(19) **RU** (11) **2 199 532** (13) **C2**

(51) МПК[7] **C 07 D 215/48, 333/56, 333/54, 405/12, 409/12, 471/04, 487/04, 495/04, A 61 K 31/381**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2000101813/04, 24.06.1998

(24) Дата начала действия патента: 24.06.1998

(30) Приоритет: 27.06.1997 JP 9/208295
24.04.1998 JP 10/114718

(46) Дата публикации: 27.02.2003

(56) Ссылки: SU 644790 A, 20.04.1979. WO 93/19067 A1, 30.09.1993. EP 507594 A 1,07.10.1992.

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 27.01.2000

(86) Заявка PCT:
JP 98/02877 (24.06.1998)

(87) Публикация PCT:
WO 99/00372 (07.01.1999)

(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г. Лебедевой, рег.№ 112

(71) Заявитель:
ФУДЗИСАВА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель: КАЯКИРИ Хироси (JP), АБЕ Йосито (JP), ХАМАСИМА Хитоси (JP), САВАДА Хитоси (JP), МИЗУТАНИ Цуйоси (JP), ЯМАСАКИ Норицугу (JP), ОНОМУРА Осаму (JP), НИСИКАВА Масахиро (JP), ХИРАМУРА Такахиро (JP), ОКУ Теруо (JP), ИМОТО Такафуми (JP)

(73) Патентообладатель:
ФУДЗИСАВА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP)

(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

## (54) СУЛЬФОНАМИДНОЕ СОЕДИНЕНИЕ

(57)
Изобретение относится к сульфонамидному соединению формулы I, где $R^1$ - алкил, алкенил, алкинил; A представляет необязательно замещенную гетероциклическую группу, исключая бензимидазолил, индолил, 4,7-дигидробензимидазолил и 2,3-дигидробензоксазинил; X - алкилен, окса, окса(низший) алкилен; $R^2$ - необязательно замещенный арил, замещенный бифенил, его соли и фармацевтической композиции, включающей это соединение. Сульфонамидное соединение эффективно при лечении заболеваний, возможность лечения которых основана на активности соединения по снижению уровня сахара в крови, ингибиторной активности по отношению к cGMP-PDE (особенно к PDE-V), релаксационной активности в отношении гладкой мускулатуры, бронходилятационной активности, вазодилятационной активности, активности по супрессии клеток гладкой мускулатуры и противоаллергической активности. 7 з.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(19) **RU** (11) **2 199 532** (13) **C2**

(51) Int. Cl.[7] **C 07 D 215/48, 333/56, 333/54, 405/12, 409/12, 471/04, 487/04, 495/04, A 61 K 31/381**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

# (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2000101813/04, 24.06.1998

(24) Effective date for property rights: 24.06.1998

(30) Priority: 27.06.1997 JP 9/208295
24.04.1998 JP 10/114718

(46) Date of publication: 27.02.2003

(85) Commencement of national phase: 27.01.2000

(86) PCT application:
JP 98/02877 (24.06.1998)

(87) PCT publication:
WO 99/00372 (07.01.1999)

(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25, str.3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery", pat.pov. N.G. Lebedevoj, reg.№ 112

(71) Applicant:
FUDZISAVA FARMAS'JuTIKAL KO., LTD. (JP)

(72) Inventor: KAJaKIRI Khirosi (JP), ABE Josito (JP), KhAMASIMA Khitosi (JP), SAVADA Khitosi (JP), MIZUTANI Tsujosi (JP), JaMASAKI Noritsugu (JP), ONOMURA Osamu (JP), NISIKAVA Masakhiro (JP), KhIRAMURA Takakhiro (JP), OKU Teruo (JP), IMOTO Takafumi (JP)

(73) Proprietor:
FUDZISAVA FARMAS'JuTIKAL KO., LTD. (JP)

(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

## (54) SULFONAMIDE COMPOUND

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to sulfonamide compound of the where $R^1$ means alkyl, alkenyl, alkynyl; A means optionally substituted heterocyclic group excepting for benzimidazolyl, indolyl, 4,7-dihydrobenzimidazolyl and 2,3-dihydrobenzoxazinyl; X means alkylene, oxa-group, oxa-(lower)-alkylene; $R^2$ means optionally substituted aryl, substituted biphenyl, its salt and pharmaceutical composition comprising this compound. The proposed sulfonamide compound is effective in treatment of diseases since it is able to decrease blood glucose level, to inhibit activity of cGMP-PDE (phosphodiesterase) and especially activity of PDE-V, to exhibit relaxing effect with respect to smooth muscles. Also, it exhibits bronchodilating activity, vasodilating activity, activity associated with suppression of smooth muscle cells and antiallergic activity. EFFECT: valuable medicinal properties of compound. 8 cl, 1 tbl, 399 ex

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Текст описания в факсимильном виде (см. графическую часть).

