 (br s, 1H), 7.92-7.80 (m, 4H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.49-7.29 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H), 6.40-6.31 (m, 1H), 5.87-5.76 (m, 1H), 4.54.4.44/4.31-4.24/3.90-3.82/3.3-3.20 (4m, 2H, частично скрытый), 3.20-3.10 (m, 3H), 2.90-2.80/2.75-2.64 (2m, 2H), 2.34-2.13/2.10-1.96 (2m, 4H), 1.16 (d, 3H), 0.97-0.82 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 12.

4-{(2S,4R)-2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-циклопропил-4-метоксибутаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



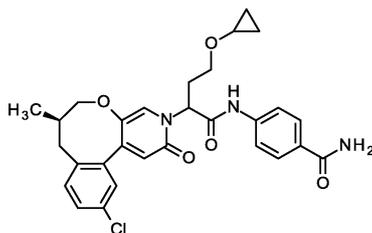
1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (19 мкл, 149 мкмоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-метил-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (14 мг, 50 мкмоль) в 2-пропаноле/ацетоне (4:1, 0.5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-{(2R,4R)-2-бром-4-циклопропил-4-метоксибутаноил}-амино)бензамида (единственный стереоизомер) (19 мг, 55 мкмоль, 1.1 экв.) и еще 2-пропанола/ацетона (4:1, 0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 16 мг (59% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=550$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.69-10.54 (m, 1H), 7.90-7.74 (m, 4H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.48-7.28 (m, 3H), 7.22 (br s, 1H), 6.38-6.30 (m, 1H), 5.88-5.75 (m, 1H), 4.54-4.45/4.33-4.26/3.36-3.76/3.3-3.26 (4m, 2H, частично скрытый), 3.23/3.21 (2s, 3H), 2.89-2.81/2.79-2.67 (2m, 1H), 2.45-2.21 (m, 4H), 2.11-1.97 (m, 1H), 0.96-0.77 (m, 4H), 0.63-0.51 (m, 1H), 0.45-0.33 (m, 2H), 0.10-0.0 (m, 1H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 13.

4-{2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклопропилокси)бутанамидо}бензамид (смесь двух диастереомеров)



4-Аминобензамид (3 мг, 25 мкмоль, 1.2 экв.), пиридин (2 мкл, 25 мкмоль, 1.2 экв.) и ТЗР (19 мкл, 50% раствор в этилацетате, 31 мкмоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 2-[(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклопропилокси)бутановой кислоты (смесь двух диастереомеров) (9 мг, 21 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч перед добавлением воды. После разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 5 мг (44% от теоретического выхода).

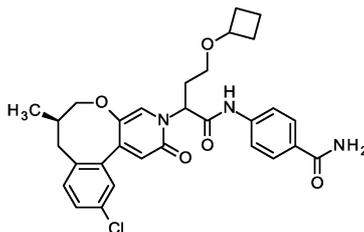
LC-MS (способ 4):  $R_t=1.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=536$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.73-10.61 (m, 1H), 7.91-7.76 (m, 4H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.49-7.21 (m, 4H), 6.41-6.31 (m, 1H), 5.78-5.69 (m, 1H), 4.54-4.45/4.32-4.26/3.91-3.84/3.58-3.06 (4m, 4H, частично скрытый), 2.91-2.82/2.77-2.69 (2m, 1H), 2.4-2.26 (m, 4H, частично скрытый), 2.11-1.97 (m, 1H), 0.97-0.85 (m, 3H), 0.45-0.28 (m, 4H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 14.

4-{2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-

(циклобутилокси)бутаноил]амино}бензамид (смесь двух диастереомеров)



4-Аминобензамид (42 мг, 0.31 ммоль, 1.5 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (107 мкл, 0.61 ммоль, 3.0 экв.) добавляли при комнатной температуре в раствор 2-[(7R)-11-хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклобутилокси)бутановой кислоты (смесь двух диастереомеров) (106 мг, 83% чистота, 0.20 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл). Раствор НАТУ (116 мг, 0.31 ммоль, 1.5 экв.) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Еще НАТУ (39 мг, 0.10 ммоль, 0.5 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (36 мкл, 0.20 ммоль, 1.0 экв.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч перед добавлением воды. После добавления этилацетата и разделения фаз, водную фазу экстрагировали этилацетатом.

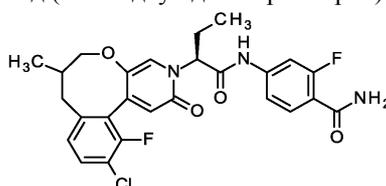
Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 31 мг (27% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=550$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.75-10.60 (m, 1H), 7.93-7.77 (m, 4H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.49-7.20 (m, 4H), 6.41-6.31 (m, 1H), 5.81-5.71 (m, 1H), 4.53-4.44/4.32-4.25/3.89-3.78/3.39-3.17 (4m, 5H, частично скрытый), 2.89-2.81/2.75-2.68 (2m, 1H), 2.41-2.24 (m, 3H), 2.12-1.96 (m, 3H), 1.30-1.49/1.47-1.35 (2m, 4H), 0.96-0.83 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 15.

4-{[(2S)-2-(11-Хлор-12-фтор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)бутаноил]амино}-2-фторбензамид (смесь двух диастереомеров)

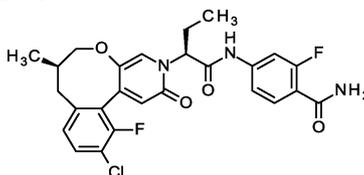


Общий способ 7 проводили с 11-хлор-12-фтор-7-метил-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-оном (рацемат) (30.0 мг, 92% чистота, 94.0 мкмоль, 1.0 экв.), 4-{[(2R)-2-бромбутаноил]амино}-2-фторбензамидом (единственный стереоизомер) (42.7 мг, 141 мкмоль, 1.5 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (35 мкл, 280 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 1.0 мл), включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 35.0 мг (72% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.09/3.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=516$   $[M+H]^+$ .

Пример 16.

4-({(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-12-фтор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 30 мг 4-{[(2S)-2-(11-хлор-12-фтор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)бутаноил]амино}-2-фторбензамида (смесь двух диастереомеров), пример 15, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение 16) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=11.5$  мин, >98% de): 11.0 мг (23% от теоретического выхода), единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=15.3$  мин): 11.0 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IA 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: этанол; температура: 20°C; скорость потока: 7 мл/мин; УФ обнаружение: 240 нм.

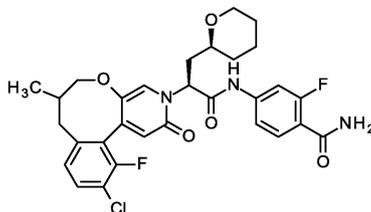
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IA 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: этанол; температура: 20°C; скорость потока: 0.4 мл/мин; УФ обнаружение: 240 нм.

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.36$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=516$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.89/10.86 (2s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73-7.57 (m, 3H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.30/7.22 (2d, 1H), 6.49/6.45 (2d, 1H), 5.66-5.50 (m, 1H), 4.50 (dd, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.77 (d, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.31-1.99 (m, 3H), 0.96-0.82 (m, 6H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 17.

4-((2S)-2-(11-Хлор-12-фтор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино)-2-фторбензамид (смесь двух диастереомеров)

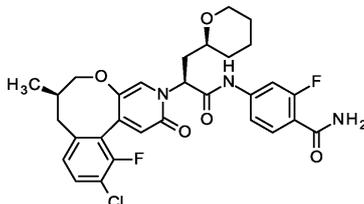


Общий способ 7 проводили с 11-хлор-12-фтор-7-метил-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-оном (рацемат) (50.0 мг, 92% чистота, 157 мкмоль, 1.0 экв.), 4-((2R)-2-бром-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино)-2-фторбензамидом (единственный стереоизомер) (87.7 мг, 235 мкмоль, 1.5 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (59 мкл, 470 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 1.5 мл), включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 65.0 мг (71% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=586$   $[M+H]^+$ .

Пример 18.

4-((2S)-2-[(7R)-11-Хлор-12-фтор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино)-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 60 мг 4-((2S)-2-(11-хлор-12-фтор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино)-2-фторбензида (смесь двух диастереомеров), пример 17, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение 18) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=36.3$  мин, >98% de): 12.0 мг (13% от теоретического выхода), единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=48.6$  мин): 15.0 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: две связанные Daicel Chiralpak OD-H 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 90% н-гептан/5% 2-пропанол/5% этанол; температура: 20°C; скорость потока: 8.0 мл/мин; УФ обнаружение: 240 нм.

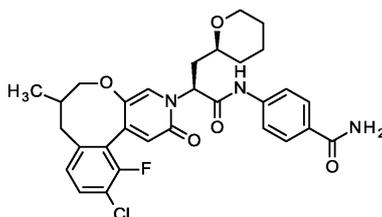
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: две связанные Daicel Chiralpak OD-H 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 90% н-гептан/5% метанол/5% этанол; температура: 20°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 240 нм.

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=586$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.84/10.75 (2s, 1H), 7.90/7.87 (2s, 1H), 7.74-7.57 (m, 3H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.49-6.41 (m, 1H), 5.79/5.72 (2t, 1H), 4.49 (dd, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.75 (d, 1H), 2.33-2.21 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.61 (d, 1H), 1.48-1.39 (m, 3H), 1.32-1.21 (m, 2H), 0.90/0.84 (2t, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 19.

4-((2S)-2-(11-Хлор-12-фтор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино)бензамид (смесь двух диастереомеров)

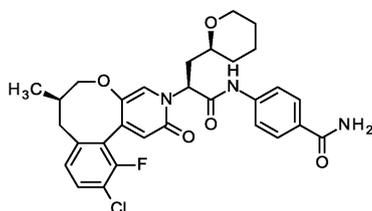


Общий способ 7 проводили с 11-хлор-12-фтор-7-метил-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-оном (рацемат) (50.0 мг, 92% чистота, 157 мкмоль, 1.0 экв.), 4-((2R)-2-бром-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноил)амино)бензамидом (единственный стереоизомер) (83.4 мг, 235 мкмоль, 1.5 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (59 мкл, 470 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 1.5 мл), включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 57 мг (64% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.36/3.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=568$   $[M+H]^+$ .

Пример 20.

4-((2S)-2-[(7R)-11-Хлор-12-фтор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноил)амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 55 мг 4-((28)-2-((11-хлор-12-фтор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноил)амино)бензамида (смесь двух диастереомеров), пример 19, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение 20) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=43.7$  мин, >95% de): 11.0 мг (11% от теоретического выхода), единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=62.6$  мин): 13.0 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: две связанные Daicel Chiralpak OD-H 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 90% н-гептан/5% 2-пропанол/5% этанол; температура: 20°C; скорость потока: 15 мл/мин; УФ обнаружение: 240 нм.

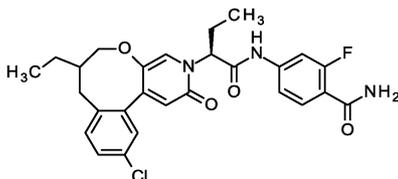
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: две связанные Daicel Chiralpak OD-H 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 90% н-гептан/5% 2-пропанол/5% этанол; температура: 20°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 240 нм.

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=568$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.68/10.61 (2s, 1H), 7.93-7.80 (m, 4H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.33-7.19 (m, 2H), 6.49-6.41 (m, 1H), 5.82/5.77 (2t, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.75 (d, 1H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.62 (d, 1H), 1.49-1.35 (m, 3H), 1.35-1.14 (m, 2H), 0.91/0.84 (2t, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 21.

4-((2S)-2-((11-Хлор-7-этил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)бутаноил)амино)-2-фторбензамид (смесь двух диастереомеров)

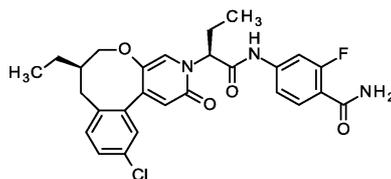


Общий способ 7 проводили с 11-хлор-7-этил-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-оном (рацемат) (25.0 мг, 78% чистота, 67.3 мкмоль, 1.0 экв.), 4-((2R)-2-бромбутаноил)амино)-2-фторбензамидом (единственный стереоизомер) (40.8 мг, 135 мкмоль, 2.0 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (25 мкл, 200 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 0.9 мл), включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 42.0 мг (количественный теоретический выход).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=512$   $[M+H]^+$ .

Пример 22.

4-({(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-7-этил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 37 мг 4-{{(2S)-2-(11-хлор-7-этил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)бутаноил}амино}-2-фторбензамида (смесь двух диастереомеров), пример 21, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение 22) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=1.26$  мин, 99% de): 10.8 мг (31% от теоретического выхода), единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=2.70$  мин): 10.2 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

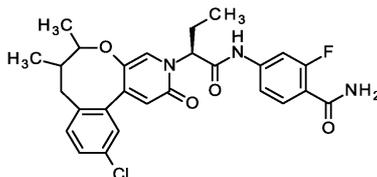
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID-3 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.57$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=512$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.87/10.84 (2s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 6.39/6.34 (2s, 1H), 5.61-5.52 (m, 1H), 4.58-4.47 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.77 (br d, 1H), 2.28-2.02 (m, 3H), 1.86-1.68 (m, 1H), 1.36-1.16 (m, 2H), 0.99 (t, 3H), 0.89 (t, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 23.

4-{{(2S)-2-(11-Хлор-6,7-диметил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)бутаноил}амино}-2-фторбензамид (смесь стереоизомеров)

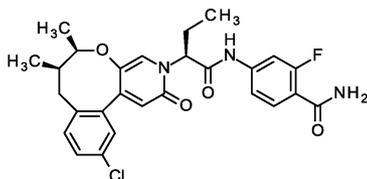


Общий способ 7 проводили с 11-хлор-6,7-диметил-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-оном (смесь стереоизомеров) (65.0 мг, 224 мкмоль, 1.0 экв.), 4-{{(2R)-2-бромбутаноил}амино}-2-фторбензамидом (единственный стереоизомер) (68.0 мг, 224 мкмоль, 1.0 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (84 мкл, 670 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 3.75 мл), включая следующие вариации методики: После перемешивания всю ночь, дополнительные количества 4-{{(2R)-2-бромбутаноил}амино}-2-фторбензамида (единственный стереоизомер) (20.4 мг, 67.2 мкмоль, 0.3 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (21 мкл, 168 мкмоль, 0.75 экв.) добавляли и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 3 ч. Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 80:20 - 5:95). Выход: 55.0 мг (48% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.03/1.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=512$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 24.

4-({(2S)-2-[(6R,7R)-11-Хлор-6,7-диметил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



Разделение стереоизомеров 50 мг 4-{{(2S)-2-(11-хлор-6,7-диметил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)бутаноил}амино}-2-фторбензамида (смесь стереоизомеров), пример 23, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение 24) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=5.25$  мин, 99% de): 5.60 мг (5% от теоретического выхода), единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=6.01$  мин): 1.70 мг, единственный стереоизомер 3 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=7.18$  мин): 17.3 мг, единственный стереоизомер 4 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=8.65$  мин): 18.3 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IF 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 60% н-гептан/40% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 15 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

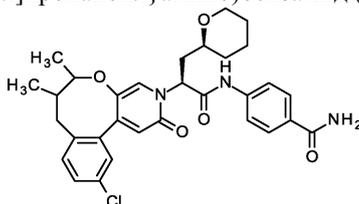
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IF 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 60% изогексан/40% этанол; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=512$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 1H), 6.40/6.35 (2s, 1H), 5.59 (dd, 1H), 3.58-3.45 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.23-2.03 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 1H), 1.38/1.32 (2d, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.89/0.77 (2t, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 25.

4-({(2S)-2-(11-Хлор-6,7-диметил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил)-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноил}амино)бензамид (смесь стереоизомеров)

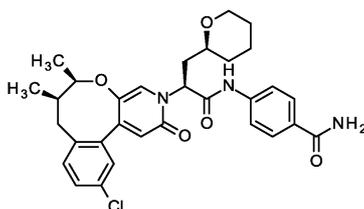


Общий способ 7 проводили с 11-хлор-6,7-диметил-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-оном (смесь стереоизомеров) (25.0 мг, 86.3 мкмоль, 1.0 экв.), 4-({(2R)-2-бром-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноил}амино)бензамидом (единственный стереоизомер) (46.0 мг, 129 мкмоль, 1.5 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (32 мкл, 260 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 0.5 мл), и неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 80:20 - 5:95). Выход: 38.7 мг (79% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=564$   $[M+H]^+$ .

Пример 26.

4-({(2S)-2-[(6R,7R)-11-Хлор-6,7-диметил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение стереоизомеров 35 мг 4-({(2S)-2-(11-хлор-6,7-диметил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил)-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноил}амино)бензамида (смесь стереоизомеров), Пример 25, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение 26) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=6.41$  мин, 99% de): 6.0 мг (12% от теоретического выхода), единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=9.80$  мин): 7.0 мг, смесь стереоизомеров (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=6.43/8.10$  мин): 3.0 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IE 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 15 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

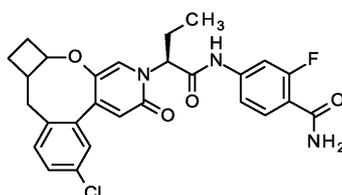
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IE 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 50% изогексан/50% этанол; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=564$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]=9.80 (s, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.93 (dd, 1H), 6.20-5.57 (m, 2H), 4.09-3.94 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.63-2.46 (m, 3H), 1.97-1.47 (m, 8H), 1.40 (d, 3H), 1.00 (d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 27.

4-{{(2S)-2-(цис-6-Хлор-3-оксо-3,9,9а,10,11,11а-гексагидро-2Н-циклобута[4,5][3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-2-ил)бутаноил}амино}-2-фторбензамид (смесь двух диастереомеров)



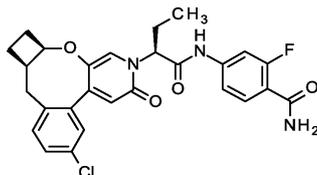
1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (46 мкл, 0.37 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при ком-

натной температуре в раствор цис-6-хлор-9а,10,11,11а-тетрагидро-2Н-циклобута[4,5][3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3(9Н)-она (рацемат) (35 мг, 0.12 ммоль) в 2-пропаноле/аcetоне (4:1, 3.75 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-{[(2R)-2-бромбутаноил]амино}-2-фторбензамида (единственный стереоизомер) (55 мг, 0.18 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 43 мг (69% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=510$   $[M+H]^+$ .

Пример 28.

4-({(2S)-2-[(9aR,11aR)-6-Хлор-3-оксо-3,9,9а,10,11,11а-гексагидро-2Н-циклобута[4,5][3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров и атропизомеров 32 мг 4-{[(2S)-2-(цис-6-хлор-3-оксо-3,9,9а,10,11,11а-гексагидро-2Н-циклобута[4,5][3] бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2-ил)бутаноил]амино}-2-фторбензамида (смесь двух диастереомеров), пример 27, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 28), (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=2.81$  мин, >99% de): 5 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=3.37$  мин): 4 мг, единственный стереоизомер 3 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=4.57$  мин): 5 мг, единственный стереоизомер 4 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=5.35$  мин): 3 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; температура: 30°C; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 265 нм.

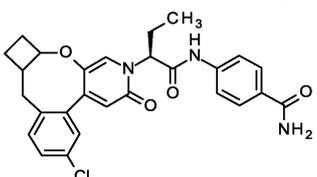
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; температура: 50°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=510$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.93-10.74 (m, 1H), 7.70 (br t, 1H), 7.64 (br d, 1H), 7.53 (br d, 2H), 7.48-7.38 (m, 4H), 7.36 (br s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.66-5.53 (m, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.21-1.99 (m, 3H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 1H), 0.92-0.83 (m, 3H).

Пример 29.

4-({(2S)-2-[(цис-6-Хлор-3-оксо-3,9,9а,10,11,11а-гексагидро-2Н-циклобута[4,5][3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2-ил]бутаноил}амино)-бензамид (смесь двух диастереомеров)

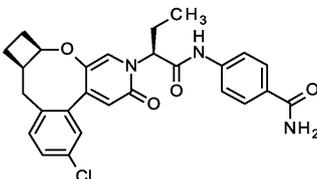


1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (66 мкл, 0.53 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор цис-6-хлор-9а,10,11,11а-тетрагидро-2Н-циклобута[4,5][3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3(9Н)-она (рацемат) (51 мг, 0.18 ммоль) в 2-пропаноле/аcetоне (4:1, 5.5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-{[(2R)-2-бромбутаноил]амино}бензамида (единственный стереоизомер) (76 мг, 0.27 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 39 мг (43% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.81$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=492$   $[M+H]^+$ .

Пример 30.