## Формула изобретения:

1. Сульфонамидное соединение формулы (I)

$R^1$-$SO_2$NH-A-X-$R^2$, (I)

где $R^1$ - алкил, алкенил, фенил(низший)алкенил, хинолил, фенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, в которую входят нитро, алкил и алкенил или тиенил, необязательно замещенный галогеном;

А представляет собой гетероциклическую группу, выбранную из группы, в которую входят 2,3-дигидробензимидазолил, имидазо[1,2-b]пиразолил, имидазо[1,2-a]пиридил, 1H-имидазо[4,5-b]пиридил, 3H-имидазо[4,5-b]пиридил, пирроло[3,2-b] пиридил, пиразоло[1,2-a]пиридил, бензотриазолил, индолизинил, 1H-индазолил, 2H-индазолил, хинолил, дигидрохиноксалинил, тетрагидрохиноксалинил, дигидрохиназолинил, тетрагидрохиназолинил, бензо[b]фуранил, бензо[b] тиофенил и 1H-тиено[2,3-d] имидазолил, причем названная гетероциклическая группа необязательно замещена алкилом или оксо;

X - низший алкилен, окса(низший)алкилен или окса;

$R^2$ - фенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, в которую входят алкил, алкенил, алкинил, низший алканоил, низший алкокси, фенил, имидазолил(низший)алкил, пиперидинил(низший)алкил, галоген, амино, низший алканоиламино, моно(низший)алкиламино, ди(низший) алкиламино, N-(низший)алкил-N-ациламино, низший алкилсульфониламино, фенил(низший)алкиламино, фенилсульфониламино, бензоиламино, низший алкилсульфонил, низший алкилсульфинил, низший алкилтио, циано, карбокси, низший алкоксикарбонил, цикло(низший)алкилоксикарбонил, моно(низший)алкилкарбамоил, нитро, галоген(низший)алкил, фенил(низший)алкил, фенил(низший)алкенил, фенил(низший)алкокси, (N-пиридил-N-(низший)алкиламино)(низший)алкокси, цикло(низший)алкил(низший)алкокси, цикло(низший)алкил(низший)алкил, феноксси(низший)алкил, низший алкилсульфонилокси(низший)алкил, гидрокси(низший)алкил, ди(низший)алкиламино(низший)алкил, фенил(низший)алкокси(низший)алкил, фенилтио(низший)алкил, тиенил(низший)алкокси, пиридилокси(низший)алкил, фенил(низший)алкилтио, фенилуреидо, низший алкокси(низший)алкокси, фенил(низший)алкинил, диоксотиазолидилиден(низший)алкил и тиенил, необязательно замещенный галогеном; нафтил, необязательно замещенный галогеном; 4-фенилфенил, замещенный галогеном; тиенил, необязательно замещенный галогеном; бензотиенил, необязательно замещенный галогеном; хинолил, необязательно замещенный галогеном; или бензооксоланил, необязательно замещенный галогеном, или его соль.

2. Сульфонамидное соединение по п. 1, где $R^1$ - алкил, алкенил, фенил(низший)алкенил, фенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, в которую входят алкил и алкенил или тиенил, необязательно замещенный галогеном;

А представляет собой гетероциклическую группу, выбранную из группы, в которую входят 3H-имидазо[4,5-b]пиридил, пиразоло[1,5-a]пиридил, индолизинил, 1H-индазолил, бензо[b]фуранил и бензо[b]тиофенил, причем названная гетероциклическая группа необязательно замещена одной или двумя алкильными группами; X - алкилен и $R^2$ - фенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, в которую входят алкил, алкенил, алкинил, низший алкокси, фенил, галоген, ди(низший)алкиламино, низший алкилтио, низший алкоксикарбонил, нитро, галоген(низший)алкил, фенил(низший)алкил, фенил(низший)алкенил, фенил(низший)алкокси, цикло(низший)алкил(низший)алкокси, фенокси(низший)алкил, фенил(низший)алкокси(низший)алкил, фенил(низший)алкинил и тиенил, необязательно замещенный галогеном; нафтил, необязательно замещенный галогеном; или 4-фенилфенил, замещенный галогеном, или его соль.

3. Сульфонамидное соединение по п.2, где А - 3H-имидазо[4,5-b]пиридил, 1H-индазолил, или бензо[b]фуранил, причем эти гетероциклические группы являются необязательно замещенными алкилом; и $R^2$ - фенил, замещенный галогеном, причем названный фенил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, в которую входят алкил, алкенил, алкинил, низший алкокси, фенил, галоген, ди(низший)алкиламино, низший алкилтио, низший алкоксикарбонил, нитро, галоген(низший)алкил, фенил(низший)алкил, фенил(низший)алкенил, фенил(низший)алкокси, цикло(низший)алкил(низший)алкокси, фенокси(низший)алкил, фенил(низший)алкокси(низший)алкил, фенил(низший)алкинил и тиенил, необязательно замещенный галогеном, или нафтил, замещенный галогеном, или его соль.

4. Сульфонамидное соединение по п.3, где А - 3H-имидазо[4,5-b]пиридил, замещенный 1 или 2 группами низшего алкила, или его соль.

5. Сульфонамидное соединение по п.3, где А - IH-индазолил, замещенный одной группой низшего алкила, или его соль.

6. Сульфонамидное соединение по п.3, где А - бензо[b]фуранил, замещенный 1 группой низшего алкила, или его соль.