4-({(2S)-2-[(9aR,11aR)-6-Хлор-3-оксо-3,9,9а,10,11,11а-гексагидро-2Н-циклобута[4,5][3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2-ил]бутаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров и атропизомеров 35 мг 4-((2S)-2-[цис-6-хлор-3-оксо-3,9,9а,10,11,11а-гексагидро-2Н-циклобута[4,5][3] бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2-ил]бутаноил)амино)бензамида (смесь двух диастереомеров), пример 29, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 30) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=7.09$  мин, >99% de): 5 мг, единственный стереоизомер 4 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=8.30$  мин): 3 мг, единственный стереоизомер 3 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=10.81$  мин): 1 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=12.50$  мин): 9 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IE 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; температура: 60°C; скорость потока: 15 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

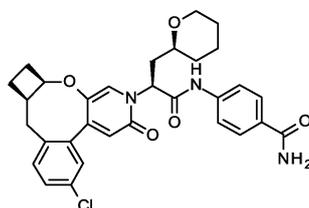
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IE 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; температура: 50°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=492$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.72-10.63 (m, 1H), 7.94-7.81 (m, 3H), 7.67 (d, 2H), 7.49-7.33 (m, 4H), 7.26 (br s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.70-5.58 (m, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 3H), 1.81-1.65 (m, 1H), 1.37-1.21 (m, 1H), 0.89 (t, 3H).

Пример 31.

4-((2S)-2-[(9aR,11aR)-6-Хлор-3-оксо-3,9,9а,10,11,11а-гексагидро-2Н-циклобута[4,5][3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноил)амино)бензамид (единственный стереоизомер)



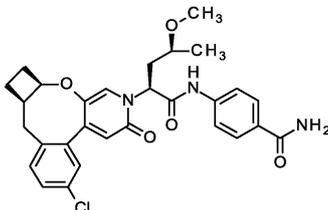
1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (33 мкл, 0.26 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (9aR,11aR)-6-хлор-9а,10,11,11а-тетрагидро-2Н-циклобута[4,5][3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3(9H)-она (единственный стереоизомер) (25 мг, 0.09 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (4:1, 2.7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-((2R)-2-бром-3-[(2S)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]пропаноил)амино)бензамида (единственный стереоизомер) (46 мг, 0.13 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, при 40°C в течение еще 22 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 30 мг (61% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=562$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.75-10.57 (m, 1H), 7.92-7.78 (m, 3H), 7.70 (d, 2H), 7.54-7.30 (m, 4H), 7.26 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.81 (br t, 1H), 4.60 (q, 1H), 3.85 (br d, 1H), 3.3-3.16 (m, 2H, частично скрытый), 2.82-2.63 (m, 2H), 2.63-2.5 (m, 2H, частично скрытый), 2.30-2.01 (m, 3H), 1.94-1.57 (m, 3H), 1.48-1.20 (m, 5H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 32.

4-((2S,4S)-2-[(9aR,11aR)-6-Хлор-3-оксо-3,9,9а,10,11,11а-гексагидро-2Н-циклобута[4,5][3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2-ил]-4-метоксипентаноил)амино)бензамид (единственный стереоизомер)



1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (21 мкл, 0.17 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (9aR,11aR)-6-хлор-9а,10,11,11а-тетрагидро-2Н-циклобута[4,5][3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3(9H)-она (единственный стереоизомер) (16 мг, 0.06 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (4:1, 0.6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-((2R,4S)-2-бром-4-метоксипентаноил)амино)бензамида (единственный стереоизомер) (18 мг, 0.06 ммоль, 1.0 экв.) и 2-пропанола/ацетона (4:1, 0.6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, с последующим добавлением 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (7 мкл, 0.06 ммоль, 1.0 экв.), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дополнительного дня и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 19 мг (61% от

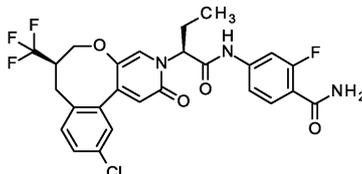
теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=536$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.74-10.58 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 3H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.56-7.31 (m, 3H), 7.23 (br s, 1H), 6.40-6.35 (m, 1H), 5.84 (br t, 1H), 4.60 (q, 1H), 3.3-3.20 (m, 2H, частично скрытый), 3.17/3.15 (2s, 3H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.32-2.04 (m, 3H), 1.82-1.66 (m, 1H), 1.40-1.22 (m, 1H), 1.19-1.10 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 33.

4-({(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (75 мкл, 0.60 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (69 мг, 0.20 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (4:1, 1.05 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-{{(2R)-2-бромбутаноил}амино}-2-фторбензамида (единственный стереоизомер) (79 мг, 0.26 ммоль, 1.3 экв.) и еще 2-пропанола/ацетона (4:1, 1.05 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси N,N-диметилформамид/ацетонитрил/воды. Нерастворенное вещество фильтровали и сушили в вакууме. Выход: 52 мг (47% от теоретического выхода).

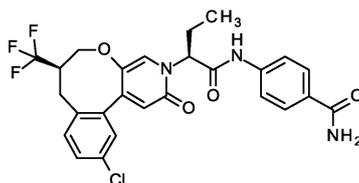
Фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 40 мг (36% от теоретического выхода).

52 мг-партия: LC-MS (способ 4):  $R_t=1.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=552$   $[M+H]^+$  40 мг-партия: LC-MS (способ 1):  $R_t=1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=552$   $[M+H]^+$ .

40 мг-партия:  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.93-10.77 (m, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.47-7.32 (m, 3H), 6.47-6.35 (m, 1H), 5.56 (dd, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 4.12-3.99/3.85-3.72 (2m, 1H), 3.27-3.19/3.15-2.99 (2m, 2H), 2.85-2.75/2.61-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.25-2.08 (m, 2H), 0.99-0.84 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 34.

4-({(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]бутаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



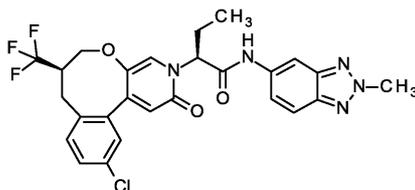
1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (38 мкл, 0.30 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (34 мг, 0.10 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (3:1, 0.8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-{{(2R)-2-бромбутаноил}амино}бензамида (единственный стереоизомер) (31 мг, 0.11 ммоль, 1.1 экв.) и еще 2-пропанола/ацетона (3:1, 0.8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 41 мг (76% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=534$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.74-10.62 (m, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.91-7.81 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 7.56-7.32 (m, 3H), 7.30-7.19 (m, 1H), 6.47-6.34 (m, 1H), 5.60 (dd, 1H), 4.82-4.65 (m, 1H), 4.12-4.00/3.92-3.72 (2m, 1H), 3.3-3.19/3.16-2.96 (2m, 2H), 2.85-2.75/2.62-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.25-2.08 (m, 2H), 0.99-0.83 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 35.

(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-N-(2-метил-2H-бензотриазол-5-ил)бутанамид (единственный стереоизомер)



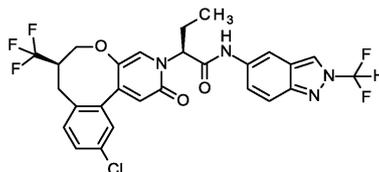
1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (38 мкл, 0.30 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-c]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (34 мг, 0.10 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (3:1, 0.8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением (2R)-2-бром-N-(2-метил-2H-бензотриазол-5-ил)бутанамида (единственный стереоизомер) (34 мг, 0.11 ммоль, 1.1 экв.) и еще 2-пропанола/ацетона (3:1, 0.8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 33 мг (60% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=546$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.77-10.66 (m, 1H), 8.37-8.31 (m, 1H), 8.05-7.96 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.57-7.32 (m, 4H), 6.48-6.35 (m, 1H), 5.63 (dd, 1H), 4.81-4.66 (m, 1H), 4.45 (s, 3H), 4.10-4.02/3.85-3.76 (2m, 1H), 3.14-2.96 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 1H, частично скрытый), 2.26-2.08 (m, 2H), 0.99-0.84 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 36.

(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-c]пиридин-3-ил]-N-[2-(дифторметил)-2H-индазол-5-ил]бутанамид (единственный стереоизомер)



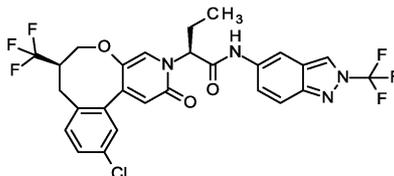
Общий способ 7 проводили с (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-c]пиридин-2(6H)-оном (единственный стереоизомер) (33.9 мг, 103 мкмоль, 1.0 экв.), (2R)-2-бром-N-[2-(дифторметил)-2H-индазол-5-ил]бутанамидом (единственный стереоизомер) (57.0 мг, 90% чистота, 154 мкмоль, 1.5 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (37 мкл, 290 мкмоль, 2.84 экв.) в смеси 2-пропанола/ацетона (4:1, 1.25 мл), включая следующие вариации методики: После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре всю ночь, еще количества 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (19 мкл, 150 мкмоль, 1.5 экв.) добавляли и смесь перемешивали снова всю ночь. Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 1:95). Выход: 23.0 мг (38% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=581$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.61/10.57 (2br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.33-8.23 (m, 1H), 8.22/8.10 (2s, 1H), 8.04-7.94 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 6.44/6.39 (2s, 1H), 5.72-5.52 (m, 1H), 4.85-4.64 (m, 1H), 3.88/3.79 (2t, 1H), 3.27-2.93 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 0.94/0.91 (2t, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 37.

(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-c]пиридин-3-ил]-N-[2-(трифторметил)-2H-индазол-5-ил]бутанамид (единственный стереоизомер)



Общий способ 7 проводили с (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-c]пиридин-2(6H)-оном (единственный стереоизомер) (71.7 мг, 217 мкмоль, 1.0 экв.), (2R)-2-бром-N-[2-(трифторметил)-2H-индазол-5-ил]бутанамидом (единственный стереоизомер) (177 мг, 86% чистота, 435 мкмоль, 2.0 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (77 мкл, 620 мкмоль, 2.83 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 3.8 мл), включая следующие вариации методики: После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре всю ночь, еще количества 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (41 мкл,

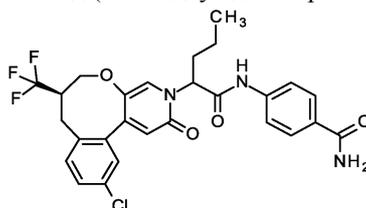
330 мкмоль, 1.5 экв.) добавляли и смесь перемешивали снова всю ночь. Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 1:95). Выход: 86.0 мг (66% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=4.13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=599$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.67/10.63 (2s, 1H), 9.07/9.06 (2s, 1H), 8.30/8.27 (2s, 1H), 7.99/7.96 (2s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57-7.30 (m, 4H), 6.44/6.38 (2s, 1H), 5.67-5.57 (m, 1H), 4.81-4.64 (m, 1H), 3.79 (t, 1H), 3.17-2.92 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 0.94/0.91 (2t, 3H).  
Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 38.

4-({2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]пентаноил}амино)бензамид (смесь двух диастереомеров)



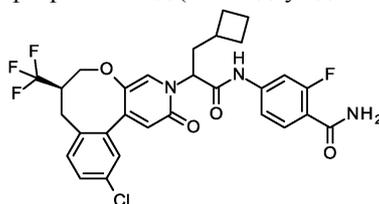
1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (35 мкл, 0.28 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (31 мг, 0.09 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (3:1, 0.8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-[(2-бромпентаноил)амино]бензамида (рацемат) (33 мг, 92% чистота, 0.10 ммоль, 1.1 экв.) и еще 2-пропанола/ацетона (3:1, 0.8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 37 мг (73% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=548$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.76-10.65 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 7.57-7.32 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.46-6.35 (m, 1H), 5.75-5.63 (m, 1H), 4.81-4.66 (m, 1H), 4.10-3.73 (m, 1H), 3.28-2.98 (m, 2H), 2.62-2.5 (m, 1H, частично скрытый), 2.21-2.02 (m, 2H), 1.43-1.19 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).  
Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 39.

4-{{2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-циклобутилпропаноил}амино}-2-фторбензамид (смесь двух диастереомеров)

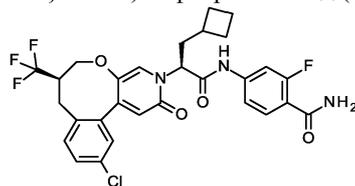


Общий способ 7 проводили с (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-2(6H)-оном (единственный стереоизомер) (29.0 мг, 78% чистота, 68.5 мкмоль, 1.0 экв.), 4-(2-бром-3-циклобутилпропаноил)-2-фторбензамидом (рацемат) (31.0 мг, 91% чистота, 82.2 мкмоль, 1.2 экв.), и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (26 мкл, 210 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 1.25 мл), включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 20.0 мг (49% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.89/3.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=592$   $[M+H]^+$ .

Пример 40.

4-({(2R)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-циклобутилпропаноил}амино)-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 15 мг 4-{{2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-циклобутилпропаноил}амино}-2-фторбензамида (смесь двух диастереомеров), пример 39, дала единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение 40) (хи-

ральная ВЭЖХ:  $R_t=4.66$  мин, 99% de): 6.5 мг (14% от теоретического выхода), единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=7.07$  мин): 8.8 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 55% н-гептан/45% 2-пропанол; температура: 40°C; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

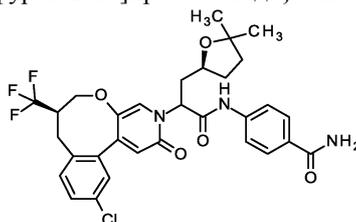
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 55% изогексан/45% 2-пропанол; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

LC-MS (способ 5):  $R_t=1.45$  мин; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z=590$  [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.87/10.80 (2s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.57-7.35 (m, 6H), 6.41/6.37 (2s, 1H), 5.66-5.54 (m, 1H), 4.81-4.62 (m, 1H), 3.78 (t, 1H), 3.07 (br d, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 3H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 1H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 41.

4-{2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2S)-5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил]пропанамидо}бензамид (смесь двух диастереомеров)



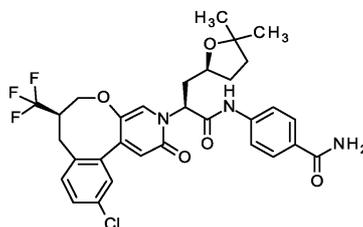
2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2S)-5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил]пропановую кислоту (смесь двух диастереомеров) (98 мг, 87% чистота, 0.17 ммоль), пиридин (15 мкл, 0.19 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (152 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.26 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 4-аминобензамида (26 мг, 0.19 ммоль, 1.1 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч и переливали в ледяную воду. После разделения фаз, органическую фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 67 мг (64% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.08$  мин; MS (ESI<sub>pos</sub>):  $m/z=618$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.72-10.52 (m, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.56-7.31 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H), 6.44-6.32 (m, 1H), 5.85-5.60 (m, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 4.09-3.70 (m, 2H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.79-2.70/2.60-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.42-2.19 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 3H), 1.15/1.09 (2s, 6H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 42.

4-({(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2S)-5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил]пропанамидо}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 64 мг 4-{2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2S)-5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил]пропанамидо}-бензамида (смесь двух диастереомеров), пример 41, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 42) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=2.50$  мин, >99% de): 47 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=3.90$  мин, >99% de): 10 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak OZ-H 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 70% н-гептан/30% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 25 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

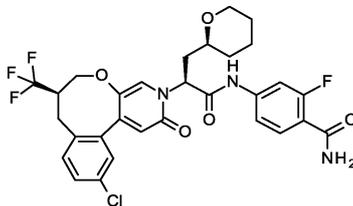
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak OZ-3 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 80% н-гексан/20% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.72-10.50 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91-7.80 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 1.51-1.32 (m, 3H), 7.24 (br s, 1H), 6.45-6.32 (m, 1H), 5.78-5.60 (m, 1H), 4.81-4.64 (m, 1H), 4.09-3.71 (m, 2H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.81-2.69/2.60-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.42-2.18 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 1H),

1.75-1.55 (m, 3H), 1.15/1.09 (2s, 6H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 43.

4-((2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино)-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



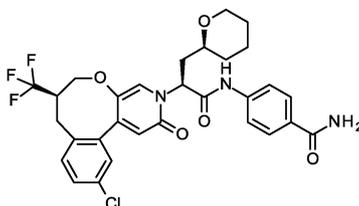
1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (45 мкл, 0.36 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (40 мг, 0.12 ммоль) в 2-пропаноле/аcetоне (3:1, 0.8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-((2R)-2-бром-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино)-2-фторбензамида (единственный стереоизомер) (49 мг, 0.13 ммоль, 1.1 экв.) и еще 2-пропанола/аcetона (3:1, 0.8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Еще 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (15 мкл, 0.12 ммоль, 1.0 экв.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 41 мг (55% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=622$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.89-10.62 (m, 1H), 8.03-7.87 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.59-7.32 (m, 6H), 6.44-6.32 (m, 1H), 5.82-5.61 (m, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 4.13-4.00/3.91-3.72 (2m, 2H), 3.3-3.18 (m, 2H, частично скрытый), 3.18-2.97 (m, 2H), 2.62-2.5 (m, 1H, частично скрытый), 2.31-2.08 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.49-1.19 (m, 4H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 44.

4-((2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино)бензамид (единственный стереоизомер)



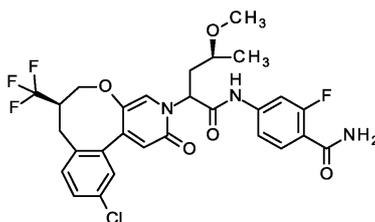
1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (75 мкл, 0.60 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (69 мг, 0.20 ммоль) в 2-пропаноле/аcetоне (4:1, 2.5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-((2R)-2-бром-3-[(2S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]пропаноил)амино)бензамида (единственный стереоизомер) (78 мг, 0.22 ммоль, 1.1 экв.) и еще 2-пропанола/аcetона (4:1, 2.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 77 мг (64% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=604$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.72-10.52 (m, 1H), 8.05-7.80 (m, 4H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.56-7.32 (m, 3H), 7.31-7.22 (m, 1H), 6.45-6.32 (m, 1H), 5.85-5.66 (m, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 4.10-4.01/3.90-3.73 (2m, 2H), 3.3-3.20 (m, 2H), 3.17-2.98 (m, 2H), 2.62-2.5 (m, 1H, частично скрытый), 2.32-2.10 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 1H), 1.48-1.20 (m, 4H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 45.

4-((4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метоксипентаноил)амино)-2-фторбензамид (смесь двух диастереомеров)



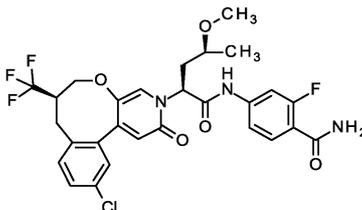
4-Амино-2-фторбензамид (38 мг, 0.25 ммоль, 1.1 экв.), *N,N*-диизопропилэтиламин (97 мкл, 0.56 ммоль, 2.5 экв.) и раствор НАТУ (110 мг, 0.29 ммоль, 1.3 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (2ξ)-2-[(7*R*)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеро-пентоновой кислоты (смесь двух диастереомеров) (128 мг, 80% принятая чистота неочищенного продукта, 0.22 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5.5 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали с применением воды, фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Этот осадок растворяли в дихлорметане и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент дихлорметан/метанол). Выход: 52 мг (39% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=596$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.92-10.73 (m, 1H), 8.06-7.97 (m, 1H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.59-7.33 (m, 6H), 6.46-6.34 (m, 1H), 5.84-5.71 (m, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 4.08-3.95/3.92-3.74 (2m, 1H), 3.3-3.00 (m, 6H, частично скрытый), 2.83-2.74/2.62-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.40-2.16 (m, 2H), 1.19-1.08 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 46.

4-((2*S*,4*S*)-2-[(7*R*)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метоксипентаноил)амино)-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 50 мг 4-((4*S*)-2-[(7*R*)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метоксипентаноил)амино)-2-фторбензида (смесь двух диастереомеров), пример 45, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 46) (хиральная SFC:  $R_t=0.61$  мин, >99% de): 17 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная SFC:  $R_t=0.86$  мин, >99% de): 21 мг.

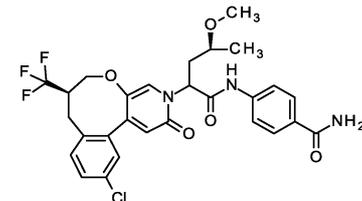
Способ разделения: SFC: колонка: Daicel Chiralpak IG 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 70% диоксид углерода/30% метанол; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ анализа: SFC: колонка: Daicel Chiralpak IG 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 70% диоксид углерода/30% 2-пропанол; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.92-10.71 (m, 1H), 8.05-7.96 (m, 1H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.58-7.32 (m, 6H), 6.46-6.33 (m, 1H), 5.84-5.68 (m, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 4.10-3.97/3.84-3.72 (2m, 1H), 3.3-2.98 (m, 6H, частично скрытый), 2.84-2.73/2.63-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.31-2.16 (m, 2H), 1.15 (d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 47.