7. Сульфонамидное соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенные для получения фармацевтического препарата при заболеваниях, лечение которых основано на активности соединения по снижению уровня сахара в крови, или заболеваниях, лечение которых основано на cGMP-PDE-ингибиторной активности, релаксационной активности в отношении



RU 2195532 C2

RU 2195532 C2

гладкой мускулатуры, бронходилятационной активности, вазодилятационной активности, активности по супрессии клеток гладкой мускулатуры или противоаллергической активности.

Приоритет по пунктам и признакам:

27.06.1997 по пп.1-3 и 7 при $R^1$ - алкил, низший алкенил, фенил(низший) алкенил, хинолил, фенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, в которую входят нитро, низший алкил и низший алкенил или тиенил, необязательно замещенный галогеном; A - гетероциклическая группа, выбранная из группы, в которую входят 2,3-дигидробензимидазолил, имидазо [1,2-b] пиразолил, имидазо [1,2-a] пиридил, 1H-имидазо [4,5 -b] пиридил, 3H-имидазо [4,5-b] пиридил, пирроло [3,2-b] пиридил, пиразоло [1,2-a] пиридил, бензотриазолил, индолизинил, 1H-индазолил, 2H-индазолил, хинолил, дигидрохиноксалинил, тетрагидрохиноксалинил, дигидрохиназолинил, тетрагидрохиназолинил, бензо [b] фуранил, бензо [b] тиофенил и 1H-тиено [2,3-d] имидазолил, причем названная гетероциклическая группа необязательно замещена низшим алкилом или оксо; X - низший алкилен, окса(низший)алкилен или окса; $R^2$ - фенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, в которую входят низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший алканоил, низший алкокси, фенил, имидазолил(низший)алкил, пиперидинил(низший)алкил, галоген, амино, низший алканоиламино, моно(низший)алкиламино, ди(низший)алкиламино, N-(низший)алкил-N-ациламино, низший алкилсульфониламино, фенил(низший)алкиламино, фенилсульфониламино, бензоиламино, низший алкилсульфонил, низший алкилсульфинил, низший алкилтио, циано, карбокси, низший алкоксикарбонил, цикло(низший)алкилоксикарбонил, моно(низший)алкилкарбамоил, нитро, галоген(низший)алкил, фенил(низший)алкил, фенил(низший)алкенил, фенил(низший)алкокси; нафтил, необязательно замещенный галогеном; 4-фенилфенил, замещенный галогеном; тиенил, необязательно замещенный галогеном; бензотиенил, необязательно замещенный галогеном; хинолил, необязательно замещенный галогеном; или бензооксоланил, необязательно замещенный галогеном; по пп.4-6;

24.04.1998 по пп.1-3 и 7 при $R^1$ - алкенил, иной, чем низший алкенил, фенил, необязательно замещенный алкилом, иным, чем низший алкил; A - указанная гетероциклическая группа, необязательно замещенная алкилом, иным, чем низший алкил; $R_2$ - фенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, в которую входят алкил, иной, чем низший алкил; алкенил, иной, чем низший алкенил; алкинил, иной, чем низший алкинил; (N-пиридил-N-(низший)алкиламино)(низший)алкокси, цикло(низший)алкил(низший)алкокси, цикло(низший)алкил(низший)алкил, феноксi(низший)алкил, низший алкилсульфонилокси(низший)алкил, гидрокси(низший)алкил, ди(низший)алкиламино(низший)алкил, фенил(низший)алкокси(низший)алкил, фенилтио(низший)алкил, тиенил(низший)алкокси, пиридилокси(низший)алкил, фенил(низший)алкилтио, фенилуреидо, низший алкокси(низший)алкокси, фенил(низший)алкинил, диоксотиазолидилиден(низший)алкил и тиенил, необязательно замещенный галогеном.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к новым сульфонамидным соединениям. Более конкретно настоящее изобретение относится к новым сульфонамидным соединениям и их солям, обладающим гипогликемической активностью или PDE-V подавляющей активностью. Более того, настоящее изобретение относится к способам получения вышеназванных сульфонамидных соединений и их солей. Также настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активного ингредиента вышеназванные сульфонамидные соединения или их соли.

## ОБОСНОВАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Цель настоящего изобретения состоит в предложении новых сульфонамидных соединений и фармацевтических препаратов, содержащих в качестве активного ингредиента вышеназванные сульфонамидные соединения или их фармацевтически приемлемые соли, которые могут быть использованы для профилактики и лечения заболеваний, связанных с ослабленной толерантностью к