4-((4*S*)-2-[(7*R*)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метоксипентаноил)амино)бензамид (смесь двух диастереомеров)



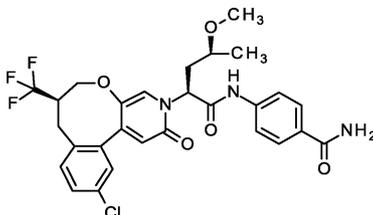
4-Аминобензамид (33 мг, 0.25 ммоль, 1.1 экв.), *N,N*-диизопропилэтиламин (97 мкл, 0.56 ммоль, 2.5 экв.) и раствор НАТУ (110 мг, 0.29 ммоль, 1.3 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (2ξ)-2-[(7*R*)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеро-пентоновой кислоты (смесь двух диастереомеров) (128 мг, 80% принятая чистота неочищенного продук-

та, 0.22 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали с применением воды, фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Этот остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент циклогексан/этилацетат). Выход: выделяли две партии, 67 мг и 16 мг (64% от теоретического выхода для обеих партий вместе).

67 мг-партия: LC-MS (способ 4):  $R_t=1.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=578$   $[M+H]^+$ .

Пример 48.

4-((2S,4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метоксипентаноил)амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 82 мг 4-((4S)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метоксипентаноил)амино)бензамида (смесь двух диастереомеров), пример 47, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 48) (хиральная SFC:  $R_t=4.44$  мин, >99% de): 19 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная SFC:  $R_t=6.31$  мин, >99% de): 22 мг.

Способ разделения: SFC: колонка: Daicel Chiralpak IE 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 65% диоксид углерода/35% метанол; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ анализа: SFC: колонка: Daicel Chiralpak IE, 50 мм×4.6 мм; элюент: 70% диоксид углерода/30% метанол; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.75-10.58 (m, 1H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.91-7.79 (m, 3H), 7.70 (d, 2H), 7.57-7.32 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H), 6.46-6.33 (m, 1H), 5.86-5.73 (m, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 4.10-3.95/3.84-3.71 (2m, 1H), 3.3-2.97 (m, 6H, частично скрытый), 2.85-2.73/2.63-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.16 (d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Альтернативный путь синтеза.

1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (93 мкл, 0.74 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (82 мг, 0.25 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (4:1, 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-((2R,4S)-2-бром-4-метоксипентаноил)амино)бензамида (единственный стереоизомер) (90 мг, 0.27 ммоль, 1.1 экв.) и еще 2-пропанола/ацетона (4:1, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 106 мг (74% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=578$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.75-10.56 (m, 1H), 8.07-7.97 (m, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.70 (d, 2H), 7.57-7.32 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H), 6.46-6.33 (m, 1H), 5.88-5.73 (m, 1H), 4.81-4.64 (m, 1H), 4.10-3.97/3.92-3.72 (2m, 1H), 3.3-2.97 (m, 6H, частично скрытый), 2.87-2.73/2.63-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.16 (d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Другой альтернативный путь синтеза.

1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (2.19 мл, 17.5 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (2.00 г, 96% чистота, 5.82 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (4:1, 136 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-((2R,4S)-2-бром-4-метоксипентаноил)амино)бензамида (единственный стереоизомер) (3.26 г, 9.90 ммоль, 1.7 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней и затем переливали в 0.05 Н водный раствор гидрохлорида (700 мл). После экстракции этилацетатом (2×100 мл), объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (Biotope Isolera, 100 г SNAP-Ultra картридж, элюент: дихлорметан (5 cv), дихлорметан/ацетонитрил 75:25, 50:50, 25:75 (5 cv каждый), ацетонитрил (20 cv), с получением двух фракций. Выход: 2.00 г (59% от теоретического выхода, >98% de), 1.00 г (29% от теоретического выхода, >49% de).

Хиральная SFC:  $R_t=4.03$  мин, >98% de.

Способ анализа: SFC: колонка: Chiralcel AZ-3, 3 мкм, 100 мм×4.6 мм, элюент: изократно 80% диоксид углерода/20% изопропанол, 10 мин, температура: 40°C; скорость потока: 3.0 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм, обратное давление: 130 бар.

Еще один альтернативный путь синтеза.

1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (68.5 мл, 546 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-она (единственный стереоизомер) (60.0 г, 182 ммоль) в 2-пропанол/ацетоне (4:1, 2.1 л). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-{{(2R,4S)-2-бром-4-метоксипентаноил}амино}бензамида (единственный стереоизомер) (89.9 г, 273 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней и затем нейтрализовали уксусной кислотой (31.3 мл, 546 ммоль, 3.0 экв.). Реакционную смесь концентрировали до 1/4 от начального объема и затем перелили в 0.02 Н водный раствор гидрохлорида (4.5 л). Осадок отфильтровывали при пониженном давлении, промывали водой и сушили в атмосфере воздуха (выход: 119 г). Неочищенное вещество очищали посредством SFC с получением продукта в виде единственного стереоизомера. Выход: 77.8 г (73% от теоретического выхода, >99% de).

Способ разделения: SFC: колонка: Chiralpak AZ 20 мкм, 350 мм×50 мм, элюент: изократно 70% диоксид углерода/30% изопропанол, 4 мин, температура: 30°C; скорость потока: 300 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм; обратное давление: 100 бар.

Хиральная SFC:  $R_t=1.39$  мин, >99% de.

Способ анализа: SFC: колонка: Chiralcel AZ-3, 3 мкм, 100 мм×4.6 мм, элюент: изократно 70% диоксид углерода/30% изопропанол, 10 мин, температура: 40°C; скорость потока: 3.0 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм, обратное давление: 130 бар.

Хиральная ВЭЖХ:  $R_t=3.15$  мин, >99% de.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Chiralcel OZ-3, 3 мкм, 50 мм×4.6 мм, элюент: изократно 80% гептана/20% этанола, 10 мин, температура: 50°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

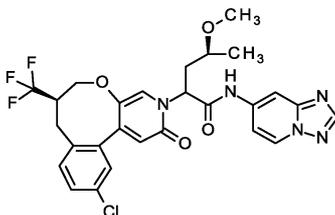
LC-MS (способ 3):  $R_t=3.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=578$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.70-10.53 (m, 1H), 8.05-7.94 (m, 1H), 7.85 (br d, 3H), 7.70 (d, 2H), 7.58-7.32 (m, 3H), 7.21 (br s, 1H), 6.48-6.31 (m, 1H), 5.91-5.71 (m, 1H), 4.83-4.64 (m, 1H), 4.09-3.97/3.87-3.68 (2m, 1H), 3.39-2.99 (m, 6H, частично скрытый), 2.85-2.74/2.65-2.50 (2m, 1H, частично скрытый), 2.34-2.15 (m, 2H), 1.16 (d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

<sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=168.03 (s, 1C), 167.17 (s, 1C), 159.71 (s, 1C), 146.90 (s, 1C), 140.97 (2 перекрывающийся s, 2C), 136.48 (s, 1C), 135.92 (s, 1C), 131.89 (s, 1C), 131.62 (d, 1CH), 129.74 (d, 1CH), 129.33 (перекрывающийся d, 1CH), 129.33 (перекрывающийся s, 1C), 128.27 (d, 2CH), 128.02 (d, 1CH), 126.24 [s, 1CF<sub>3</sub> (J=280.8 Гц)], 118.78 (d, 2CH), 116.67 (d, 1CH), 75.08 (t, 1CH<sub>2</sub>), 73.54 (d, 1CH), 55.45 (q, 1CH<sub>3</sub>O), 55.37 (d, 1CH), 44.23 (d, 1CH), 37.33 (t, 1CH<sub>2</sub>), 29.72 (t, 1CH<sub>2</sub>), 18.55 (q, 1CH<sub>3</sub>).

Пример 49.

(4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)пентанамид (смесь двух диастереомеров)



[1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиридин-7-амин гидрохлорид (23 мг, 0.13 ммоль, 1.1 экв.), пиридин (28 мкл, 0.35 ммоль, 3.0 экв.) и ТЗР (102 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.17 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеропентоновой кислоты (смесь двух диастереомеров) (57 мг, 93% чистота, 0.12 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь прежде, чем все летучие соединения удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 44 мг (66% от теоретического выхода).

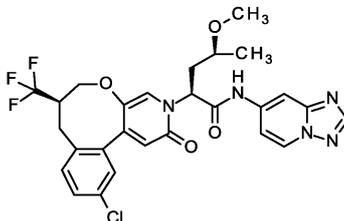
LC-MS (способ 1):  $R_t=0.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=576$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=11.06-10.87 (m, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.39/8.38 (2s, 1H), 8.22-8.16 (m, 1H), 8.09-7.91 (m, 1H), 7.56-7.29 (m, 4H), 6.46-6.36 (m, 1H), 5.87-5.74 (m, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.11-3.75 (m, 1H), 3.3-2.98 (m, 3H, частично скрытый), 3.19/3.12 (2s, 3H), 2.84-2.72/2.60-2.46 (2m, 1H, частично скрытый), 2.43-2.20 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также бы-

ли обнаружены.

Пример 50.

(2S,4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)пентанамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 41 мг (4S)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)пентанамид (смесь двух диастереомеров), пример 49, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение, пример 50) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=2.31$  мин, 99% de): 10 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=3.41$  мин, 99% de): 21 мг.

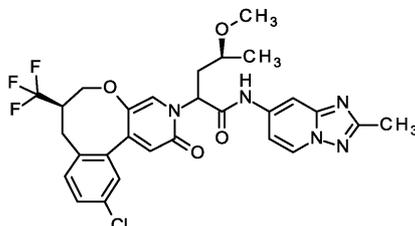
Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IC 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 60% н-гептан/40% 2-пропанол; температура: 40°C; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IC 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 60% изогептан/40% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=11.09-10.88 (m, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 8.08-7.99 (m, 1H), 7.57-7.30 (m, 4H), 6.47-6.35 (m, 1H), 5.89-5.72 (m, 1H), 4.82-4.66 (m, 1H), 4.13-3.98/3.82-3.74 (2m, 1H), 3.3-2.97 (m, 3H, частично скрытый), 3.19 (s, 3H), 2.85-2.73/2.63-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.32-2.20 (m, 2H), 1.17 (d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 51.

(4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-(2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)пентанамид (смесь двух диастереомеров)



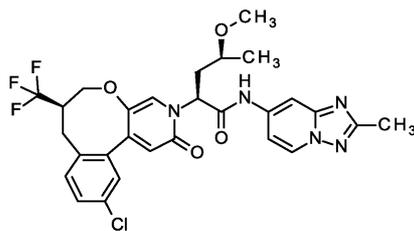
2-Метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-амин гидрохлорид (24 мг, 0.13 ммоль, 1.1 экв.), пиридин (10 мкл, 0.13 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (102 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.17 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеропентоновой кислоты (смесь двух диастереомеров) (57 мг, 93% чистота, 0.12 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч прежде, чем все летучие соединения удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в пиридине (1 мл). ТЗР (68 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.12 ммоль, 1.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем все летучие соединения удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 43 мг (63% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=0.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=590$  [M+H] $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=11.01-10.82 (m, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.09-7.90 (m, 2H), 7.56-7.32 (m, 3H), 7.28-7.19 (m, 1H), 6.46-6.34 (m, 1H), 5.86-5.72 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.08-3.75 (m, 1H), 3.25-3.00 (m, 3H), 3.18/3.11 (2s, 3H), 2.84-2.73/2.59-2.46 (2m, 1H, частично скрытый), 2.44-2.20 (m, 2H), 2.42/2.41 (2s, 3H), 1.19-1.12 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 52.

(2S,4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-(2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)пентанамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 40 мг (4S)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-(2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)пентанамида (смесь двух диастереомеров), пример 51, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 52) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=1.64$  мин, 99% de): 11 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=2.51$  мин, 99% de): 25 мг.

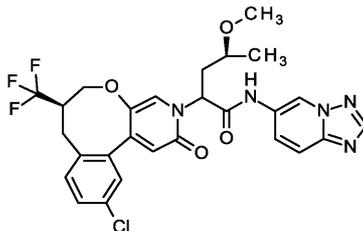
Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IC 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 50% н-гептан/50% 2-пропанол; температура: 40°C; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IC 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 50% н-гептан/50% 2-пропанол; температура: 40°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=11.02-10.82 (m, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.10-7.99 (m, 2H), 7.57-7.31 (m, 3H), 7.29-7.21 (m, 1H), 6.46-6.34 (m, 1H), 5.89-5.69 (m, 1H), 4.81-4.66 (m, 1H), 4.12-3.94/3.87-3.74 (2m, 1H), 3.3-2.98 (m, 3H, частично скрытый), 3.18 (s, 3H), 2.84-2.74/2.63-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.42 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 53.

(4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)пентанамид (смесь двух диастереомеров)



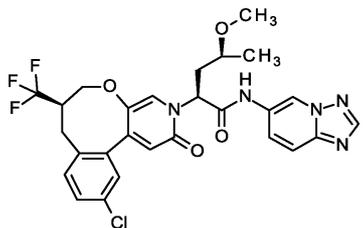
[1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиридин-6-амин (17 мг, 0.13 ммоль, 1.1 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (51 мкл, 0.29 ммоль, 2.5 экв.) и раствор НАТУ (53 мг, 0.14 ммоль, 1.2 экв.) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеро-пентоновой кислоты (смесь двух диастереомеров) (57 мг, 93% чистота, 0.12 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 49 мг (72% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.92/1.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=576$  [M+H] $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.95-10.75 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.46/8.44 (2s, 1H), 8.09-7.92 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.56-7.32 (m, 3H), 6.47-6.35 (m, 1H), 5.89-5.74 (m, 1H), 4.80-4.65 (m, 1H), 4.14-3.74 (m, 1H), 3.3-2.98 (m, 3H, частично скрытый), 3.19/3.12 (2s, 3H), 2.85-2.73/2.64-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.45-2.18 (m, 2H), 1.21-1.11 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 54.

(2S,4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)пентанамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 45 мг (4S)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-

3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)пентанамида (смесь двух диастереомеров), пример 53, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 54) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=2.38$  мин, 99% de): 16 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=3.25$  мин, 99% de): 22 мг.

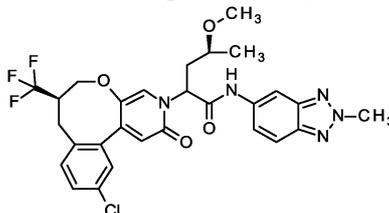
Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IE 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 50% н-гептан/50% 2-пропанол; температура: 60°C; скорость потока: 25 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IE 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 50% н-гептан/50% 2-пропанол; температура: 40°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.97-10.73 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.57-7.33 (m, 3H), 6.48-6.35 (m, 1H), 5.90-5.73 (m, 1H), 4.82-4.65 (m, 1H), 4.14-3.99/3.87-3.72 (2m, 1H), 3.3-2.97 (m, 3H, частично скрытый), 3.19 (s, 3H), 2.86-2.73/2.64-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.32-2.15 (m, 2H), 1.16 (d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 55.

(4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-(2-метил-2Н-бензотриазол-5-ил)пентанамид (смесь двух диастереомеров)



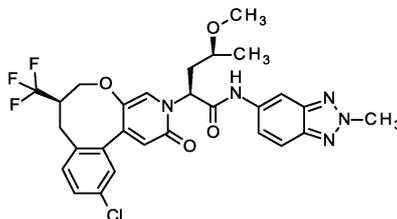
2-Метил-2Н-бензотриазол-5-амин (19 мг, 0.13 ммоль, 1.1 экв.), пиридин (11 мкл, 0.13 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (104 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.18 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеро-пентоновой кислоты (смесь двух диастереомеров) (57 мг, 95% чистота, 0.12 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин прежде, чем все летучие соединения удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 58 мг (80% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.10/2.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=590$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.75-10.59 (m, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 8.10-7.93 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.58-7.32 (m, 4H), 6.46-6.34 (m, 1H), 5.91-5.79 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.45/4.45 (2s, 3H), 4.08-3.75 (m, 1H), 3.25-2.99 (m, 3H), 3.19/3.12 (2s, 3H), 2.84-2.73/2.61-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.43-2.19 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 56.

(2S,4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-(2-метил-2Н-бензотриазол-5-ил)пентанамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 55 мг (4S)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-(2-метил-2Н-бензотриазол-5-ил)пентанамида (смесь двух диастереомеров), пример 55, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 56) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=1.18$  мин, 99% de): 14 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=1.76$  мин, 99% de): 29 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IC 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 50% н-гептан/50% 2-пропанол; температура: 60°C; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

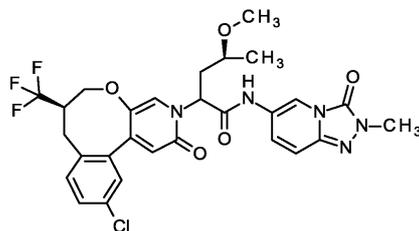
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IC 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 50% н-гептан/50% 2-пропанол; температура: 40°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.77-10.60 (m, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.58-7.30 (m, 4H), 6.46-6.34 (m, 1H), 5.91-5.77 (m, 1H), 4.81-4.65 (m, 1H), 4.45 (s, 3H), 4.12-3.97/3.87-3.72 (2m, 1H), 3.3-2.97 (m, 3H, частично скрытый), 3.19 (s, 3H), 2.86-2.73/2.64-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.35-2.18 (m, 2H), 1.16 (d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

жены.

Пример 57.

(4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)пентанамид (смесь двух диастереомеров)



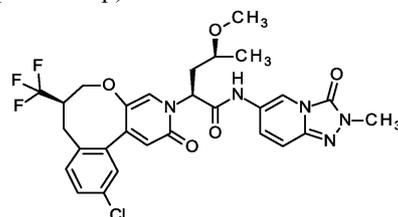
6-Амино-2-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он гидрохлорид (26 мг, 0.13 ммоль, 1.1 экв.), пиридин (28 мкл, 0.35 ммоль, 3.0 экв.) и ТЗР (102 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.17 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеро-пентоновой кислоты (смесь двух диастереомеров) (57 мг, 93% чистота, 0.12 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней и фильтровали через Celite®. Фильтрат удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 57 мг (81% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=606$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.65-10.48 (m, 1H), 8.54-8.41 (m, 1H), 8.06-7.90 (m, 1H), 7.56-7.33 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.46-6.34 (m, 1H), 5.87-5.70 (m, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 4.08-3.74 (m, 1H), 3.53/3.53 (2s, 3H), 3.3-2.98 (m, 3H, частично скрытый), 3.18/3.12 (2s, 3H), 2.85-2.71/2.60-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.40-2.14 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 58.

(2S,4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)пентанамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 54 мг (4S)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)пентанамид (смесь двух диастереомеров), пример 57, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 58) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=6.45$  мин, >99% de): 17 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=10.03$  мин, >99% de): 32 мг.

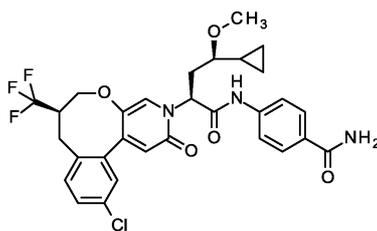
Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 60% н-гептан/40% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 60% изогексан/40% этанол; температура: 30°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.66-10.46 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 1H), 7.56-7.32 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.46-6.33 (m, 1H), 5.83-5.69 (m, 1H), 4.79-4.65 (m, 1H), 4.10-3.98/ 3.83-3.74 (2m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.3-2.99 (m, 3H, частично скрытый), 3.18 (s, 3H), 2.85-2.73/2.63-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.27-2.14 (m, 2H), 1.15 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 59.

4-((2S,4R)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-циклопропил-4-метоксибутаноил)амино)бензамид (единственный стереоизомер)



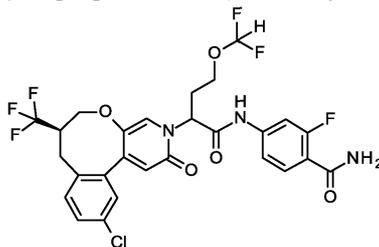
1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (30 мкл, 0.24 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-она (единственный стереоизомер) (27 мг, 0.08 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (4:1, 1.0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-{{(2R,4R)-2-бром-4-циклопропил-4-метоксибутаноил}-амино}-бензамида (единственный стереоизомер) (31 мг, 0.09 ммоль, 1.1 экв.) и еще 2-пропанола/ацетона (4:1, 1.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 дней и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 28 мг (58% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 16):  $R_t=4.51$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=604$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.76-10.47 (m, 1H), 8.11-7.93 (m, 1H), 7.92-7.78 (m, 3H), 7.70 (d, 2H), 7.58-7.31 (m, 3H), 7.22 (br s, 1H), 6.46-6.32 (m, 1H), 5.91-5.73 (m, 1H), 4.81-4.65 (m, 1H), 4.11-4.00/3.84-3.71 (2m, 1H), 3.29-3.17 (m, 3H), 3.13-2.96 (m, 2H), 2.82-2.72/2.63-2.5 (2m, 2H, частично скрытый), 2.44-2.20 (m, 2H), 0.90-0.77 (m, 1H), 0.63-0.52 (m, 1H), 0.46-0.27 (m, 2H), 0.11-0.0 (m, 1H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 60.