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

глюкозе, диабетов (например, диабета II типа), осложнений диабета (например, диабетической гангрены, диабетической артропатии, диабетической резорбции костей, диабетического гломерулосклероза, диабетической нефропатии, диабетической дерматопатии, нейропатии, диабетической катаракты, диабетической ретинопатии и им подобным), инсулин-устойчивого синдрома (например, нарушения функции инсулиновых рецепторов, синдрома Рабсона-Менденхола, лепречаунизма, синдрома Кобер-линга-Данигана , синдрома Сейпа, синдрома Лауренса, синдрома Кушинга, акромегалии и им подобных), синдрома поликистоза яичника, гиперлипидемии, артериосклероза, сердечно-сосудистых заболеваний (например, стенокардии, сердечной недостаточности и им подобным), гипергликемии (например, характеризующейся аномальным метаболизмом сахаров, такой как нарушение питания), гипертензии, легочной гипертензии, застойной сердечной недостаточности, гломерулопатии (например, диабетического гломерулосклероза), тубулоинтерстициальных нарушений (например, почечных заболеваний, вызванных FR596, циклоспорином и т.д.), почечной недостаточности, ангиостеноза (например, после чрезкожной артериопластики), дистальной ангиопатии, апоплексии мозга, хронических возвратных обструкций (например, бронхитов, астмы, включая хроническую астму и аллергическую астму), аутоиммунных заболеваний, аллергического ринита, крапивницы, глаукомы, заболеваний, характеризующихся энтероподвижностью (например, энтеропатий, связанных с гиперчувствительностью), импотенции (например, органической импотенции, психической импотенции и им подоб-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ным), нефрита, раковой кахексии после PTCA, панкреатита, кахексии (например, прогрессивной потери веса, связанной с липолизом, миолизом, анемией, эндемией, анорексией и т.д. при хронических заболеваниях, таких как рак, туберкулез, эндокринные заболевания и СПИД) и им подобных.

## КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Новые сульфонамидные соединения настоящего изобретения имеют следующую формулу (I):

$R^1-SO_2NHCO-A-X-R^2$ (I)

где

$R^1$ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный цикло(низший)алкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

A представляет необязательно замещенную гетероциклическую группу, исключая бензимидазолил, индолил, 4,7-дигидробензимидазолил и 2,3-дигидробензоксазинил;

X представляет собой алкилен, окса, окса(низший)алкилен, низший алкиленокса, карбонил, низший алкенилен, необязательно замещенный имино, необязательно N-замещенный имино(низший)алкилен, необязательно N-замещенный низший алкиленимино, тиокса(низший)алкилен или низший алкилентиокса; и

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$R^2$ представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или замещенный бифенилил;

при условии, что когда А представляет собой 3Н-имидазо[4,5-b]пиридил, замещенный низшим алкилом, $R^2$ представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или бифенилил, замещенный группой, отличной от тетразолила, и когда А представляет собой хинолил, замещенный низшим алкилом, $R^2$ представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или бифенилил, замещенный по крайней мере одной группой, выбранной из группы, в которую входит алкил, цикло(низший)алкил, алкенил, алкинил, низший аканоил, низший алкокси, фенил, гетероцикл(низший)алкил, отличный от замещенного тетразолилметила, галоген, амино, замещенный амино, низший алкилсульфонил, низший алкилсульфинил, низший алкилтио, циано, карбамоил, моно(низший)алкилкарбамоил, ди(низший)алкилкарбамоил, нитро, галоген(низший)алкил, арил(низший)алкил, арил(низший)алкенил, арил(низший)алкокси, низший алкокси, замещенный замещенным амино, цикло(низший)алкил(низший)алкокси, цикло(низший)алкил(низший)алкил, арилокси(низший)алкил, ацилокси(низший)алкил, гидрокси(низший)алкил, моно- или ди(низший)алкиламино(низший)алкил, арил(низший)алкокси(низший)алкил, арилтио(низший)алкил, гетероцикл(низший)алкокси, гетероциклокси(низший)алкил, арил(низший)алкилтио, арилуреидо, низший алкок-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

си(низший)алкокси, арил(низший)алкинил, низший алкил, замещенный необязательно замещенной двухвалентной гетероциклической группой и необязательно замещенной гетероциклической группой (здесь далее обозначается, как целевое соединение(I)).

Предпочтительными солями целевого соединения (I) являются общепринятые соли, являющиеся нетоксичными и приемлемыми для использования в фармацевтике. Примерами таких солей являются соли щелочных металлов, таких как натрия и калия, соли щелочноземельных металлов, таких как кальция и магния, соли с неорганическим основанием, такие как соль аммония, соли с органическим амином, такие как триэтиламин, пиридин, пиколин, этаноламин и триэтаноламин, соли с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, соли с органической карбоновой кислотой, такой как муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, малеиновая кислота и винная кислота, соли присоединения сульфоновой кислоты, такой как метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, пара-толуолсульфоновая кислота, соли присоединения с основными аминокислотами, такими как аргинин, и соли присоединения с кислыми аминокислотами, такими как аспартамовая кислота и глютаминовая кислота.

Целевое соединение (I) и его соль могут быть получены способами, показанными с помощью следующих реакционных схем:

Способ получения 1

$R^1-SO_2NH_2$ (II) + HOOC-A-X-$R^2$ (III)



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

или его соль

или его реакционно-способное производное по карбокси группе или его соль

$\longrightarrow R^1\text{-}SO_2NHCO\text{-}A\text{-}X\text{-}R^2$ (I)

или его соль

где каждый символ формулы такой, как определено выше.

Целевое соединение (I) и его соль также могут быть получены с помощью способа, показанного на следующих реакционных схемах.

**Способ получения 2**

$$R^1\text{-}SO_2NHCO\text{-}A\text{-}X\text{-}R^{201} \xrightarrow{\text{Восстановление}} R^1\text{-}SO_2NHCO\text{-}A\text{-}X\text{-}R^{202}$$

(I-1) или его соль

(I-2) или его соль

где $R^{201}$ представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или замещенный бифенилил, все из которых имеют по крайней мере алкинил, арил(низший)алкенил, концевой нитро или концевой формил, $R^{202}$ представляет собой необязательно незамещенный арил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или замещенный бифенилил, все из которых имеют по крайней мере алкил, арил(низший)алкил, концевой амино или гидроксиметил, а другие символы такие, как определено выше.

**Способ получения 3**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$$R^1\text{-}SO_2NHCO\text{-}A\text{-}X\text{-}R^{203} \xrightarrow{\text{Окисление}} R^1\text{-}SO_2NHCO\text{-}A\text{-}X\text{-}R^{204}$$

(I-3) (I-4)

или его соль или его соль

где $R^{203}$ представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или замещенный бифенилил, все из которых имеют по крайней мере концевой формил, $R^{204}$ представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или замещенный бифенилил, все из которых имеют по крайней мере карбокси, а другие символы такие, как определено выше.

**Способ получения 4**

$$R^1\text{-}SO_2NHCO\text{-}A\text{-}X\text{-}R^{205} \xrightarrow{\text{Ацилирование}} R^1\text{-}SO_2NHCO\text{-}A\text{-}X\text{-}R^{206}$$

(I-5) (I-6)

или его соль или его соль

где $R^{205}$ представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или замещенный бифенилил, все из которых имеют по крайней мере гидрокси(низший)алкил, $R^{206}$ представляет собой необязательно незамещенный арил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или замещенный бифенилил, все из которых имеют по крайней мере ацилокси(низший)алкил, а другие символы такие, как определено выше.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Способ получения 5**

$R^1-SO_2NHCO-A-X-R^{206}$ —(Введение арилокси группы)→ $R^1-SO_2NHCO-A-X-R^{207}$

(I-6) (I-7)

или его соль или его соль

где $R^{207}$ представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или замещенный бифенилил, все из которых имеют по крайней мере арилокси(низший)алкил, а другие символы такие, как определено выше.

**Способ получения 6**

$R^1-SO_2NHCO-A-X-R^{204}$ —(Введение карбокси-защитной группы)→ $R^1-SO_2NHCO-A-X-R^{208}$

(I-4) (I-8)

или его реактивно-способное производное или его реактивно-способное производное

где $R^{208}$ представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или замещенный бифенилил, все из которых имеют по крайней мере защищенный карбокси, а другие символы такие, как определено выше.

**Способ получения 7**

$R^1-SO_2NHCO-A-X-R^{204}$ —(Амидирование)→ $R^1-SO_2NHCO-A-X-R^{209}$

(I-4) (I-9)

или его соль или его соль

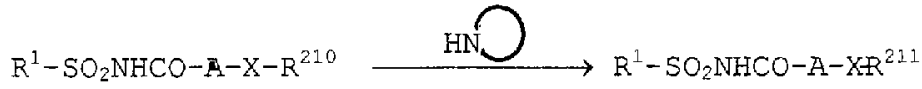


RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

где $R^{209}$ представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или замещенный бифенилил, все из которых имеют по крайней мере необязательно замещенный амид, а другие символы такие, как определено выше.

**Способ получения 8**



(I-10) или его соль

(I-11) или его соль

где $R^{210}$ представляет собой необязательно замещенный арил, имеющий по крайней мере атом галогена, -N○ представляет собой гетероциклическую группу, имеющую азот, $R^{211}$ представляет собой арил, замещенный по крайней мере гетероциклической группой, имеющей азот, а другие символы такие, как определено выше.

Различные обозначения, включенные в полное описание, далее подробно описаны.

«Низший» означает от 1 до 6 атомов углерода, если не определено другое.

«Высший» означает от 7 до 20 атомов углерода, если не определено другое.

«Алкил» или «алкильный фрагмент» предпочтительно является низшим алкилом или высшим алкилом соответственно с прямой или разветвленной цепью. Конкретные примеры включают метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, изо-пентил, втор-пентил, трет-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

пентил, метилбутил, 1,1-диметилпропил, н-гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 3-этилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-этил-1-метилпропил, н-гептил, 1-метилгексил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 1-этилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, 4-этилпентил, 1,1-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 4,4-диметилпентил, 1-пропилбутил, н-октил, 1-метилгептил, 2-метилгептил, 3-метилгептил, 4-метилгептил, 5-метилгептил, 6-метилгептил, 1-этилгексил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 5-этилгексил, 1,1-диметилгексил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 5,5-диметилгексил, 1-пропилпентил и им подобные.

Среди них особенно предпочтительным является алкил, имеющий от 2 до 8 атомов углерода.