4-{2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)бутаноидо}-2-фторбензамид (смесь двух диастереомеров)



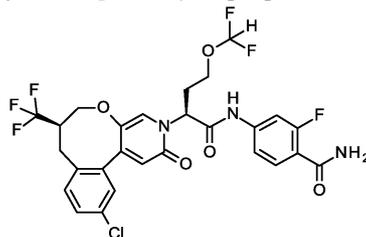
2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)бутановую кислоту (смесь двух диастереомеров) (63 мг, 0.13 ммоль), пиридин (12 мкл, 0.14 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (114 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.20 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 4-амино-2-фторбензамида (22 мг, 0.14 ммоль, 1.1 экв.) в тетрагидрофуране (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 74 мг (92% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=618$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.94-10.63 (m, 1H), 8.03-7.91 (m, 1H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.59-7.32 (m, 6H), 6.64/6.63 (2t, 1H), 6.47-6.35 (m, 1H), 5.81-5.58 (m, 1H), 4.78-4.63 (m, 1H), 4.17-3.73 (m, 3H), 3.28-2.96 (m, 2H), 2.84-2.72/2.64-2.4 (2m, 3H, частично скрытый). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 61.

4-{{(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)бутаноил}амино}-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 72 мг 4-{2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)бутаноидо}-2-фторбензамид (смесь двух диастереомеров), пример 60, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение при-

мер 61) (хиральная SFC:  $R_t=1.41$  мин, >99% de): 26 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная SFC:  $R_t=2.01$  мин, 95% de): 23 мг.

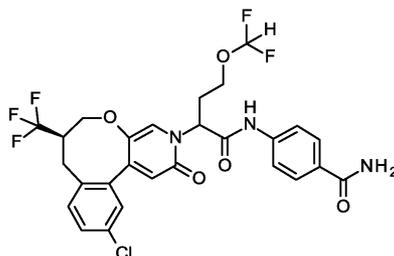
Способ разделения: SFC: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 82% диоксид углерода/18% метанол; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ анализа: SFC: колонка: Daicel Chiralpak ID, 50 мм×4.6 мм; элюент: 80% диоксид углерода/20% метанол; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.93-10.63 (m, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.74-7.32 (m, 8H), 6.63 (t, 1H), 6.46-6.33 (m, 1H), 5.82-5.56 (m, 1H), 4.81-4.62 (m, 1H), 4.18-3.71 (m, 3H), 3.16-2.96 (m, 2H), 2.86-2.74/2.65-2.4 (2m, 3H, частично скрытый). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 62.

4-{2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)бутаноамидо}бензамид (смесь двух диастереомеров)



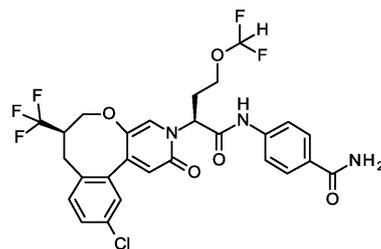
2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)бутановую кислоту (смесь двух диастереомеров) (77 мг, 0.16 ммоль), пиридин (14 мкл, 0.18 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (140 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.24 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 4-аминобензамида (24 мг, 0.18 ммоль, 1.1 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 83 мг (84% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=600$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.77-10.51 (m, 1H), 8.04-7.93 (m, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 7.57-7.32 (m, 3H), 7.26 (br s, 1H), 6.64/6.62 (2t, 1H), 6.46-6.34 (m, 1H), 5.84-5.63 (m, 1H), 4.79-4.64 (m, 1H), 4.13-3.73 (m, 3H), 3.28-2.97 (m, 2H), 2.84-2.72/2.63-2.4 (2m, 3H, частично скрытый). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 63.

4-{[(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)бутаноил]амино}бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 80 мг 4-{2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)бутаноамидо}бензамид (смесь двух диастереомеров), пример 62, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 63) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=1.41$  мин, >99% de): 20 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=1.74$  мин, >99% de): 17 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 70% н-гептан/30% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

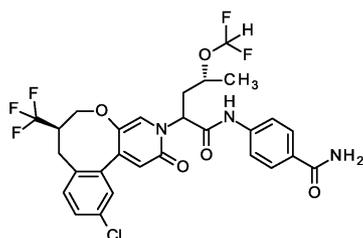
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID-3 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 70% н-гексан/30% этанол; температура: 30°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.77-10.48 (m, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 7.59-7.31 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H), 6.64 (t, 1H), 6.48-6.34 (m, 1H), 5.85-5.61 (m, 1H), 4.82-4.61 (m, 1H), 4.15-3.69 (m, 3H), 3.17-2.96 (m, 2H), 2.86-2.73/2.65-2.4 (2m, 3H, частично скрытый). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 64.

4-{[(4R)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-

с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)пентаноил]амино}бензамид (смесь двух диастереомеров)



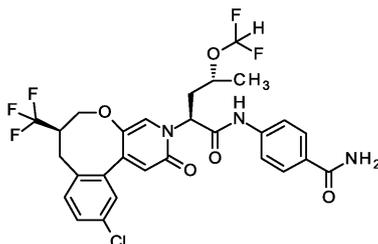
(2ξ)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-(дифторметил)-D-глицеро-пентоновую кислоту (смесь двух диастереомеров) (99 мг, 0.20 ммоль), пиридин (18 мкл, 0.22 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (175 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.30 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 4-аминобензамида (30 мг, 0.22 ммоль, 1.1 экв.) в тетрагидрофуране (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 101 мг (82% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=614$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.82-10.56 (m, 1H), 8.05-7.93 (m, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.58-7.32 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H), 6.62/6.59 (2t, 1H), 6.47-6.33 (m, 1H), 5.90-5.67 (m, 1H), 4.81-4.64 (m, 1H), 4.20-3.99/3.92-3.72 (2m, 2H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.84-2.70/2.65-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.5-2.28 (m, 2H, частично скрытый), 1.36-1.25 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 65.

4-{[(2S,4R)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)пентаноил]амино}бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 99 мг 4-{[(4R)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)пентаноил]амино}бензамида (смесь двух диастереомеров), пример 64, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 65) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=4.38$  мин, 99% de): 58 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=6.11$  мин, 99% de): 25 мг.

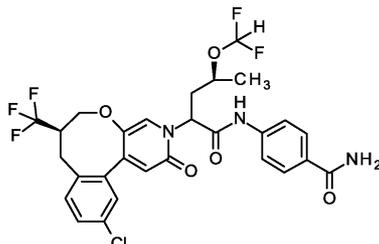
Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak OZ-H 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 55% н-гептан/45% этанол; температура: 55°C; скорость потока: 15 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak OZ-H 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 50% изогексан/50% этанол; температура: 50°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.80-10.57 (m, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.91-7.80 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 7.58-7.32 (m, 3H), 7.24 (br s, 1H), 6.59 (t, 1H), 6.47-6.33 (m, 1H), 5.86-5.68 (m, 1H), 4.81-4.63 (m, 1H), 4.23-3.99/3.85-3.72 (2m, 2H), 3.17-2.97 (m, 2H), 2.83-2.73/2.65-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.5-2.29 (m, 2H, частично скрытый), 1.30 (d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 66.

4-{[(4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)пентаноил]амино}бензамид (смесь двух диастереомеров)



(2ξ)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-

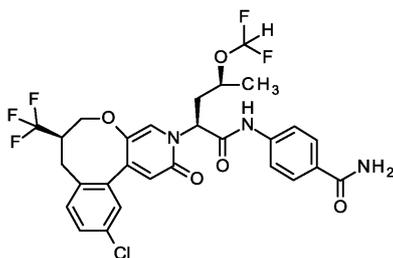
с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-(дифторметил)-L-глицеро-пентоновую кислоту (смесь двух диастереомеров) (93 мг, 89% чистота, 0.17 ммоль), пиридин (15 мкл, 0.18 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (146 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.25 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 4-аминобензамида (25 мг, 0.18 ммоль, 1.1 экв.) в тетрагидрофуране (3.6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 89 мг (87% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.97$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z=612$  [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.81-10.53 (m, 1H), 8.07-7.94 (m, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.57-7.31 (m, 3H), 7.26 (br s, 1H), 6.64/6.59 (2t, 1H), 6.45-6.35 (m, 1H), 5.88-5.70 (m, 1H), 4.80-4.65 (m, 1H), 4.25-3.73 (m, 2H), 3.13-2.96 (m, 2H), 2.83-2.72/2.64-2.5 (2m, 1H), 2.5-2.30 (m, 2H, частично скрытый), 1.36-1.25 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 67.

4-{[(2S,4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)пентаноил]амино}бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 89 мг 4-{[(4S)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)пентаноил]амино}бензамида (смесь двух диастереомеров), пример 66, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 67) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=4.18$  мин, 99% de): 29 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=4.85$  мин, 99% de): 44 мг.

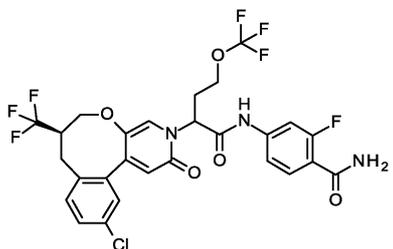
Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; температура: 30°C; скорость потока: 15 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 50% изогексан/50% этанол; температура: 30°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.75-10.50 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.67 (d, 2H), 7.57-7.31 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H), 6.64 (t, 1H), 6.47-6.35 (m, 1H), 5.89-5.70 (m, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 1H), 4.11-3.98/3.84-3.71 (2m, 1H), 3.16-2.96 (m, 2H), 2.85-2.72/2.64-2.5 (2m, 1H), 2.5-2.30 (m, 2H, частично скрытый), 1.31 (d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 68.

4-{2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(трифторметокси)бутаноил}амино-2-фторбензамид (смесь двух диастереомеров)



4-Амино-2-фторбензамид (12 мг, 76 мкмоль, 1.1 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (30 мкл, 170 мкмоль, 2.5 экв.) и раствор НАТУ (34 мг, 89 мкмоль, 1.3 экв.) в N,N-диметилформамиде (1.0 мл) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(трифторметокси)бутановой кислоты (смесь двух диастереомеров) (35 мг, 69 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (3.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч, с последующим добавлением еще 4-амино-2-фторбензамида (3 мг, 21 мкмоль, 0.3 экв.), N,N-диизопропилэтиламина (6 мкл, 34 мкмоль, 0.5 экв.) и НАТУ (13 мг, 34 мкмоль, 0.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 35 мг (80% от теоретического

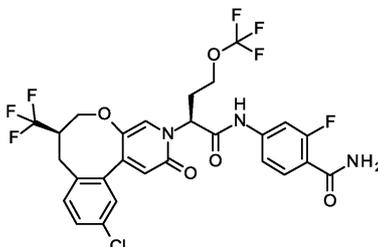
выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=636$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.94-10.86/10.65-10.59 (2m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.60-7.46 (m, 3H), 7.46-7.33 (m, 3H), 6.47-6.36 (m, 1H), 5.87-5.79/5.63-5.54 (2m, 1H), 4.79-4.64 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 4.16-4.01/3.94-3.73 (2m, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.64-2.5 (m, 3H, частично скрытый). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 69.

4- $\{[(2S)-2-[(7R)-11\text{-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8\text{-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(трифторметокси)бутаноил}]\text{амино}\}-2\text{-фторбензамид}$  (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 24 мг 4- $\{2-[(7R)-11\text{-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8\text{-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(трифторметокси)бутаноил}]\text{амино}\}-2\text{-фторбензамид}$  (смесь двух диастереомеров), пример 68, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 69) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=1.55$  мин, 94% de): 13 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=2.31$  мин, 99% de): 9 мг.

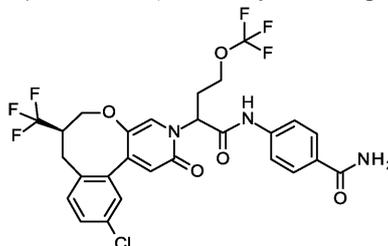
Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 80% н-гептан/20% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID-3 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 80% изогексан/20% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.94-10.86/10.67-10.58 (m/br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.60-7.46 (m, 3H), 7.46-7.23 (m, 3H), 6.48-6.36 (m, 1H), 5.86-5.78/5.64-5.54 (2m, 1H), 4.80-4.63 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 4.15-4.00/3.82-3.72 (2m, 2H), 3.15-2.98 (m, 2H), 2.67-2.5 (m, 3H, частично скрытый). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 70.

4- $\{2-[(7R)-11\text{-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8\text{-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(трифторметокси)бутаноил}]\text{амино}\}-2\text{-фторбензамид}$  (смесь двух диастереомеров)



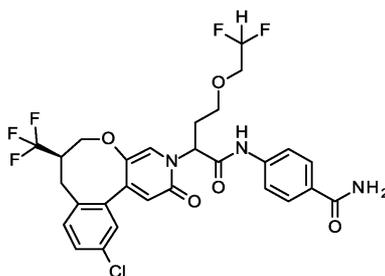
4-Аминобензамид (9 мг, 63 мкмоль, 1.1 экв.),  $N,N$ -диизопропилэтиламин (25 мкл, 140 мкмоль, 2.5 экв.) и раствор НАТУ (28 мг, 74 мкмоль, 1.3 экв.) в  $N,N$ -диметилформамиде (1.0 мл) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 2- $\{[(7R)-11\text{-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8\text{-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(трифторметокси)бутановой кислоты}$  (смесь двух диастереомеров) (29 мг, 57 мкмоль) в  $N,N$ -диметилформамиде (2.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, с последующим добавлением еще 4-аминобензамида (4 мг, 28 мкмоль, 0.5 экв.),  $N,N$ -диизопропилэтиламина (5 мкл, 28 мкмоль, 0.5 экв.) и НАТУ (11 мг, 28 мкмоль, 0.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 20 мг (56% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=618$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.76-10.70/10.54-10.47 (2m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.91-7.81 (m, 3H), 7.67 (d, 2H), 7.56-7.46 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.47-6.36 (m, 1H), 5.90-5.79/5.70-5.60 (2m, 1H), 4.80-4.65 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.15-3.96/3.94-3.71 (2m, 2H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.72-2.52 (m, 3H, частично скрытый). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 71.

4- $\{2-[(7R)-11\text{-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8\text{-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(2,2-дифторэтокси)бутаноил}]\text{амино}\}-2\text{-фторбензамид}$  (смесь двух диастереомеров)



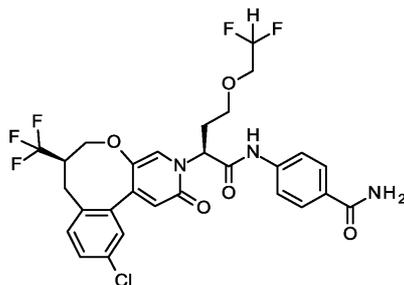
2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(2,2-дифторэтокси)бутановую кислоту (смесь двух диастереомеров) (85 мг, 0.17 ммоль), пиридин (15 мкл, 0.19 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (150 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.26 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 4-аминобензамида (26 мг, 0.19 ммоль, 1.1 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч перед добавлением воды. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Выход: 91 мг (86% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.37$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=614$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.74-10.55 (m, 1H), 8.03-7.93 (m, 1H), 7.91-7.79 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 7.56-7.32 (m, 3H), 7.26 (br s, 1H), 6.45-6.32 (m, 1H), 6.21-5.90 (m, 1H), 5.80-5.67 (m, 1H), 4.79-4.64 (m, 1H), 4.12-3.46 (m, 5H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.87-2.71/2.65-2.5 (m, 1H, частично скрытый), 2.48-2.32 (m, 2H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 72.

4-{[(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(2,2-дифторэтокси)бутаноил]амино}бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 89 мг 4-{[2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(2,2-дифторэтокси)бутаноил]амино}бензамида (смесь двух диастереомеров), пример 71, дало единственный стереоизомер 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=6.40$  мин, 99% de): 36 мг, единственный стереоизомер 2 (указанное в названии соединение пример 72) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=8.95$  мин, 99% de): 35 мг.

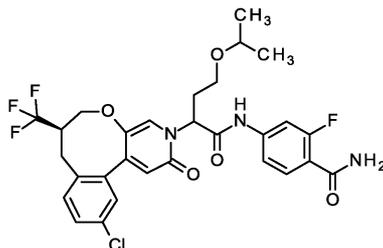
Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IG 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 40% н-гептан/60% этанол; температура: 60°C; скорость потока: 15 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IG 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 50% изогексан/50% этанол; температура: 60°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.73-10.52 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.91-7.80 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 7.56-7.33 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H), 6.46-6.33 (m, 1H), 6.07 (tt, 1H), 5.80-5.67 (m, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 4.13-3.43 (m, 5H), 3.16-2.95 (m, 2H), 2.87-2.76/2.64-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.48-2.34 (m, 2H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 73.

4-([2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(пропан-2-ил)окси]бутаноил]амино)-2-фторбензамид (смесь двух диастереомеров)



4-Амино-2-фторбензамид (27 мг, 0.17 ммоль, 1.1 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (68 мкл, 0.39 ммоль, 2.5 экв.) и раствор НАТУ (78 мг, 0.20 ммоль, 1.3 экв.) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли

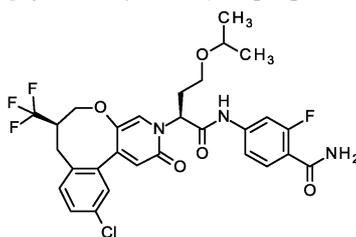
в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(пропан-2-ил)окси]бутановой кислоты (смесь двух диастереомеров) (81 мг, 92% чистота, 0.16 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 64 мг (66% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=2.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=610$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.92-10.67 (m, 1H), 8.04-7.93 (m, 1H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.60-7.30 (m, 6H), 6.46-6.33 (m, 1H), 5.79-5.64 (m, 1H), 4.79-4.64 (m, 1H), 4.10-3.94/3.92-3.72 (2m, 1H), 3.53-3.38 (m, 2H), 3.15-2.98 (m, 2H), 2.81-2.69/2.63-2.4 (2m, 1H, частично скрытый), 2.43-2.25 (m, 2H), 1.05-0.90 (m, 6H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 74.

4-({(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(пропан-2-ил)окси]бутаноил}амино)-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 60 мг 4-({2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(пропан-2-ил)окси]бутаноил}амино)-2-фторбензида (смесь двух диастереомеров), пример 73, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 74) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=1.29$  мин, >99% de): 16 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=2.03$  мин, >99% de): 14 мг.

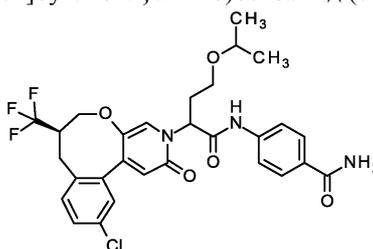
Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 70% н-гептан/30% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 70% н-гептан/30% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.87-10.67 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75-7.60 (m, 2H), 7.58-7.31 (m, 6H), 6.47-6.32 (m, 1H), 5.81-5.63 (m, 1H), 4.81-4.62 (m, 1H), 4.13-3.99/3.83-3.70 (2m, 1H), 3.55-3.39 (m, 2H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.82-2.69/2.63-2.4 (2m, 1H, частично скрытый), 2.43-2.25 (m, 2H), 1.05-0.93 (m, 6H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 75.

4-({2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(пропан-2-ил)окси]бутаноил}амино)бензамид (смесь двух диастереомеров)



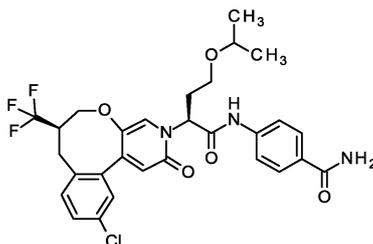
4-Аминобензамид (24 мг, 0.17 ммоль, 1.1 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (68 мкл, 0.39 ммоль, 2.5 экв.) и раствор НАТУ (78 мг, 0.20 ммоль, 1.3 экв.) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(пропан-2-ил)окси]бутановой кислоты (смесь двух диастереомеров) (81 мг, 92% чистота, 0.16 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали с применением воды, фильтровали, промывали водой и растворяли в ацетонитриле. Этот раствор применяли для очистки посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 55 мг (59% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=592$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.75-10.55 (m, 1H), 8.05-7.94 (m, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.57-7.32 (m, 3H), 7.27 (br s, 1H), 6.45-6.33 (m, 1H), 5.82-5.69 (m, 1H), 4.80-4.65 (m, 1H), 4.10-3.95/3.92-3.72 (2m, 1H), 3.54-3.39 (m, 2H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.80-2.70/2.62-2.45 (2m, 1H, частично скрытый), 2.44-2.26 (m, 2H), 1.05-0.91 (m, 6H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 76.

4-((2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(пропан-2-ил)окси]бутаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 55 мг 4-((2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(пропан-2-ил)окси]бутаноил}амино)бензамид (смесь двух диастереомеров), пример 75, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 76) (хиральная SFC:  $R_t=4.13$  мин, >99% de): 19 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная SFC:  $R_t=6.13$  мин, >99% de): 15 мг.

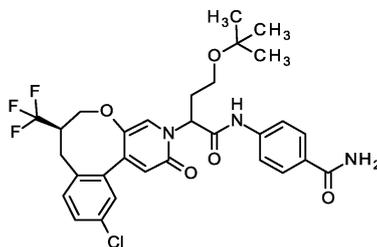
Способ разделения: SFC: колонка: Daicel Chiralpak IE 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 74% диоксид углерода/26% метанол; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ анализа: SFC: колонка: Daicel Chiralpak IE, 50 мм×4.6 мм; элюент: 70% диоксид углерода/30% метанол; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.72-10.53 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92-7.79 (m, 3H), 7.69 (d, 2H), 7.57-7.33 (m, 3H), 7.24 (br s, 1H), 6.46-6.33 (m, 1H), 5.80-5.68 (m, 1H), 4.81-4.64 (m, 1H), 4.12-3.99/3.84-3.71 (2m, 1H), 3.54-3.39 (m, 2H), 3.15-2.97 (m, 2H), 2.80-2.71/2.64-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.44-2.25 (m, 2H), 1.06-0.94 (m, 6H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 77.

4-((4-трет-Бутокси-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]бутаноил}амино)бензамид (смесь двух диастереомеров)



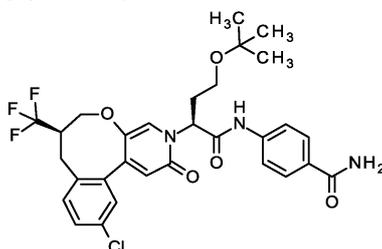
4-трет-Бутокси-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]бутановую кислоту (смесь двух диастереомеров) (53 мг, 0.11 ммоль), пиридин (9 мкл, 0.12 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (92 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.16 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 4-аминобензамида (16 мг, 0.12 ммоль, 1.1 экв.) в тетрагидрофуране (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч перед добавлением воды. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Выход: 51 мг (80% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=606$  [M+H] $^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.75-10.55 (m, 1H), 8.02/7.97 (2s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.57-7.31 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H), 6.46-6.33 (m, 1H), 5.83-5.70 (m, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 4.09-3.94/3.91-3.72 (2m, 1H), 3.63-3.57/3.47-3.3 (2m, 2H, частично скрытый), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.76-2.67/2.62-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.42-2.25 (m, 2H), 1.04/1.01 (2s, 9H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 78.

4-((2S)-4-трет-Бутокси-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]бутаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 50 мг 4-({4-трет-бутоксид-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]бутаноил}амино)бензамида (смесь двух диастереомеров), пример 77, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 78) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=1.18$  мин, >99% de): 18 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=1.71$  мин, 99% de): 17 мг.

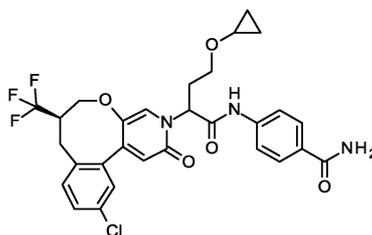
Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 70% н-гептан/30% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 25 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 70% н-гексан/30% этанол; температура: 30°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.70-10.55 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 3H), 7.70 (d, 2H), 7.57-7.31 (m, 3H), 7.24 (br s, 1H), 6.45-6.34 (m, 1H), 5.83-5.70 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.09-3.96/3.85-3.72 (2m, 1H), 3.48-3.3 (m, 2H, частично скрытый), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.76-2.67/2.62-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.40-2.26 (m, 2H), 1.04 (s, 9H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 79.

4-{{2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклопропилокси)бутаноил}амино}бензамид (смесь двух диастереомеров)



2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклопропилокси)бутановую кислоту (смесь двух диастереомеров) (66 мг, 0.14 ммоль), пиридин (12 мкл, 0.15 ммоль, 1.1 экв.) и ТЗР (123 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.21 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 4-аминобензамида (21 мг, 0.15 ммоль, 1.1 экв.) в тетрагидрофуране (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч перед добавлением воды. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Выход: 33 мг (40% от теоретического выхода).

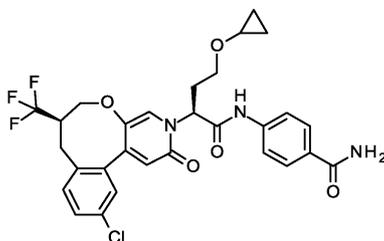
Объединенные фильтраты экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Выход: 24 мг (28% от теоретического выхода).

24 мг-партия: LC-MS (способ 4):  $R_t=1.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=590$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

33 мг-партия:  $^1\text{H-NMR}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.74-10.57 (m, 1H), 8.04-7.93 (m, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.57-7.32 (m, 3H), 7.26 (br s, 1H), 6.46-6.33 (m, 1H), 5.80-5.66 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.10-3.95/3.93-3.72 (2m, 1H), 3.57-3.3 (m, 2H, частично скрытый), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.82-2.71/2.63-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.44-2.25 (m, 2H), 0.45-0.23 (m, 4H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 80.

4-{{(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклопропилокси)бутаноил}амино}бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 55 мг 4-{{2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклопропилокси)бутаноил}амино}бензамида (смесь двух диастереомеров), пример 79, дало единственный стереоизомер 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=7.13$  мин, 99% de): 24 мг, единственный стереоизомер 2 (указанное в названии соединение пример 80) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=11.69$  мин, 99% de): 26 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IG 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 40% н-гептан/60% этанол; температура: 60°C; скорость потока: 15 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

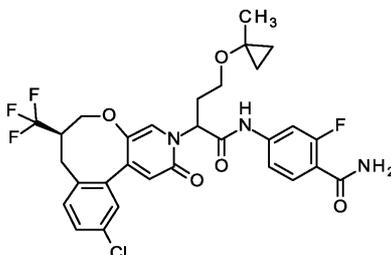
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IG 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 50% изогек-

сан/50% этанол; температура: 60°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=10.72-10.55 (m, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.91-7.80 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 7.57-7.33 (m, 3H), 7.24 (br s, 1H), 6.46-6.33 (m, 1H), 5.80-5.66 (m, 1H), 4.81-4.65 (m, 1H), 4.10-3.99/3.83-3.72 (2m, 1H), 3.58-3.3 (m, 2H, частично скрытый), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.82-2.74/2.63-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.44-2.25 (m, 2H), 0.46-0.29 (m, 4H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 81.

4-({2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(1-метилциклопропил)окси]бутаноил}амино)-2-фторбензамид (смесь двух диастереомеров)



4-Амино-2-фторбензамид (15 мг, 0.10 ммоль, 1.1 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (38 мкл, 0.22 ммоль, 2.5 экв.) и раствор НАТУ (43 мг, 0.11 ммоль, 1.3 экв.) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(1-метилциклопропил)окси]бутановой кислоты (смесь двух диастереомеров) (45 мг, 93% чистота, 0.09 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4.5 ч, еще 4-амино-2-фторбензамид (7 мг, 0.04 ммоль, 0.5 экв.) и НАТУ (16 мг, 0.04 ммоль, 0.5 экв.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней и концентрировали при пониженном давлении.

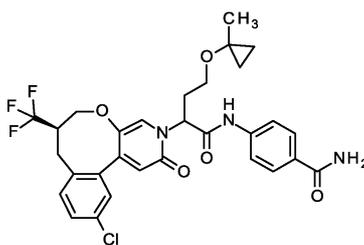
Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 10 мг (19% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4): R<sub>t</sub>=2.10 мин; MS (ESIpos): m/z=622 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=10.90-10.70 (m, 1H), 8.01/7.96 (2s, 1H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.46-7.33 (m, 3H), 6.46-6.33 (m, 1H), 5.76-5.63 (m, 1H), 4.78-4.66 (m, 1H), 4.10-3.94/3.91-3.73 (2m, 1H), 3.57-3.45 (m, 1H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.80-2.70/2.62-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.41-2.27 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 3H), 0.64-0.56 (m, 1H), 0.54-0.38 (m, 1H), 0.35-0.22 (m, 2H). Один протон скрыт. Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 82.

4-({2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(1-метилциклопропил)окси]бутаноил}амино)бензамид (смесь двух диастереомеров)



4-Аминобензамид (39 мг, 0.29 ммоль, 1.1 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (113 мкл, 0.65 ммоль, 2.5 экв.) и раствор НАТУ (129 мг, 0.34 ммоль, 1.3 экв.) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(1-метилциклопропил)окси]бутановой кислоты (смесь двух диастереомеров) (136 мг, 93% чистота, 0.26 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении при температуре водяной бани 50°C. Остаток кристаллизовали с применением воды, фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Этот остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: градиент дихлорметан/метанол). Выход: выделяли две партии, 83 мг и 48 мг (82% от теоретического выхода для обеих партий вместе).

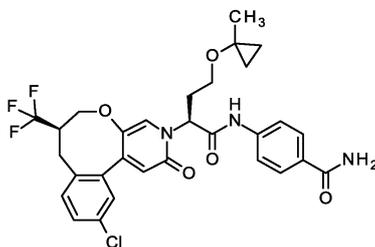
Обе партии: LC-MS (способ 4): R<sub>t</sub>=2.03 мин; MS (ESIpos): m/z=604 [M+H]<sup>+</sup>.

48 mg-batch: <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=10.72-10.56 (m, 1H), 8.01/7.96 (2s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.56-7.33 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H), 6.46-6.34 (m, 1H), 5.78-5.66 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.09-3.96/3.92-3.72 (2m, 1H), 3.66-3.45 (m, 1H), 3.3-3.20 (m, 1H, частично скрытый), 3.17-3.01 (m, 2H), 2.78-2.71/2.60-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.42-2.25 (m, 2H), 1.29-1.18 (m, 3H),

0.66-0.56 (m, 1H), 0.54-0.39 (m, 1H), 0.36-0.22 (m, 2H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 83.

4-({(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(1-метилциклопропил)окси]бутаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 122 мг 4-({2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(1-метилциклопропил)окси]бутаноил}амино)-бензамида (смесь двух диастереомеров), пример 82, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 83) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=2.49$  мин, 99% de): 75 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=3.43$  мин, 98% de): 45 мг.

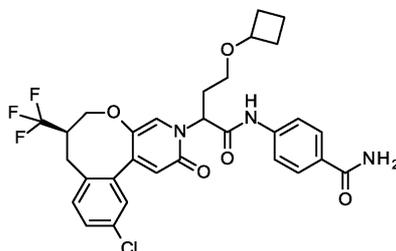
Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak OZ-H 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 25 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak OZ-H 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 50% изогексан/50% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.71-10.55 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.69 (d, 2H), 7.57-7.33 (m, 3H), 7.24 (br s, 1H), 6.46-6.33 (m, 1H), 5.79-5.66 (m, 1H), 4.80-4.65 (m, 1H), 4.10-4.00/3.83-3.72 (2m, 1H), 3.67-3.44 (m, 1H), 3.37-3.3 (m, 1H, частично скрытый), 3.18-3.00 (m, 2H), 2.79-2.69/2.63-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.89-2.25 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 3H), 0.66-0.58 (m, 1H), 0.55-0.44 (m, 1H), 0.37-0.25 (m, 2H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 84.

4-{{2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклобутилокси)бутаноил}амино}бензамид (смесь двух диастереомеров)

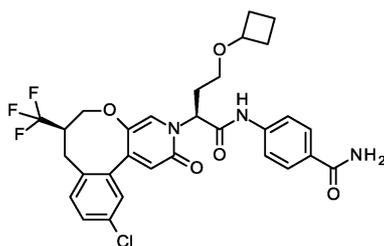


Общий способ 11 проводили с 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклобутилокси)бутановой кислотой (смесь двух диастереомеров) (8.0 мг, 16 мкмоль, 1.0 экв.), 4-аминобензамид (3.36 мг, 25 мкмоль, 1.5 экв.) и ТЗР (39 мкл, 50% раствор в этилацетате, 66 мкмоль, 4.0 экв.) в пиридине (0.5 мл), включая следующие вариации методики: Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 80:20 - 5:95). Выход: 2.3 мг (22% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=604$  [M+H] $^+$ .

Пример 85.

4-{{(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклобутилокси)бутаноил}амино}бензамид (единственный стереоизомер)



Общий способ 11 проводили два раза: первый раз с 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклобутилокси)бутановой кислотой

(смесь двух диастереомеров) (74.0 мг, 152 мкмоль, 1.0 экв.), 4-аминобензамидом (31.1 мг, 228 мкмоль, 1.5 экв.) и ТЗР (360 мкл, 50% раствор в этилацетате, 610 мкмоль, 4.0 экв.) в пиридине (4.6 мл) и второй раз с 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклобутилокси)бутановой кислотой (смесь двух диастереомеров) (30.0 мг, 62 мкмоль, 1.0 экв.), 4-аминобензамидом (12.6 мг, 93 мкмоль, 1.5 экв.) и ТЗР (147 мкл, 50% раствор в этилацетате, 247 мкмоль, 4.0 экв.) в пиридине (1.9 мл), включая следующие вариации методики: Реакционные смеси перемешивали в течение 4 ч при 50°C, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 80:20 - 5:95). Две партии продуктов объединяли и 50 мг 4-{2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(циклобутилокси)бутанамидо}бензамида (смесь двух диастереомеров) далее очищали посредством разделения диастереомеров с получением: единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение 85) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=1.00$  мин, 92% de): 12.8 мг (10% от теоретического выхода), единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=1.03$  мин): 13.2 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IF 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 40% н-гептан/60% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

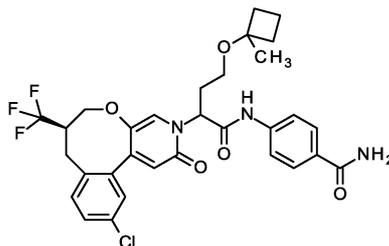
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiraltek IC 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=604$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.53 (br d, 1H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.24 (br s, 1H), 6.44/6.40 (2s, 1H), 5.84-5.78 (m, 1H), 4.77-4.69 (m, 1H), 3.86 (t, 1H), 3.27-3.14 (m, 1H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.13-1.90 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 2H), 1.57-1.38 (m, 2H), 1.30-1.14 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 86.

4-{2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(1-метилциклобутил)окси]бутанамидо}бензамид (смесь двух диастереомеров)

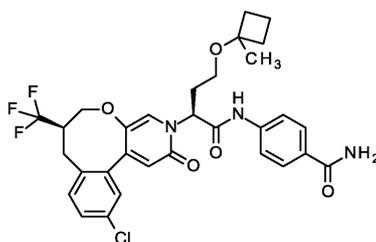


Общий способ 11 проводили с 2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(1-метилциклобутил)окси]бутановой кислотой (смесь двух диастереомеров) (44.5 мг, 89.0 мкмоль, 1.0 экв.), 4-аминобензамидом (18.2 мг, 134 мкмоль, 1.5 экв.) и ТЗР (210 мкл, 50% раствор в этилацетате, 360 мкмоль, 4.0 экв.) в пиридине (2.7 мл), включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 80:20 - 5:95). Выход: 35 мг (64% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=618$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 87.

4-({(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(1-метилциклобутил)окси]бутаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 28 мг 4-{2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-[(1-метилциклобутил)окси]бутанамидо}бензамида (смесь двух диастереомеров), пример 86, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение 87) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=5.44$  мин, 99% de): 10.6 мг (19% от теоретического выхода), единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=6.52$  мин): 6.2 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IE 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 50% н-

гептан/50% 2-пропанол; температура: 40°C; скорость потока: 15 мл/мин; УФ обнаружение: 235 нм.

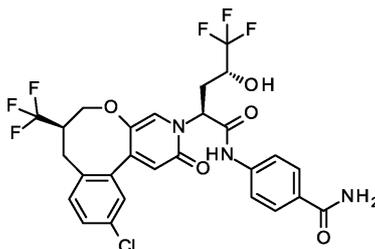
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiraltek IE 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 50% н-гептан/50% 2-пропанол; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=618$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.70/10.62 (2br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.84 (br d, 3H), 7.70 (br d, 2H), 7.52 (br s, 1H), 7.48-7.32 (m, 2H), 7.24 (br s, 1H), 6.44/6.40 (2s, 1H), 5.84-5.72 (m, 1H), 4.82-4.64 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.61-2.24 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.77-1.29 (m, 6H), 1.28-1.21 (m, 1H), 1.18 (s, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 88.

4-({(2S,4R)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-5,5,5-трифтор-4-гидроксипентаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



В раствор 4-[(4-{трет-бутил(диметил)силил}окси)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-5,5,5-трифторпентаноил)амино]бензамида (смесь двух диастереомеров) (87.0 мг, 57% чистота, 67.7 мкмоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране (4.0 мл) добавляли раствор тетра-н-бутиламмония фторида (200 мкл, 1.0 М в тетрагидрофуране, 200 мкмоль, 3.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 3 ч и затем концентрировали при пониженном давлении и далее очищали посредством разделения диастереомеров с получением: единственный стереоизомер 1 (LC-MS (способ 5):  $R_t=1.27$  мин): 2.4 мг, единственный стереоизомер 2 (указанное в названии соединение 88) (LC-MS (способ 5):  $R_t=1.28$  мин, 99% de): 2.1 мг (5% от теоретического выхода).

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм, 100×30 мм; элюент: 80% воды с 2.0% муравьиной кислоты/20% ацетонитрила; температура: комнатная температура; скорость потока: 80 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

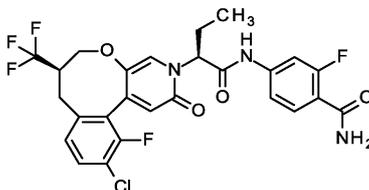
Способ анализа: LC-MS: способ 5.

LC-MS (способ 5):  $R_t=1.28$  мин; MS (ESI $_{\text{neg}}$ ):  $m/z=616$   $[M-H]^-$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.63 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 7.59-7.46 (m, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.26 (br s, 1H), 6.52-6.34 (m, 2H), 5.86-5.66 (m, 1H), 4.75-4.62 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 1H), 4.03-3.87 (m, 1H), 3.18-2.96 (m, 2H), 2.71-2.49 (m, 2H), 2.25-2.09 (m, 1H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 89.

4-({(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



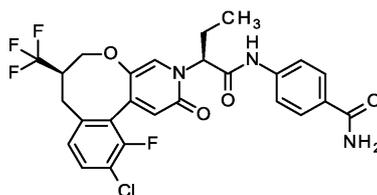
Общий способ 7 проводили с (7R)-11-хлор-12-фтор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-оном (единственный стереоизомер) (60.0 мг, 76% чистота, 131 мкмоль, 1.0 экв.), 4-[(2R)-2-бромбутаноил]амино)-2-фторбензамидом (единственный стереоизомер) (47.7 мг, 157 мкмоль, 1.2 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (49 мкл, 390 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 1.2 мл), включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 34.0 мг (41% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=570$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.90/10.83 (2s, 1H), 8.06/8.02 (2s, 1H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.55/6.49 (2d, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 4.79-4.67 (m, 1H), 3.86/3.78 (2t, 1H), 3.19-2.97 (m, 2H), 2.60-2.46 (m, 1H), 2.25-2.04 (m, 2H), 0.94-0.91 (2t, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 90.

4-((2S)-2-[(7R)-11-Хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]бутаноил)амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Общий способ 7 проводили с (7R)-11-хлор-12-фтор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-оном (единственный стереоизомер) (60.0 мг, 76% чистота, 131 мкмоль, 1.0 экв.), 4-[[2(2R)-2-бромбутаноил]амино]бензамидом (единственный стереоизомер) (44.9 мг, 157 мкмоль, 1.2 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (49 мкл, 390 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 1.2 мл), включая следующие вариации методики:

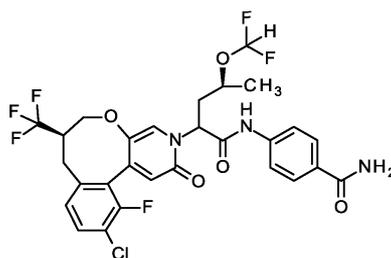
Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 42.0 мг (57% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.22$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=552$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.73/10.67 (2s, 1H), 8.07/8.03 (2s, 1H), 7.93-7.79 (m, 3H), 7.74-7.60 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.54/6.48 (2d, 1H), 5.64-5.55 (m, 1H), 4.79-4.67 (m, 1H), 3.78 (t, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.16-2.96 (m, 2H), 2.24-2.05 (m, 2H), 0.97-0.86 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 91.

4-[[4(2S)-2-[(7R)-11-Хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)пентаноил]амино]бензамид (смесь двух диастереомеров)

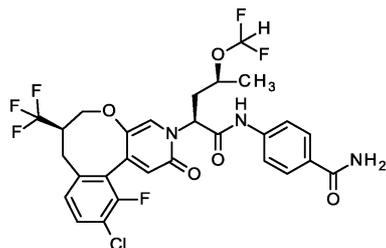


(2ξ)-2-[(7R)-11-Хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-(дифторметил)-L-глицеро-пентоновую кислоту (смесь двух диастереомеров) (116 мг, 60% чистота, 135 мкмоль, 1.0 экв.) растворяли в дихлорметане (5.0 мл), 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (23 мкл, 180 мкмоль, 1.3 экв.) добавляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем 4-аминобензамид (24.0 мг, 176 мкмоль, 1.3 экв.) добавляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Все летучие соединения удаляли при пониженном давлении, и остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (4.0 мл). Затем НАТУ (77.3 мг, 203 мкмоль, 1.5 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (71 мкл, 410 мкмоль, 3.0 экв.) добавляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и при 50°C в течение 1 ч. Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 43.0 мг (49% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.40$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=632$   $[M+H]^+$ .