«Алкенил» и «низший алкенильный фрагмент» предпочтительно представляет собой с прямой или разветвленной цепью низший алкенил или высший алкенил, такой как этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1,3-бутадиенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил и им подобные.

Среди них наиболее предпочтительным является алкенил, имеющий от 2 до 8 атомов углерода.

«Алкинил» предпочтительно представляет собой с прямой или разветвленной цепью низший алкинил или высший алкинил,



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

такой как этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 2-метил-3-бутинил, 1,1-биметил-2-бутинил, 1-гексинил, 5-гексинил и им подобные.

Среди них наиболее предпочтительным является алкинил, имеющий от 2 до 8 атомов углерода.

«Цикло(низший)алкил» представляет собой циклоалкил, имеющий от 3 до 10, предпочтительно от 3 до 7 атомов углерода. Его примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил, причем предпочтение отдается циклопропилу, циклобутилу и циклогексилу.

Примерами предпочтительного арила является арил, имеющий от 6 до 10 атомов углерода, такой как фенил, нафтил и пенталенил.

Среди них особенно предпочтительным является фенил и нафтил.

«Гетероциклическая группа» представляет собой насыщенную или ненасыщенную, гетеромоноциклическую или гетерополициклическую группу, имеющую по крайней мере один гетероатом, такой как атом кислорода, атом серы, атом азота и атом селена. Особенно предпочтительными являются гетерополициклическая группа (в особенности гетеробициклическая группа) и ненасыщенная 3- или 8-членная гетеромоноциклическая группа, имеющая 1 или 2 атома серы.

Предпочтительная гетероциклическая группа включает следующие.

Гетеромоноциклическая группа включает следующие.



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Ненасыщенная 3-8-членная (более предпочтительна 5- или 6-членная) гетеромоноциклическая группа, имеющая от 1 до 4 атомов азота, такая как пирролил, пирролинил, имидазолил, пиразолил, пиридил, дигидропиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, триазолил (например, 4H-1,2,4-триазолил, 1H-1,2,3-триазолил и 2H-1,2,3-триазолил), тетразолил (например, 1H-тетразолил и 2H-тетразолил) и им подобные.

Насыщенная 3-8-членная (более предпочтительно 5-6-членная) гетеромоноциклическая группа, имеющая от 1 до 4 атомов азота, такая как пирролидинил, имидазолидинил, пиперидил, пиперазинил и им подобные.

Ненасыщенная 3-8-членная (более предпочтительно 5-6-членная) гетеромоноциклическая группа, имеющая от 1 до 2 атомов кислорода и от 1 до 3 атомов азота, такая как оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил (например, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил и 1,2,5-оксадиазолил) и им подобные.

Насыщенная 3-8-членная (более предпочтительно 5-6-членная) гетеромоноциклическая группа, имеющая от 1 до 2 атомов кислорода и от 1 до 3 атомов азота, такая как морфолинил, сиднонил и им подобные.

Ненасыщенная 3-8-членная (более предпочтительно 5-6-членная) гетеромоноциклическая группа, имеющая от 1 до 2 атомов серы и от 1 до 3 атомов азота, такая как тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил (например, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,2,5-тиадиазолил), дигидротиазинил и им подобные.



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Насыщенная 3-8-членная (более предпочтительно 5-6 - членная) гетеромоноциклическая группа, имеющая от 1 до 2 атомов серы, от 1 до 3 атомов азота, такая как тиазолидинил и ей подобные.

Ненасыщенная 3-8-членная (более предпочтительно 5-6 - членная) гетеромоноциклическая группа, имеющая от 1 до 2 атомов серы, такая как тиенил, дигидродитиинил, дигидродитионил и им подобные.

Ненасыщенная 3-8-членная (более предпочтительно 5-6 - членная) гетеромоноциклическая группа, имеющая от 1 до 2 атомов кислорода, такая как тетрагидрофурил, тетрагидропиранил и им подобные.

Ненасыщенная 3-8-членная (более предпочтительно 5-6 - членная) гетеромоноциклическая группа, имеющая 1 атом кислорода, такая как фурил и ей подобные.

Спирогетероциклическая группа, имеющая от 1 до 2 атомов кислорода, такая как диоксаспироундеканил (например, 1,5-диоксаспиро[5,5]ундеканил) и им подобные.

Ненасыщенная 3-8-членная (более предпочтительно 5-6 - членная) гетеромоноциклическая группа, имеющая 1 атом кислорода и от 1 до 2 атомов серы, такая как дигидроксатинил.

Примеры гетерополициклической группы включают следующие.

Насыщенная или ненасыщенная 7-12-членная (более предпочтительно 8-10-членная)гетерополициклическая (более пред-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

почтительно гетеродициклическая)группа, имеющая от 1 до 4 атомов азота, исключая бензимидазолил и индолил.