Пример 92.

4-[[2(2S,4S)-2-[(7R)-11-Хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)пентаноил]амино]бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 37 мг 4-[[4(2S)-2-[(7R)-11-хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-(дифторметокси)пентаноил]амино]бензамид (смесь двух диастереомеров), пример 91, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в на-

звании соединение 92) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=7.95$  мин, 97% de): 9.0 мг (10% от теоретического выхода), единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=10.31$  мин): 22.0 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 80% н-гептан/20% этанол; температура: RT; скорость потока: 15 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

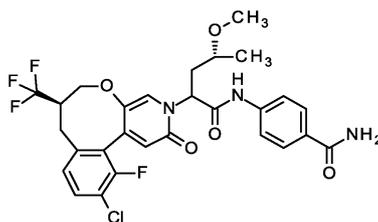
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 80% изогексан/20% этанол; температура: 50°C, скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=632$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.73/10.56 (2s, 1H), 8.08/8.04 (2s, 1H), 7.92-7.79 (m, 3H), 7.74-7.60 (m, 3H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.80-6.77/6.66-6.60 (2m, 1H), 6.56-6.47 (m, 1H), 5.85/5.77 (dd, 1H), 4.78-4.67 (m, 1H), 4.30-4.13 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 1H), 3.14-2.90 (m, 2H), 2.68-2.53 (m, 1H), 2.48-2.33 (m, 2H), 1.38-1.09 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 93.

4-((4R)-2-[(7R)-11-Хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метоксипентаноил}амино)бензамид (смесь двух диастереомеров)

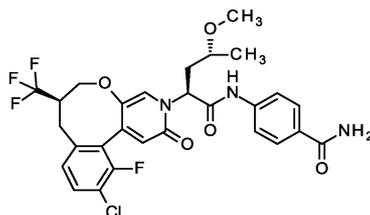


(2ξ)-2-[(7R)-11-Хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-D-глицеро-пентоновую кислоту (смесь двух диастереомеров) (90.0 мг, 188 мкмоль, 1.0 экв.) растворяли в дихлорметане (5.0 мл), 1-хлор-N,N,2-триметилпропан-1-амин (32 мкл, 240 мкмоль, 1.3 экв.) добавляли и реакцию смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем 4-аминобензамид (33.3 мг, 245 мкмоль, 1.3 экв.) добавляли и реакцию смесь перемешивали всю ночь. Все летучие соединения удаляли при пониженном давлении, и общий способ 11 проводили с остатком с применением ТЗР (170 мкл, 50% раствор в этилацетате, 280 мкмоль, 1.5 экв.), пиридина (18 мкл, 226 мкмоль, 1.2 экв.) в тетрагидрофуране (4.0 мл). Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 58.0 мг (49% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.24$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=596$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 94.

4-((2S,4R)-2-[(7R)-11-Хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метоксипентаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 52 мг 4-((4R)-2-[(7R)-11-хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метоксипентаноил}амино)бензамида (смесь двух диастереомеров), пример 93, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение 94) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=3.39$  мин, >99% de): 13.1 мг (12% от теоретического выхода), единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=6.91$  мин): 15.9 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel OZ 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 50% н-гептан/50% 2-пропанол; температура: RT; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak OX-3 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 80% н-гептан/20% этанол; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

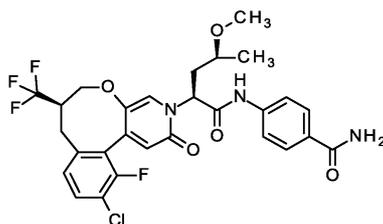
LC-MS (способ 5):  $R_t=1.30$  мин; MS (ESIneg):  $m/z=594$  [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.72/10.62 (2s, 1H), 8.08/8.07 (2s, 1H), 7.90-7.81 (m, 3H), 7.73-7.60 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.53/6.47 (2d, 1H), 5.86/5.80 (2dd, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.77 (t, 1H), 3.20-3.04 (m, 6H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.38-2.19 (m, 2H), 1.20-1.08 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 95.

4-((2S,4S)-2-[(7R)-11-Хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-

[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метоксипентаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Общий способ 11 проводили с (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеро-пентоновой кислотой (смесь двух диастереомеров) (139 мг, 290 мкмоль, 1.0 экв.), 4-аминобензамидом (51.3 мг, 377 мкмоль, 1.3 экв.), ТЗР (259 мкл, 50% раствор в этилацетате, 435 мкмоль, 1.5 экв.) и пиридином (28 мкл, 350 мкмоль, 1.2 экв.) в тетрагидрофуране (8.0 мл) при комнатной температуре, включая следующие вариации методики: через 3 ч, дополнительные количества 4-аминобензида (11.8 мг, 87 мкмоль, 0.3 экв.), пиридина (8.2 мкл, 102 мкмоль, 0.35 экв.) и ТЗР (48 мкл, 50% раствор в этилацетате, 81 мкмоль, 0.28 экв.) добавляли и перемешивание продолжали всю ночь. Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95).

Разделение диастереомеров 13 мг 4-((4S)-2-[(7R)-11-хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метоксипентаноил}амино)бензида (смесь двух диастереомеров) дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение 95) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=5.81$  мин, 99% de): 5.2 мг (3% от теоретического выхода), единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=8.47$  мин): 1.6 мг.

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 80% н-гептан/20% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 25 мл/мин; УФ обнаружение: 265 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiraltek ID 3 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 80% н-гептан/20% этанол; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

LC-MS (способ 3):  $R_t=1.29$  мин; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z=594$  [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]=9.75/9.63 (2br s, 1H), 7.80 (br d, 2H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.60/7.59 (2s, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.93 (br dd, 1H), 6.20-5.58 (m, 2H), 4.75 (dd, 1H), 3.78 (t, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 3H), 3.06 (br d, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.27 (d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

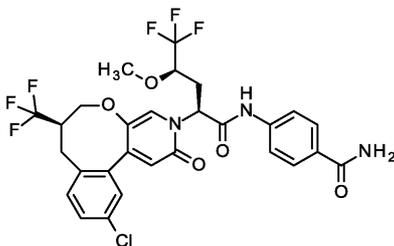
Альтернативно, общий способ 7 проводили с (7R)-11-хлор-12-фтор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-оном (единственный стереоизомер) (43.0 мг, 124 мкмоль, 1.0 экв.), 4-((2R,4S)-2-бром-4-метоксипентаноил)амино}бензамидом (единственный стереоизомер) (44.9 мг, 124 мкмоль, 1.0 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (47 мкл, 371 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 2.0 мл), включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 80:20 - 5:95). Выход: 42.0 мг (57% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=0.98$  мин; MS (ESI<sub>pos</sub>):  $m/z=596$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]=9.77 (br s, 1H), 7.80 (br d, 2H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.93 (br dd, 1H), 6.20-5.63 (m, 2H), 4.75 (dd, 1H), 3.78 (t, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 3H), 3.06 (br d, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.27 (d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 96.

4-((2S,4R)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-5,5,5-трифтор-4-метоксипентаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Общий способ 7 проводили с (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-оном (единственный стереоизомер) (15.0 мг, 45.5 мкмоль, 1.0 экв.), 4-((2R,4R)-2-бром-5,5,5-трифтор-4-метоксипентаноил)амино}бензамидом (единственный стереоизомер) (20.9 мг, 54.6 мкмоль, 1.2 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (17 мкл, 140 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 0.8 мл), включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали

посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Посредством эписмеризации получали смесь стереоизомеров (d.r. 3.6:1). Выход: 16.0 мг (55% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.62/3.67$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=632$   $[M+H]^+$  Разделение стереоизомеров 16.0 мг этой эписмеризованной смеси обеспечивает: единственный стереоизомер 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=1.25$  мин): 2.5 мг, единственный стереоизомер 2 (указанное в названии соединение 96) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=2.59$  мин, 99% de): 6.5 мг (23% от теоретического выхода).

Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak IE 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

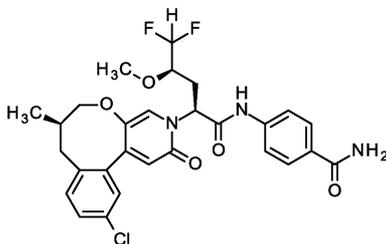
Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralpak ID-3 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.51$ ; MS (ESIpos):  $m/z=632$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.69/10.48 (2br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.93-7.81 (m, 3H), 7.69 (br d, 2H), 7.58-7.44 (m, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.26 (br s, 1H), 6.45/6.40 (2br s, 1H), 5.90/5.76 (2br s, 1H), 4.79-4.65 (m, 1H), 4.13-3.92 (m, 1H), 3.86-3.71 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.06 (br d, 2H), 2.69-2.54 (m, 2H), 2.38-2.16 (m, 1H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 97.

4-({(2S,4R)-2-[(7R)-11-Хлор-7-метил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-5,5-дифтор-4-метоксипентаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



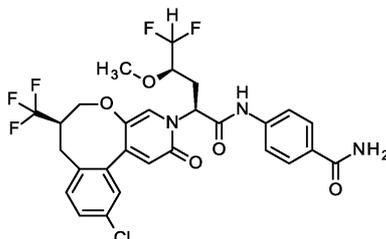
1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (19 мкл, 0.15 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-метил-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (14 мг, 0.05 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (4:1, 0.5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-{{(2R,4R)-2-бром-5,5-дифтор-4-метоксипентаноил}амино}бензамида (единственный стереоизомер) (21 мг, 0.06 ммоль, 1.1 экв.) и еще 2-пропанола/ацетона (4:1, 0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 дней и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 22 мг (79% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=560$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.84-10.46 (br s, 1H), 7.90-7.77 (m, 4H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.43-6.34 (m, 1H), 6.25-6.00 (m, 1H), 5.91-5.76 (m, 1H), 4.52-4.45/4.32-4.24/3.91-3.81/3.59-3.47 (4m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.89-2.82/2.75-2.64 (2m, 2H), 2.47-2.15 (m, 2H), 2.14-1.96 (m, 2H), 0.95-0.83 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 98.

4-({(2S,4R)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-5,5-дифтор-4-метоксипентаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (30 мкл, 0.24 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (26 мг, 0.08 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (4:1, 1.0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-{{(2R,4R)-2-бром-5,5-дифтор-4-метоксипентаноил}амино}бензамида (единственный стереоизомер) (33 мг, 0.09 ммоль, 1.1 экв.) и еще 2-пропанола/ацетона (4:1, 1.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход:

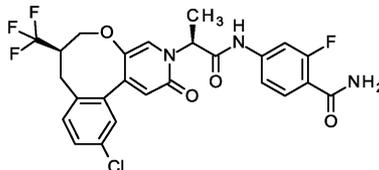
36 мг (73% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=614$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.89-10.38 (m, 1H), 8.07-7.92 (m, 1H), 7.91-7.80 (m, 3H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.56-7.32 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H), 6.50-6.36 (m, 1H), 6.26-6.00 (m, 1H), 5.92-5.71 (m, 1H), 4.80-4.64/4.11-3.97/3.92-3.84/3.82-3.72/3.64-3.49/3.3-3.18 (6m, 3H, частично скрытый), 3.33 (s, 3H), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.84-2.74/2.65-2.55 (2m, 1H), 2.5-2.40/2.38-2.26/2.22-2.08 (3m, 2H, частично скрытый). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 99.

4-((2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]пропаноил}амино)-2-фторбензамид (единственный стереоизомер)



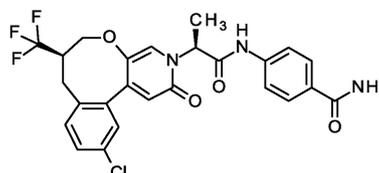
1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (22 мкл, 0.18 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (20 мг, 0.06 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (4:1, 1.0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-[(2R)-2-бромпропаноил]амино}-2-фторбензамида (единственный стереоизомер) (19 мг, 0.07 ммоль, 1.1 экв.) и еще 2-пропанола/ацетона (4:1, 1.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 27 мг (85% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.82$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=538$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.92-10.36 (br s, 1H), 7.97-7.88 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.56-7.32 (m, 6H), 6.45-6.32 (m, 1H), 5.57-5.47 (m, 1H), 4.78-4.64 (m, 1H), 4.15-4.05/3.98-3.77 (2m, 1H), 3.13-2.95 (m, 2H), 2.84-2.73/2.60-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 1.75-1.64 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 100.

4-((2S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]пропаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



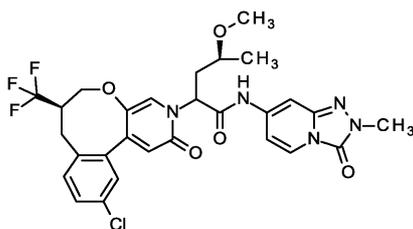
1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (23 мкл, 0.18 ммоль, 3.0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (7R)-11-хлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-она (единственный стереоизомер) (20 мг, 0.06 ммоль) в 2-пропаноле/ацетоне (4:1, 1.0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, с последующим добавлением 4-[(2R)-2-бромпропаноил]амино}бензамида (единственный стереоизомер) (18 мг, 0.07 ммоль, 1.1 экв.) и еще 2-пропанола/ацетона (4:1, 1.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 21 мг (68% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=520$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.64-10.54 (m, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 3H), 7.67 (d, 2H), 7.57-7.38 (m, 3H), 7.24 (br s, 1H), 6.44-6.35 (m, 1H), 5.61-5.52 (m, 1H), 4.80-4.64/4.16-4.04/3.88-3.76 (3m, 2H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.84-2.74/2.64-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 1.75-1.64 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 101.

(4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-пентанамид (смесь двух диастереомеров)



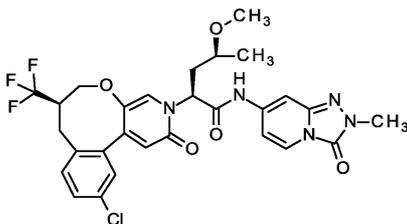
7-Амино-2-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он гидрохлорид (25 мг, 0.12 ммоль, 1.1 экв.), пиридин (27 мкл, 0.34 ммоль, 3.0 экв.) и ТЗР (98 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.17 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеро-пентоновой кислоты (смесь двух диастереомеров) (55 мг, 93% чистота, 0.11 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 59 мг (87% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=0.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=606$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.83-10.66 (m, 1H), 8.06-7.96 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.56-7.32 (m, 3H), 6.75-6.65 (m, 1H), 6.45-6.35 (m, 1H), 5.82-5.67 (m, 1H), 4.78-4.66 (m, 1H), 4.08-3.74 (m, 1H), 3.48/3.48 (2s, 3H), 3.3-3.30 (m, 3H, частично скрытый), 3.18/3.11 (2s, 3H), 2.84-2.71/2.60-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.41-2.17 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 102.

(2S,4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-пентанамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 56 мг (4S)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пентанамид (смесь двух диастереомеров), пример 101, дала единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 102) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=8.43$  мин, >99% de): 16 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=10.76$  мин, >99% de): 30 мг.

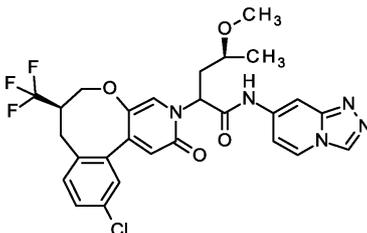
Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 70% н-гептан/30% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: 70% изогексан/30% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.89-10.71 (m, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.57-7.32 (m, 3H), 6.74-6.67 (m, 1H), 6.46-6.35 (m, 1H), 5.83-5.66 (m, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 4.08-3.98/3.83-3.74 (2m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.30-2.98 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.82-2.76/2.60-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.15 (d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 103.

(4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пентанамид (смесь двух диастереомеров)



[1,2,4]Триазоло[4,3-а]пиридин-7-амин гидрохлорид (22 мг, 0.13 ммоль, 1.1 экв.), пиридин (28 мкл, 0.35 ммоль, 3.0 экв.) и ТЗР (102 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.17 ммоль, 1.5 экв.) добавляли в атмо-

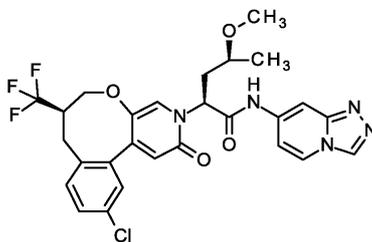
сфере аргона при комнатной температуре в раствор (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеро-пентоновой кислоты (смесь двух диастереомеров) (57 мг, 94% чистота, 0.12 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Еще [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-амин гидрохлорид (10 мг, 0.06 ммоль, 0.5 экв.), пиридин (9 мкл, 0.12 ммоль, 1.0 экв.) и ТЗР (102 мкл, 50% раствор в этилацетате, 0.17 ммоль, 1.5 экв.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 3 дней и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 31 мг (46% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4):  $R_f=1.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=576$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=10.95-10.77 (m, 1H), 9.14/9.14 (2s, 1H), 8.53-8.47 (m, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.62-7.32 (m, 3H), 7.14-7.05 (m, 1H), 6.46-6.30 (m, 1H), 5.87-5.73 (m, 1H), 4.80-4.60 (m, 1H), 4.10-3.76 (m, 1H), 3.3-2.95 (m, 3H, частично скрытый), 3.19/3.11 (2s, 3H), 2.84-2.72/2.60-2.46 (2m, 1H, частично скрытый), 2.43-2.20 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 104.

(2S,4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пентанамид (единственный стереоизомер)



Разделение диастереомеров 29 мг (4S)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пентанамид (смесь двух диастереомеров), пример 103, дало единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 104) (хиральная ВЭЖХ:  $R_f=3.11$  мин, 96% de): 4 мг, единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_f=4.15$  мин, 97% de): 8 мг.

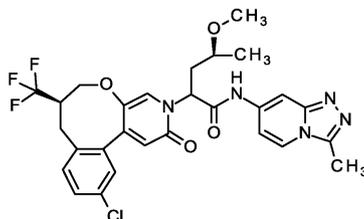
Способ разделения: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralcel OZ-H 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 80% н-гептан/20% этанол; температура: 50°C; скорость потока: 30 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

Способ анализа: ВЭЖХ: колонка: Daicel Chiralcel OZ-H 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 70% н-гептан/30% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=11.23-11.00 (m, 1H), 9.33 (br s, 1H), 8.69-8.59 (m, 1H), 8.30-8.22 (m, 1H), 8.08-7.97 (m, 1H), 7.57-7.33 (m, 3H), 7.32-7.22 (m, 1H), 6.48-6.33 (m, 1H), 5.86-5.67 (m, 1H), 4.83-4.63 (m, 1H), 4.15-3.76 (m, 1H), 3.3-2.90 (m, 3H, частично скрытый), 3.18 (s, 3H), 2.86-2.74/2.61-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.17 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 105.

(4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-(3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пентанамид (смесь двух диастереомеров)



N,N-Диизопропилэтиламин (54 мкл, 0.31 ммоль, 3.5 экв.) и раствор НАТУ (51 мг, 0.13 ммоль, 1.5 экв.) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеро-пентоновой кислоты (смесь двух диастереомеров) (44 мг, 93% чистота, 0.09 ммоль) и 3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-амин гидрохлорида (21 мг, 0.11 ммоль, 1.2 экв.) в N,N-диметилформамиде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Еще 3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-амин гидрохлорид (10 мг, 0.05 ммоль, 0.6 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (22 мкл, 0.13 ммоль, 1.4 экв.) и НАТУ (27 мг, 0.05

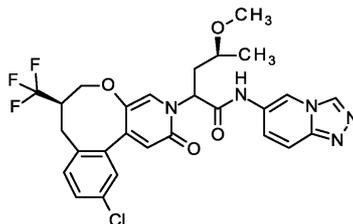
ммоль, 0.8 экв.) добавляли.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 11 мг (21% от теоретического выхода).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=10.92-10.72 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10-7.98 (m, 2H), 7.57-7.32 (m, 3H), 7.12-7.03 (m, 1H), 6.47-6.35 (m, 1H), 5.82-5.71 (m, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 4.10-3.75 (m, 1H), 3.3-3.00 (m, 3H), 3.18/3.11 (2s, 3H), 2.85-2.73/2.65-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.45-2.18 (m, 2H), 2.42/2.41 (2s, 3H), 1.21-1.10 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 106.

(4S)-2-[(7R)-11-Хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-N-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)пентанамид (смесь двух диастереомеров)



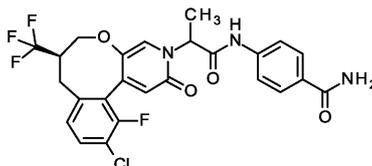
N,N-Диизопропилэтиламин (30 мкл, 0.17 ммоль, 4.0 экв.) и раствор НАТУ (20 мг, 0.05 ммоль, 1.2 экв.) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре в раствор (2ξ)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-2,3,5-тридеокси-4-О-метил-L-глицеро-пентоновой кислоты (смесь двух диастереомеров) (20 мг, 0.04 ммоль) и [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин гидрохлорида (10 мг, 80% чистота, 0.05 ммоль, 1.1 экв.) в N,N-диметилформамиде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: градиент ацетонитрил/вода). Выход: 14 мг (58% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1): R<sub>t</sub>=0.93 мин; MS (ESIpos): m/z=576 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=10.84-10.67 (m, 1H), 9.33-9.20 (m, 2H), 8.08-7.95 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.57-7.33 (m, 4H), 6.47-6.35 (m, 1H), 5.89-5.75 (m, 1H), 4.81-4.66 (m, 1H), 4.12-3.71 (m, 1H), 3.3-2.98 (m, 3H, частично скрытый), 3.19/3.12 (2s, 3H), 2.85-2.72/2.64-2.5 (2m, 1H, частично скрытый), 2.43-2.17 (m, 2H), 1.21-1.10 (m, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

Пример 107.

4-{2-[(7R)-11-Хлор-12-фтор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]пропанамидо}бензамид (смесь двух диастереомеров)



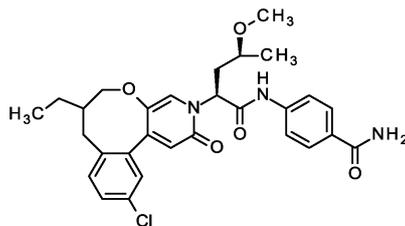
Общий способ 7 проводили с (7R)-11-хлор-12-фтор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6H)-оном (единственный стереоизомер) (35.0 мг, 95% чистота, 95.6 мкмоль, 1.0 экв.), 4-[[[(2R)-2-бромпропаноил]амино]бензамидом (единственный стереоизомер) (31.1 мг, 115 мкмоль, 1.2 экв.), 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (36 мкл, 290 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси изопропанол/ацетон (4:1, 1.4 мл) всю ночь, включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 80:20 - 5:95). Выход: 41.0 мг (80% от теоретического выхода, смесь двух диастереомеров благодаря эпимеризации).

LC-MS (способ 3): R<sub>t</sub>=2.78 мин; MS (ESIpos): m/z=538 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=10.65/10.58 (2s, 1H), 8.05/8.03 (2s, 1H), 7.90-7.81 (m, 3H), 7.71-7.60 (m, 3H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.53/6.51 (2d, 1H), 5.62-5.52 (m, 1H), 4.77-4.65 (m, 1H), 3.93/3.81 (2dd, 1H), 3.17-2.98 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 1H), 1.73/1.71 (2d, 3H).

Пример 108.

4-[[[(2S,4S)-2-(11-Хлор-7-этил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)-4-метоксипентаноил]амино]бензамид (смесь двух диастереомеров)

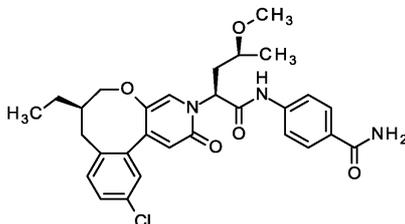


Общий способ 7 проводили с 11-хлор-7-этил-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-оном (рацемат) (47.0 мг, 66% чистота, 107 мкмоль, 1.0 экв.), 4-{{(2R,4S)-2-бром-4-метоксипентаноил}амино}бензамидом (единственный стереоизомер) (32.5 мг, 98.9 мкмоль, 1.2 экв.), 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (40 мкл, 320 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси изопропанол/ацетон (4:1, 1.6 мл) всю ночь, включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 37.0 мг (64% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=538$   $[M+H]^+$ .

Пример 109.

4-((2S,4S)-2-((7R)-11-Хлор-7-этил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)-4-метоксипентаноил)аминобензамид (единственный стереоизомер)



Разделение стереоизомеров 37 мг 4-{{(2S,4S)-2-((11-хлор-7-этил-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)-4-метоксипентаноил)амино}бензамида (смесь двух диастереомеров), пример 108, обеспечивает: единственный стереоизомер 1 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=2.89$  мин): 7.5 мг, единственный стереоизомер 2 (указанное в названии соединение пример 109) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=3.90$  мин): 6.0 мг (10% от теоретического выхода, 99% de).

Способ разделения: колонка: Daicel Chiralpak IC 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; температура: 30°C; скорость потока: 10 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

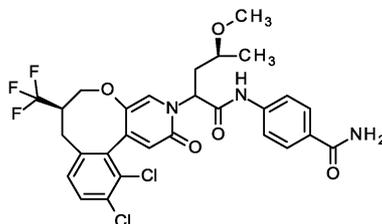
Способ анализа: колонка: Daicel Chiralpak IC 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 50% н-гептан/50% этанол; температура: 30°C; скорость потока: 10 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

LC-MS (способ 1):  $R_t=1.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=538$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=10.69/ 10.65 (2s, 1H), 7.90-7.80 (m, 4H), 7.70 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.25 (br s, 1H), 6.38/6.33 (s, 1H), 5.80 (dd, 1H), 4.53 (dd, 1H), 4.37-4.30 /3.48-3.35 (2m, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.75 (d, 1H), 2.30-2.12 (m, 3H), 1.84-1.67 (m, 1H), 1.35-1.21 (m, 2H), 1.16 (d, 3H), 1.06/0.98 (2t, 3H).

Пример 110.

4-((4S)-2-((7R)-11,12-Дихлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил)-4-метоксипентаноил)аминобензамид (смесь стереоизомеров)



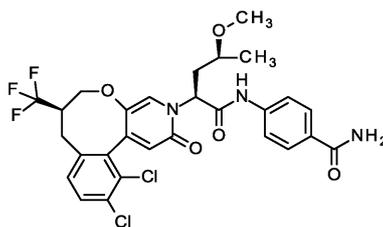
Общий способ 7 проводили с (7R)-11,12-дихлор-7-(трифторметил)-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-оном (единственный стереоизомер) (20.0 мг, 54.9 мкмоль, 1.0 экв.), 4-{{(2R,4S)-2-бром-4-метоксипентаноил}амино}бензамидом (единственный стереоизомер) (21.7 мг, 65.9 мкмоль, 1.2 экв.), 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (21 мкл, 160 мкмоль, 3.0 экв.) в смеси изопропанол/ацетон (4:1, 0.8 мл) всю ночь, включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: вода с 0.05% муравьиной кислоты/ацетонитрил 90:10 - 5:95). Выход: 37.0 мг (64% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.26/3.33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=612$   $[M+H]^+$ .

Пример 111.

4-((2S,4S)-2-((7R)-11,12-дихлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-

[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метоксипентаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Разделение стереоизомеров 22.9 мг 4-((4S)-2-[(7R)-11,12-дихлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метоксипентаноил}амино)бензамида (смесь стереоизомеров), пример 110, обеспечивает: единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 111) (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=1.99$  мин): 3.7 мг (11% от теоретического выхода, 99% de), единственный стереоизомер 2 (хиральная ВЭЖХ:  $R_t=2.96$  мин): 1.8 мг.

Способ разделения: колонка: Daicel Chiralpak IB 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 80% н-гептан/20% этанол; температура: 30°C; скорость потока: 20 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

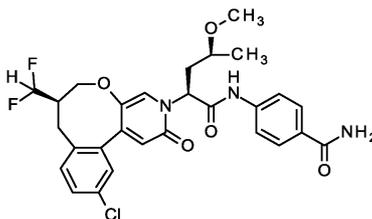
Способ анализа: колонка: Daicel Chiralpak IB 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: 80% н-гептан/20% этанол; температура: 30°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

LC-MS (способ 3):  $R_t=3.33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=612$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 3H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.25 (br s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.78-4.65 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.13-3.00 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 2H), 1.15 (d, 3H).

Пример 112.

4-((2S,4S)-2-[(7R)-11-Хлор-7-(дифторметил)-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метоксипентаноил}амино)бензамид (единственный стереоизомер)



Общий способ 7 проводили с 11-хлор-7-(дифторметил)-7,8-дигидро-3Н-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-2(6Н)-оном (рацемат) (550 мг, 1.76 ммоль), 4-[(2R,4S)-2-бром-4-метоксипентаноил]амино}бензамидом (единственный стереоизомер) (987 мг, 3.0 ммоль, 1.7 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (0.66 мл, 5.29 ммоль, 3.0 экв.) в смеси 2-пропанол/ацетон (4:1, 20 мл) в течение 16 ч, включая следующие вариации методики: Неочищенную смесь обрабатывали уксусной кислотой (0.3 мл, 5.29 ммоль, 3.0 экв.), концентрировали при пониженном давлении до 1/3 от начального объема, обрабатывали 0.02 Н водной соляной кислотой (43 мл) и перемешивали в течение 0.5 ч. Полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили.

Разделение диастереомеров 1.32 г неочищенного продукта дало: единственный стереоизомер 1 (указанное в названии соединение пример 112) (хиральная SFC:  $R_t=4.53$  мин, >99% de): 309 мг (88% чистота, 22% от теоретического выхода), единственный стереоизомер 2 (хиральная SFC:  $R_t=7.21$  мин, >99% de): 246 мг (19% от теоретического выхода).

Способ разделения: SFC: колонка: Daicel Chiralpak IE 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: 58% диоксид углерода/42% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 85 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

Способ анализа: SFC: колонка: Daicel Chiralpak IE 3 мкм, 100 мм×4.6 мм; элюент: 70% диоксид углерода/30% этанол; температура: 40°C; скорость потока: 3 мл/мин; УФ обнаружение: 210 нм.

LC-MS (способ 4):  $R_t=1.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=560$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=10.70/10.65 (2s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (br d, 3H), 7.70 (br d, 2H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 2H), 7.25 (br s, 1H), 6.40/6.39 (2s, 1H), 6.34-6.06 (m, 1H), 5.86-5.75 (m, 1H), 4.76-4.58 (2m, 1H), 3.72 (t, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.96 (d, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.29-2.15 (m, 2H), 1.15 (br d, 3H). Дополнительные сигналы минорных ротамеров также были обнаружены.

В. Оценка физиологической эффективности.

Пригодность соединений согласно настоящему изобретению для лечения тромбоэмболических нарушений может быть продемонстрирована с помощью следующих систем анализа:

а. Описания тестов (in vitro).

а.1. Измерение ингибирования FXIa.

Ингибирование фактора XIa веществ согласно настоящему изобретению определяют с использова-

нием биохимической тест-системы, которая использует реакцию пептидного субстрата фактора XIa для определения ферментативной активности человеческого фактора XIa. Здесь фактор XIa отщепляет от пептидного субстрата фактора XIa С-концевой аминотилкумарин (АМС), флуоресценцию которого измеряют. Определения проводят на микротитровальных планшетах.

Тестируемые вещества растворяли в диметилсульфоксиде и последовательно разбавляли диметилсульфоксидом (от 3000 мкМ до 0,0078 мкМ; конечные концентрации в тесте: от 50 мкМ до 0,00013 мкМ). В каждом случае в лунки белых микротитровальных планшетов фирмы Greiner (384 лунки) вносили по 1 мкл разбавленных растворов веществ. 20 мкл аналитического буфера (50 мМ Трис/НСl рН 7,4; 100 мМ раствор хлорида натрия; 5 мМ раствор хлорида кальция; 0,1% бычьего сывороточного альбумина) и 20 мкл фактора XIa от Kordia (0,45 нМ в аналитическом буфере) затем добавляли последовательно. После 15 мин инкубации ферментную реакцию начинали добавлением 20 мкл субстрата фактора XIa Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-АМС, растворенного в аналитическом буфере (10 мкМ в аналитическом буфере) от Bachem, смесь инкубировали при комнатной температуре (22°C) в течение 30 мин и затем измеряли флуоресценцию (возбуждение: 360 нм, эмиссия: 460 нм). Измеренные эмиссии тестируемых партий с тестируемым веществом сравнивали с эмиссиями контрольных партий без тестируемого вещества (только диметилсульфоксид вместо тестируемого вещества в диметилсульфоксиде), и значения IC<sub>50</sub> рассчитывали из соотношений концентрация /активность. Данные об активности, полученные в результате этого теста, перечислены в табл. В ниже (некоторые в виде средних значений нескольких независимых отдельных определений):

Таблица А

Пример №	IC <sub>50</sub> [нМ]	Пример №	IC <sub>50</sub> [нМ]
1	36	2	25
3	11	4	66
5	3.5	6	2.0
7	2.3	8	0.8
9	4.5	10	1.4
11	2.8	12	3.4
13	6.2	14	14
15	50	16	11
17	13	18	3.4
19	3.0	20	1.7
21	81	22	44
23	480	24	81
25	10	26	6.9
27	44	28	15
29	13	30	5.9
31	1.2	32	1.8
33	20	34	7.6
35	55	36	20
37	42	38	32
39	100	40	38

41	14	42	9.8
43	5.8	44	1.8
45	19	46	3.8
47	6.8	48	1.3
49	17	50	5.5
51	10	52	3.5
53	25	54	5.6
55	26	56	8.5
57	45	58	13
59	6.2	60	10
61	4.7	62	5.9
63	0.9	64	100
65	13	66	4.1
67	2.8	68	34
69	25	70	13
71	28	72	6.6
73	31	74	8.1
75	4.4	76	2.7
77	5.4	78	2.7
79	6.5	80	3.0
81	11	82	7.4
83	4.9	84	8.9
85	5.4	86	6.5
87	3.1	88	8.3
89	8.9	90	3.0
91	15	92	4.5
93	9.1	94	4.7
95	1.7	96	2.5
97	3.2	98	1.8
99	13	100	4.7
101	42	102	11
103	15	104	14
105	14	106	17
107	6.2	108	7.4
109	5.4	110	21
111	19	112	1.5

#### а.2. Определение селективности.

Чтобы продемонстрировать селективность веществ в отношении ингибирования FXIа, тестируемые вещества исследовали на их потенциал к ингибированию других сериновых протеаз человека, таких как фактор Ха, трипсин и плазмин. Для определения ферментативной активности фактора Ха (1,3 нмоль/л от Kordia), трипсина (83 мЕд/мл от Sigma) и плазмينا (0,1 мкг/мл от Kordia) эти ферменты растворяли (50 ммоль/л трис-буфера [C,C,C-трис(гидроксиметил)аминометан], 100 ммоль/л NaCl, 0,1% BSA [бычий сывороточный альбумин], 5 ммоль/л хлорида кальция, pH 7,4) и инкубировали в течение 15 мин с тестируемым веществом при различных концентрациях в диметилсульфоксиде, а также с диметилсульфоксидом без тестируемого вещества. Затем ферментативную реакцию начинали путем добавления соответствующих субстратов (5 мкмоль/л Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC от Bachem для фактора Ха и трипсина, 50

мкмоль/л MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC от Bachem для плазмина). После 30 мин инкубации при 22°C измеряли флуоресценцию (возбуждение: 360 нм, эмиссия: 460 нм). Измеренные эмиссии тестируемых смесей с тестируемым веществом сравнивали с эмиссиями контрольных смесей без тестируемого вещества (только диметилсульфоксид вместо тестируемого вещества в диметилсульфоксиде), и значения  $IC_{50}$  рассчитывали из соотношения концентрация /активность.

#### а.3. Анализ образования тромбина (тромбограмма).

Влияние тестируемых веществ в анализе образования тромбина по Хемкеру определяли *in vitro* в плазме человека (Octaplas® от Octapharma).

В анализе образования тромбина по Хемкеру активность тромбина в плазме определяли путем измерения флуоресцентных продуктов расщепления субстрата 1-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem). Реакции проводили в присутствии различных концентраций исследуемого вещества или соответствующего растворителя. Для запуска реакции использовали реагенты от Thrombinoscope (рекомбинантный тканевый фактор от 30 до 0,1 пМ, фосфолипиды 24 мкм в HEPES). Кроме того, использовали калибратор тромбина от Thrombinoscope, амидолитическая активность которого требуется для вычисления активности тромбина в образце, содержащем неизвестное количество тромбина. Тест проводили в соответствии с инструкциями производителя (Thrombinoscope BV): 4 мкл исследуемого вещества или растворителя, 76 мкл плазмы и 20 мкл реагента PPP или калибратора тромбина инкубировали при 37°C в течение 5 мин. После добавления 20 мкл 2,5 мм субстрата тромбина в 20 мм Hepes, 60 мг/мл BSA, 102 мм хлорида кальция, образование тромбина измеряли каждые 20 с в течение периода времени 120 мин. Измерение проводили с помощью флуорометра (Fluoroskan Ascent) от Thermo Electron, оснащенного парой фильтров 390/460 нм и дозатором.

С помощью программного обеспечения Thrombinoscope тромбограмму вычисляют и отображают в графическом виде. Рассчитываются следующие параметры: временной лаг, время до пика, пик, ETP (потенциал эндогенного тромбина) и начальный хвост.

#### а.4. Определение антикоагулянтной активности.

Антикоагулянтную активность тестируемых веществ определяли *in vitro* в плазме человека и плазме крысы. Свежую цельную кровь собирали непосредственно при соотношении смеси цитрат натрия/кровь, равном 1:9, используя 0,11 молярный раствор цитрата натрия в качестве приемника. Сразу после взятия крови ее тщательно перемешивали и центрифугировали при около 4000 g в течение 15 минут. Супернатант собирали в качестве обедненной тромбоцитами плазмы.

Протромбиновое время (PT, синонимы: тромбопластиновое время, быстрый тест) определяли в присутствии различных концентраций тестируемого вещества или соответствующего растворителя с использованием коммерческого тестового набора (Neoplastin® от Boehringer Mannheim или Немольапсе® RecombiPlastin от Instrumentation Laboratory). Тестируемые соединения инкубировали с плазмой при 37°C в течение 3 мин. Затем запускали коагуляцию путем добавления тромбопластина и определяли момент времени, в который происходит свертывание образца. Определяли концентрацию исследуемого вещества, которая увеличивает протромбиновое время в два раза.

Активированное парциальное тромбопластиновое время (APTT) определяли в присутствии различных концентраций тестируемого вещества или соответствующего растворителя с использованием коммерческого тестового набора (PTT реагент от Roche). Тестируемые соединения инкубировали с плазмой и реагентом PTT при 37°C в течение 3 мин. Затем начинали коагуляцию добавлением 25 мМ хлорида кальция и определяли время, когда происходит коагуляция. Определяли концентрацию тестируемого вещества, которая увеличивает на 50% или удваивает APTT.

#### а.5. Определение активности в отношении калликрейна плазмы.

Для определения ингибирования калликрейна плазмы веществами согласно настоящему изобретению использовали биохимическую тест-систему, которая использует реакцию пептидного субстрата калликрейна плазмы для определения ферментативной активности калликрейна плазмы человека. Здесь калликреин плазмы отщепляет от пептидного субстрата калликрейна плазмы С-концевой аминотилкумарин (AMC), флуоресценцию которого измеряют. Определения проводят на микротитровальных планшетах.

Тестируемые вещества растворяли в диметилсульфоксиде и последовательно разбавляли диметилсульфоксидом (от 3000 до 0,0078 мкМ; конечные концентрации в тесте: от 50 мкМ до 0,00013 мкМ). В каждом случае в лунки белых микротитровальных планшетов фирмы Greiner (384 лунки) вносили по 1 мкл разбавленных растворов веществ. 20 мкл аналитического буфера (50 мМ Трис/HCl pH 7,4; 100 мМ раствор хлорида натрия; 5 мМ раствор хлорида кальция; 0,1% бычьего сывороточного альбумина) и 20 мкл калликрейна плазмы от Kordia (0,6 нМ в аналитическом буфере) затем добавляли последовательно. После 15 мин инкубации ферментную реакцию начинали добавлением 20 мкл субстрата H-Pro-Phe-Arg-AMC, растворенного в аналитическом буфере (10 мкМ в аналитическом буфере) от Bachem, смесь инкубировали при комнатной температуре (22°C) в течение 30 мин и затем измеряли флуоресценцию (возбуждение: 360 нм, эмиссия: 460 нм). Измеренные эмиссии тестируемых партий с тестируемым веществом сравнивали с эмиссиями контрольных партий без тестируемого вещества (только диметилсульфоксид

вместо тестируемого вещества в диметилсульфоксиде), и значения  $IC_{50}$  рассчитывали из соотношений концентрация /активность. Данные об активности, полученные в результате этого теста, перечислены в табл. В ниже (некоторые в виде средних значений нескольких независимых отдельных определений):

Таблица В

Пример №	$IC_{50}$ [нМ]	Пример №	$IC_{50}$ [нМ]
1	760	2	440
3	250	4	190
5	200	6	170
7	150	8	51
9	330	10	110
11	120	12	210
13	93	14	180
15	850	16	210
17	460	18	130
19	110	20	60
21	8700	22	1500
23	>10000	24	3900
25	2000	26	1300
27	540	28	170

## 044932

29	190	30	91
31	47	32	40
33	660	34	280
35	300	36	380
37	510	38	780
39	>10000	40	950
41	520	42	340
43	340	44	170
45	890	46	220
47	430	48	120
49	330	50	130
51	160	52	59
53	370	54	110
55	250	56	130
57	250	58	89
59	630	60	230
61	160	62	150
63	35	64	850
65	180	66	190
67	130	68	550
69	430	70	310
71	390	72	110
73	520	74	190
75	120	76	95
77	210	78	140
79	130	80	65
81	330	82	310
83	190	84	180
85	150	86	250
87	160	88	460
89	380	90	130
91	190	92	71

93	200	94	110
95	44	96	220
97	110	98	110
99	480	100	190
101	430	102	130
103	190	104	170
105	720	106	490
107	200	108	660
109	350	110	1000
111	870	112	98

b. Определение антитромботической активности (in vivo).

b.1. Модель артериального тромбоза (тромбоз, вызванный хлоридом железа(II)) в комбинации с временем ушного кровотечения у кроликов.