Ее характерные примеры включают 2,3-дигидробензимидазолил, пиразолопиримидинил (например, пиразоло[1,5-а]пиримидинил), тетрагидропиразолопиримидинил (например, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидинил), имидазопиразолил (например, 4Н-имидазо[1,2-b]пиразолил), дигидроимидазопиразолил (например, 2,3-дигидроимидазо[1,2-b]пиразолил), имидазопиридил (например имидазо[1,5-а] (или [1,2-а] или [3,4-а]пиридил, 1Н (или 3Н)-имидазо[4,5-b] (или[4,5-с]пиридил), пирролопиридил(например, 1Н-пирроло[3,2-b]пиридил), пиразолопиридил (например, пиразоло[1,5-а] (или [2,3-а]пиридил, 1Н(или 2Н)-пиразоло[4,3-b]пиридил), бензопиразолил (например, 1Н(или 2Н)-бензо[с]пиразолил), дигидробензимидазолил, бензотриазолил (например, бензо[d][1Н-1,2,3]триазолил), индолизинил, изоиндолил (например, 1Н-изоиндолил), индазолил (например, 1Н (или 2Н или 3Н)-индазолил), индолинил, изоиндолинил, пуринил, хинолизинил (например, 4Н-хинолизинил), изохинолил, хинолил, фталазинил, нафталидинил (например, 1,8-нафталидинил0, хиноксалинил, дигидрохиноксалинил (например, 1,2-дигидрохиноксалинил), тетрагидрохиноксалинил (например, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил), хиназолинил, дигидрохиназолинил (например, 1,4(или 3,4)-дигидрохиназолинил), тетрагидрохиназолинил (например, 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил), циннолинил, пте-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ридинил, пиразинопиридазинил (например, пиразино[2,3-d]-пиридазинил), имидазотриазинил (например, имидазо[1,2-b][1,2,4]триазинил, имидазопиразинил (например, 1H-имидазо[4,5-b]пиразинил), имидазопиримидин (например, 3H-пурин и имидазо[1,5-a](или [3,4-a]пиримидин), имидазопиридазинил (например, имидазо[2,3-b] (или [3,4-b]пиридазинил), 1H-1-(или 2)пуринил и им подобные.

Насыщенная или ненасыщенная 7-12-членная (более предпочтительно 8-10-членная) гетерополициклическая (более предпочтительно гетеродициклическая) группа, имеющая от 1 до 3 атомов кислорода.

Ее характерные примеры включают бензофуранил (например, бензо[b](или [c]фуранил), изобензофуранил, фуропиридил, хроменил (например, 2H-хроменил), хроманил, изохроманил, бензоксепинил (например, 3-бензоксепинил), циклопентапиранил (например, циклопента[b]пиранил), фуропиранил (например, 2H-фуро[2,3-b]пиранил) и им подобные.

Насыщенная или ненасыщенная 7-12-членная (более предпочтительно 8-10-членная) гетерополициклическая (более предпочтительно гетеродициклическая) группа, имеющая от 1 до 3 атомов серы.

Ее характерные примеры включают бензотиофенил (например, бензо[b]тиофенил), дигидродитианафталенил (например, 4H-1,3-дитианафталенил), дитианафталенил (например, 1,4-дитианафталенил) и им подобные.



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Насыщенная или ненасыщенная 7-12 членная (более предпочтительно 8-10-членная) гетерополициклическая (более предпочтительно гетеродициклическая) группа, имеющая от 1 до 3 атомов азота и от 1 до 2 атомов кислорода.

Ее характерные примеры включают диоксолоимидазолил (например, 4H-1,3-диоксоло[4,5-d]имидазолил, бензоксазинил (например, 4H-3,1-бензоксазинил), пиридооксазинил (например, 5H-пиридо[2,3-d]оксазинил), пиразолооксазолил (например, 1H-пиразоло[4,3-d]оксазолил), фуропиридил и им подобные.

Насыщенная и ненасыщенная 7-12-членная (более предпочтительно 8-10-членная) гетерополициклическая (более предпочтительно гетеродициклическая) группа, имеющая от 1 до 3 атомов азота и от 1 до 2 атомов серы.

Ее характерные примеры включают тиеноимидазолил (например, тиено [2,3-d]имидазолил), тиенопиридил, дитиадиазаинданил (например, 2,3-дитиа-1,5-диазаинданил) и им подобные.

Насыщенная или ненасыщенная 7-12-членная (более предпочтительно 8-10-членная) гетерополициклическая (более предпочтительно гетеродициклическая) группа, имеющая от 1 до 3 атомов кислорода и от 1 до 2 атомов серы.

Ее характерные примеры включают тиенофуранил (например, тиено[2,3-b]фуранил и ему подобные.

Насыщенная или ненасыщенная 7-12 членная (более предпочтительно 8-10-членная) гетерополициклическая (более предпочтительно гетеродициклическая)группа, имеющая 1 атом азота, 1 атом кислорода и 1 атом серы.



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Ее характерные примеры включают оксатиолопирролил (например, 4Н[1,3]-оксатиоло[5,4-b]пирролил и ему подобные.

Насыщенная или ненасыщенная 7-12 членная (более предпочтительно 8-10-членная) гетерополициклическая (более предпочтительно гетеродициклическая) группа, имеющая 1 или 2 атома селена.

Ее характерные примеры включают бензоселенофенил (например, бензо[b] (или [c])селенофенил и ему подобные.