Антитромботическую активность ингибиторов FXIa тестировали на модели артериального тромбоза. Здесь образование тромба запускали, вызывая химическое повреждение области сонной артерии у кроликов. Одновременно определяли время ушного кровотечения.

Самцов кроликов (Ctrl: KBL (NZW) BR, Charles River), получающих нормальный рацион и имеющих массу тела 2,2-2,5 кг, анестезировали путем внутримышечного введения ксилазина и кетамина (Rompun, Bayer, 5 мг/кг и Ketavet, Pharmacia & Upjohn GmbH, 40 мг/кг массы тела). Анестезию поддерживали внутривенным введением тех же препаратов (непрерывная инфузия) через правую предсердную вену.

Правую сонную артерию обнажали, и повреждение сосуда вызывали путем наматывания кусочка фильтровальной бумаги (10 мм×10 мм) на полосу Parafilm® (25 мм×12 мм) вокруг сонной артерии без нарушения кровотока.

Фильтровальная бумага содержит 100 мкл 13% -ного раствора хлорида железа(II) (Sigma) в воде. Через 5 мин фильтровальную бумагу удаляли, и сосуд дважды промывали водным раствором хлорида натрия с концентрацией 0,9%. Через 30 мин после травмы травмированный участок сонной артерии удаляли хирургическим путем, и любой тромботический материал удаляли и взвешивали.

Тестируемые вещества вводили либо внутривенно анестезированным животным через бедренную вену, либо перорально бодрствующим животным через желудочный зонд, в каждом случае за 5 мин и 2 ч, соответственно, до травмы.

Время ушного кровотечения определяли через 2 мин после повреждения сонной артерии. Для этого брили левое ухо и делали разрез длиной 3 мм (лезвие, артикул 10-150-10, Martin, Tuttlingen, Германия) параллельно продольной оси уха. Здесь следует соблюдать осторожность, чтобы не повредить видимые сосуды. Любую кровь, которая выделялась, собирали с интервалом в 15 с с помощью точно взвешенных кусочков фильтровальной бумаги, не касаясь непосредственно раны. Время кровотечения рассчитывали как время от момента разреза до момента времени, когда кровь не может быть обнаружена на фильтровальной бумаге. Объем экстравазированной крови вычисляли после взвешивания кусочков фильтровальной бумаги.

c. Определение проницаемости (Саго анализ).

Клетки Саго (полученные в Deutsche Sammlung für Mikroorganismen and Zellkulturen, DSMZ) культивировали в 24-луночных планшетах Transwell в течение 15 или 16 дней. Тест проводили с помощью робота Hamilton. Плотность клеточных монослоев подтверждали путем измерения проницаемости по Люцифер желтый. Тестируемые соединения растворяли в DMSO и затем разбавляли аналитическим буфером до концентрации 2 мкМ (конечная концентрация DMSO 1%). Проницаемость исследовали в обоих направлениях путем добавления растворов вещества в апикальный или базолатеральный компартмент. Закрытые чашки инкубировали при 37°C в течение 2 ч.

Концентрации в двух компартментах определяли с помощью LC-MS/MS, а значения Papp вычисляли согласно Artursson and Karlsson (PMID: 1673839).

d. Определение фармакокинетических параметров после внутривенного введения.

Чтобы исследовать фармакокинетические свойства тестируемого вещества, соответствующие тестируемые вещества вводят животным в виде болюсной инъекции, инфузии или перорального введения. В случае крыс предпочтительным составом для внутривенного введения тестируемых веществ является плазма/диметилсульфоксид при соотношении 99:1. Инфузионный раствор исследуемого вещества в случае собак и обезьян состоит из полиэтиленгликоля/этанола/воды при соотношении 50/10/40. Составы для перорального введения могут представлять собой полиэтиленгликоль/этанол/вода или солу-

тол/этанол/вода при соотношении 50/10/40, или другие составы, если это необходимо (например, вода, тилоза, системы диспергирования самоэмульгирующихся лекарственных средств и т.д.). Объем введения для крыс составляет 2-10 мл/кг, для собак и обезьян - 0,5-5 мл/кг.

Образцы крови отбирали у тестируемых животных в пробирки, содержащие натрий-EDTA (или другой антикоагулянт): в случае болюсного введения образцы крови обычно берут в момент времени 0.033, 0.083, 0.167, 0.25, 0.283, 0.333, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 5, 7, 24 ч после введения тестируемого вещества. В случае инфузий образцы крови обычно берут в момент времени 0.083, 0.167, 0.25, 0.283, 0.333, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 5, 7, 24 ч после введения тестируемого вещества. В случае перорального приема образцы крови обычно берут в момент времени 0.083, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 5, 7, 24 ч после введения тестируемого вещества. При необходимости могут быть выбраны другие временные точки.

После отбора образцы крови центрифугировали при 1280 г в течение 10 мин. Супернатант (плазма) отбирали и либо непосредственно обрабатывали, либо замораживали для последующего получения образца. Для получения образца 50 мкл плазмы смешивали с 250 мкл ацетонитрила (осадитель ацетонитрил также содержит внутренний стандарт ISTD для последующего аналитического определения) и выдерживали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем смесь центрифугировали при 16 000 г в течение 3 мин. Супернатант отбирали и добавляли 500 мкл буфера, подходящего для подвижной фазы. Затем образцы подвергали анализу с помощью LC-MS/MS (например, жидкостная хроматография с использованием колонки Gemini 5 мкм C18 110A 50 мм×3 мм (или 150 мм×3 мм) от Phenomenex; масс-спектрометрия с использованием API 5500 или API 6500; SCIEX, Канада) для определения концентрации тестируемого вещества в отдельных образцах.

В дополнение к концентрациям в плазме определяли соотношение концентраций в цельной крови и плазме для рассматриваемого тестируемого вещества. Для этого тестируемое вещество инкубировали при определенной концентрации в цельной крови в течение 20 мин. Затем образцы обрабатывали, как описано выше, для определения концентрации тестируемого вещества в плазме. Установленная концентрация, поделенная на концентрацию, измеренную в плазме, дает параметр Cb/Cp.

Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью некомпартментного анализа (NCA). Алгоритмы расчета параметров определены во внутреннем описании способа и основаны на правилах, опубликованных в общих учебниках по фармакокинетике.

Основные фармакокинетические параметры: клиренс (CL) и объем распределения (Vss) вычисляли следующим образом:

Параметр	Формула
CL <sub>плазма</sub> (клиренс плазмы)	$CL_{\text{плазма}} = \text{доза} / AUC$ (AUC = площадь под кривой)
CL <sub>кровь</sub> (клиренс крови)	$CL_{\text{кровь}} = CL_{\text{плазма}} / (C_b/C_p)$
V <sub>ss</sub>	$V_{ss} = CL_{\text{плазма}} * MRT_{iv}$
MRT <sub>iv</sub>	$MRT_{iv} = AUMC/AUC$
AUMC	$AUMC = AUMC(0-t_{\text{последнее}}) + t_{\text{последнее}} * C_{\text{последняя, вычисленная}} / \lambda_z + C_{\text{последняя, вычисленная}} / \lambda_z^2$
$\lambda_z$	Константа скорости для конечной фазы; рассчитывается на основе логарифмически-линейной регрессии невзвешенных данных из конечной фазы с точками данных выше предела обнаружения
AUC	$AUC = AUC(0-t_{\text{последнее}}) + C_{\text{последняя, вычисленная}} / \lambda_z$
AUC <sub>нормализованная</sub>	AUC, поделенная на дозу (мг) на кг массы тела

С. Рабочие примеры фармацевтических композиций.

Вещества согласно настоящему изобретению можно превратить в фармацевтические препараты следующим образом.

Таблетка.

Состав:

100 мг соединения примера 1, 50 мг лактозы (моногидрата), 50 мг кукурузного крахмала, 10 мг поливинилпирролидона (PVP 25) (от BASF, Германия) и 2 мг стеарата магния.

Масса таблетки 212 мг. Диаметр 8 мм, радиус закругления 12 мм.

Получение:

Смесь соединения примера 1, лактозы и крахмала гранулируют с 5%-ным раствором (мас/мас) PVP в воде. После сушки гранулы смешивают со стеаратом магния в течение 5 мин. Эту смесь прессуют в

обычном таблеточном прессе (формат таблетки см. выше).

Пероральная суспензия.

Состав:

1000 мг соединения примера 1, 1000 мг этанола (96%), 400 мг Rhodigel (ксантановая камедь) (от FMC, USA) и 99 г воды;

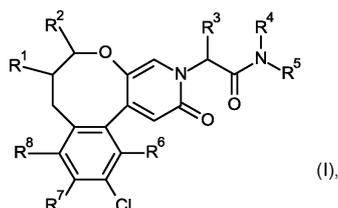
10 мл пероральной суспензии соответствует одной дозе 100 мг соединения согласно настоящему изобретению.

Получение:

Rhodigel суспендировали в этаноле, и соединение согласно настоящему изобретению добавили к суспензии. Добавляли воду при перемешивании. Смесь перемешивали в течение около 6 часов, пока набухание Rhodigel не завершилось.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы



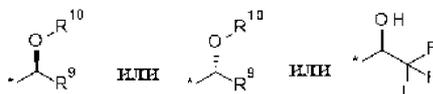
в которой  $R^1$  представляет собой метил, этил, дифторметил или трифторметил,  $R^2$  представляет собой водород, метил, дифторметил или трифторметил, или  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклобутильное кольцо,

$R^3$  представляет собой метил, этил или n-пропил,

где метил может быть замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, оксетан-2-ила, оксетан-3-ила, тетрагидрофуран-2-ила, тетрагидро-2H-пиран-2-ила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила и 1,4-диоксан-2-ила,

где оксетан-2-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидро-2H-пиран-2-ил и 1,4-диоксан-2-ил могут быть замещены 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из фтора и метила, или

где метил может быть замещен одним заместителем группы формулы



где \* показывает место присоединения к метильной группе,

$R^9$  представляет собой метил, этил, изопропил, циклопропил, дифторметил или трифторметил,

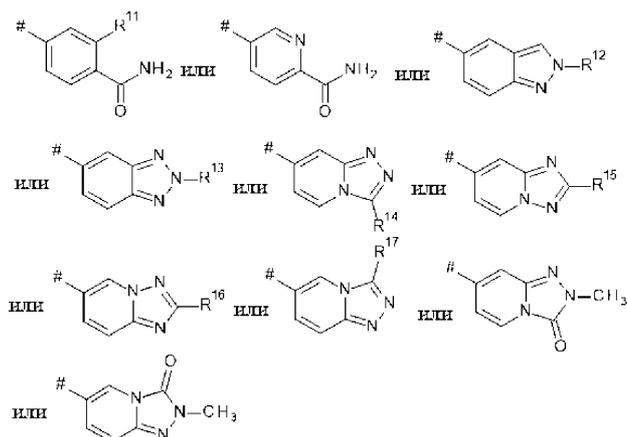
$R^{10}$  представляет собой метил или дифторметил, и

где этил может быть замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из метокси, этокси, изопропокси, трет-бутокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2-дифторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, циклопропилокси и циклобутилокси,

где циклопропилокси и циклобутилокси могут быть замещены одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и метила,

$R^4$  представляет собой водород,

$R^5$  представляет собой группу формулы



где # показывает место присоединения к атому азота,

$R^{11}$  представляет собой водород или фтор,

$R^{12}$  представляет собой метил, дифторметил или трифторметил,

$R^{13}$  представляет собой метил, дифторметил или трифторметил,

$R^{14}$  представляет собой водород или метил,

$R^{15}$  представляет собой водород или метил,

$R^{16}$  представляет собой водород или метил,

$R^{17}$  представляет собой водород или метил,

$R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют следующие значения:

$R^6$  представляет собой водород, фтор или хлор,

$R^7$  представляет собой водород,

$R^8$  представляет собой водород, или

$R^6$  представляет собой водород,

$R^7$  представляет собой фтор или хлор,

$R^8$  представляет собой водород, или

$R^6$  представляет собой водород,

$R^7$  представляет собой водород,

$R^8$  представляет собой фтор, или

одна из его солей.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что

$R^1$  представляет собой метил, этил или трифторметил,

$R^2$  представляет собой водород или метил, или

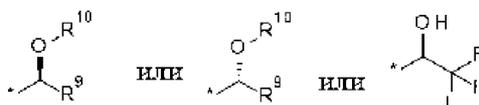
$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклобутильное кольцо,

$R^3$  представляет собой метил, этил или н-пропил,

где метил может быть замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из циклобутила, тетрагидрофуран-2-ила, тетрагидро-2Н-пиран-2-ила и 1,4-диоксан-2-ила,

где тетрагидрофуран-2-ил может быть замещен 1 или 2 заместителями метил, или

где метил может быть замещен одним заместителем группы формулы



где \* показывает место присоединения к метильной группе,

$R^9$  представляет собой метил, циклопропил, дифторметил или трифторметил,

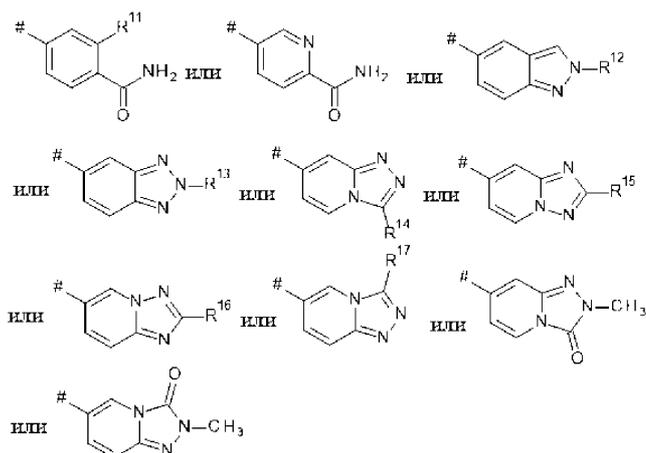
$R^{10}$  представляет собой метил или дифторметил, и

где этил может быть замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из метокси, изопропокси, трет-бутокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2-дифторэтокси, циклопропилокси и циклобутилокси,

где циклопропилокси и циклобутилокси могут быть замещены одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора и метила,

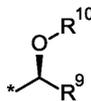
$R^4$  представляет собой водород,

$R^5$  представляет собой группу формулы

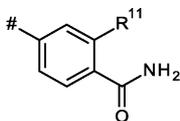


где # показывает место присоединения к атому азота,  
 $R^{11}$  представляет собой водород или фтор,  
 $R^{12}$  представляет собой дифторметил или трифторметил,  
 $R^{13}$  представляет собой метил,  
 $R^{14}$  представляет собой водород или метил,  
 $R^{15}$  представляет собой водород или метил,  
 $R^{16}$  представляет собой водород,  
 $R^{17}$  представляет собой водород,  
 $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют следующие значения:  
 $R^6$  представляет собой водород, фтор или хлор,  
 $R^7$  представляет собой водород,  
 $R^8$  представляет собой водород, или  
одна из его солей.

3. Соединение по п.1 или 2, отличающееся тем, что  
 $R^1$  представляет собой метил или трифторметил,  
 $R^2$  представляет собой водород,  
 $R^3$  представляет собой метил,  
где метил замещен одним заместителем группы формулы

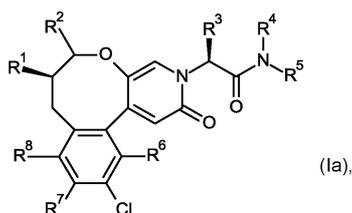


где \* показывает место присоединения к метильной группе,  
 $R^9$  представляет собой метил,  
 $R^{10}$  представляет собой метил или дифторметил,  
 $R^4$  представляет собой водород,  
 $R^5$  представляет собой группу формулы



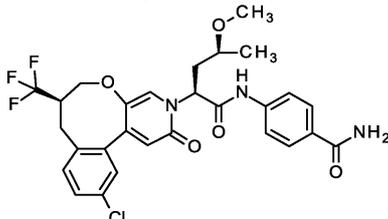
где # показывает место присоединения к атому азота,  
 $R^{11}$  представляет собой водород,  
 $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют следующие значения:  
 $R^6$  представляет собой водород или фтор,  
 $R^7$  представляет собой водород,  
 $R^8$  представляет собой водород, или  
одна из его солей.

4. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что оно имеет формулу (Ia)



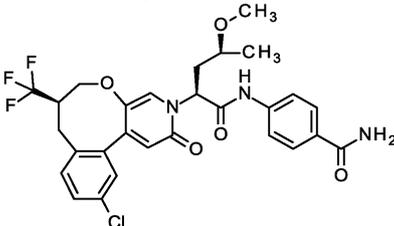
в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют значения, как определено в п.1-3.

5. Соединение по п.1, представляющее собой 4-((2S,4S)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-пентаноил}амино)бензамид

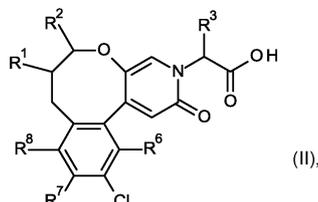


или одна из его солей.

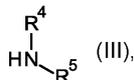
6. Соединение по п.1, представляющее собой 4-((2S,4S)-2-[(7R)-11-хлор-2-оксо-7-(трифторметил)-2,6,7,8-тетрагидро-3H-[3]бензоксоцино[2,1-с]пиридин-3-ил]-4-метокси-пентаноил}амино)бензамид



7. Способ получения соединения формулы (I) или одной из его солей по п.1, отличающийся тем, что соединение формулы



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют значения, как определено в п.1, вводят в реакцию с соединением формулы

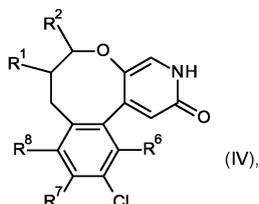


в которой  $R^4$  и  $R^5$  имеют значения, как определено в п.1,

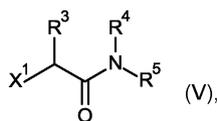
в присутствии дегидратирующего агента с получением соединения формулы (I).

8. Способ получения соединения формулы (I) или одной из его солей по п.1, отличающийся тем, что соединение формулы (II), как определено в п.7, превращают в ходе реакции в одном сосуде в хлорангидрид соединения формулы (II), а затем хлорангидрид вводят в реакцию с соединением формулы (III), как определено в п.7, с получением соединения формулы (I).

9. Способ получения соединения формулы (I) или одной из его солей по п.1, отличающийся тем, что соединение формулы



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  имеют значения, как определено в п.1, вводят в реакцию с соединением формулы



в которой X<sup>1</sup> представляет собой бром, йод или трифторметансульфонилокси, в присутствии основания с получением соединения формулы (I).

10. Биологически активный агент, обладающий свойствами ингибитора FXIa, представляющий собой соединение формулы (I), как определено в любом из пп.1-6.

11. Применение соединения по любому из пп.1-6 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических нарушений.

12. Применение соединения по любому из пп.1-6 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики нарушений коронарных артерий сердца, нарушений цереброваскулярных артерий, и нарушений периферических артерий.

13. Применение по п.12, причем нарушения коронарных артерий сердца включают острый коронарный синдром (ACS), инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) и без подъема сегмента ST (не STEMI), стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию, тромбоз стента, реокклюзии и рестенозы после коронарных вмешательств.

14. Применение по п.13, причем реокклюзии и рестенозы после коронарных вмешательств включают ангиопластику, имплантацию стента или аортокоронарное шунтирование.

15. Применение по п.12, причем нарушения цереброваскулярных артерий включают транзиторную ишемическую атаку (ТИА), ишемические инсульты, включающие кардиоэмболические инсульты и некардиоэмболические инсульты.

16. Применение по п.15, причем кардиоэмболические инсульты включают инсульты в результате предсердной фибрилляции.

17. Применение по п.15, причем некардиоэмболические инсульты включают лакунарный инсульт, инсульты в результате заболеваний крупных или мелких артерий или инсульты по неустановленной причине, криптогенные инсульты, эмболические инсульты, эмболические инсульты неустановленного происхождения или события тромботического и/или тромбоэмболического происхождения, приводящие к инсульту или ТИА.

18. Применение по п.12, причем нарушения периферических артерий включают нарушения, приводящие к заболеванию периферических артерий, включающие окклюзию периферической артерии, острую ишемию конечностей, ампутацию, реокклюзии и рестенозы после вмешательств.

19. Применение по п.18, причем реокклюзии и рестенозы после вмешательств включают ангиопластику, имплантацию стента или хирургическое вмешательство или шунтирование.

20. Лекарственное средство, содержащее соединение по любому из пп.1-6 в комбинации с инертным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым эксципиентом.

21. Лекарственное средство по п.20 для лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических нарушений.

22. Применение соединения по любому из пп.1-6 в терапевтически эффективном количестве для лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических нарушений.

23. Способ лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических нарушений у людей и животных посредством введения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-6 или лекарственного средства по п.20.