Насыщенная или ненасыщенная 7-12 членная (более предпочтительно 8-10-членная) гетерополициклическая (более предпочтительно гетеродициклическая) группа, имеющая от 1 или 2 атома селена и от 1 до 3 атомов азота.

Ее характерные примеры включают селенопиридил (например, селено[3,2-b]пиридил) и им подобные.

Примеры предпочтительного низшего алкилена включают метилен, этилен, пропилен, бутилен, пентилен, гексилен и им подобные, причем предпочтение отдается алкиленам, имеющим до 4 атомов углерода.

Примеры предпочтительных низших алкениленов включают этенилен, 1-пропенилен, 2-пропенилен, 1-бутенилен, 2-бутенилен, 3-бутенилен, 1-пентенилен, 2-пентенилен, 3-ентенилен, 4-пентенилен, 1-гексенилен, 2-гексенилен, 3-гексенилен, 4-гексенилен, 5-гексенилен и им подобные, причем предпочтение оказывается алкенилену, имеющему до 4 атомов углерода.

Низший алкиленовый фрагмент окса(низшего)алкилена, низшего алкиленокса, имино(низшего)алкилена, низшего алкилени-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

мино, тиокса(низшего)алкилена и низшего алкилентиокса является таким же, как для вышеприведенного алкилена.

Низший алканоил представляет собой алкилкарбонил с прямой или разветвленной цепью, имеющий до 6 атомов углерода. Его примеры включают ацетил, пропионил, н-бутирил, изобутирил, валерил, изовалерил, втор-бутилкарбонил, трет-бутилкарбонил, н-пентилкарбонил, изо-пентилкарбонил, втор-пентилкарбонил, трет-пентилкарбонил, 2-метилбутилкарбонил и им подобные.

Более предпочтительным является алканоил, имеющий до 4 атомов углерода.

Низший алкокси представляет собой алкилокси с прямой или разветвленной цепью, имеющий до 6 атомов углерода. Его примеры включают метокси, этокси, н-пропилокси, изо-пропилокси, н-бутилокси, изо-бутилокси, втор-бутилокси, трет-бутилокси, н-пентилокси, изо-пентилокси, втор-пентилокси, трет-пентилокси, 2-метилбутокси, н-гексилокси, изо-гексилокси, трет-гексилокси, втор-гексилокси, 2-метилпентилокси, 3-метилпентилокси, 1-этилбутилокси, 2-этилбутилокси, 1,1-диметилбутилокси, 2,2-диметилбутилокси, 3,3-диметилбутилокси, 1-этил-1-метилпропилокси и им подобные.

Более предпочтительным является алкокси, имеющий до 4 атомов углерода, такой как метокси, этокси, н-пропилокси, изо-пропилокси, н-бутилокси, изо-бутилокси, втор-бутилокси, трет-бутилокси и им подобные.

Гетероцикл(низший)алкил означает низший алкил, замещенный вышеприведенной гетероциклической группой.



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Примерами галогена являются атом фтора, атом хлора, атом брома и атом йода.

Замещенный амино «замещенного амино» и «необязательно замещенного амино» представляет собой, например, низший алканоиламино, моно(низший)алкиламино, ди(низший)алкиламино, N-(низший)алкил-N-ациламино, низший алкилсульфониламино, арил(низший)алкиламино, N-гетероцикл-N-(низший)алкиламино, арилсульфониламино, арилкарбониламино и им подобные.

Примеры N-(низшего)алкил-N-ациламино включают N-(низший)алкил-N-(арилкарбонил)амино и ему подобные.

«Низший алканоиламино» представляет собой амино, замещенный вышеприведенным низшим алканоилом.

«Моно или ди(низший)алкиламино» представляет собой амино, замещенный алкилом с прямой или разветвленной цепью, имеющим до 6 атомов углерода. Его примеры включают метиламино, этиламино, н-пропиламино, изо-пропиламино, н-бутиламино, изо-бутиламино, втор-бутиламино, трет-бутиламино, н-пентиламино, изо-пентиламино, втор-пентиламино, трет-пентиламино, 2-метилбутиламино, н-гексиламино, 1-метилпентиламино, 2-метилпентиламино, 3-метилпентиламино, 4-метилпентиламино, 1-этилбутиламино, 2-этилбутиламино, 3-этилбутиламино, 1,1-диметилбутиламино, 2,2-диметилбутиламино, 3,3-диметилбутиламино, 1-этил-1-метилпропиламино и им подобные.

Предпочтительными являются алкиламино, имеющие до 4 атомов углерода, такие как метиламино, этиламино, н-пропиламино, изо-пропиламино, н-бутиламино, изо-бутиламино, втор-бутиламино, трет-бутиламино и им подобные.



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Примерами предпочтительного «ацила» в «N-(низший)алкил-N-ациламино» являются карбамоил, алифатический ацил, ароматический ацил и ацил, имеющий гетероцикл, такой как гетероциклический ацил.

Примеры вышеприведенного ацила включают карбамоил; низший или высший (имеющий не менее 7, предпочтительно от 7 до 25 атомов углерода)алканоил, такой как формил, ацетил, пропаноил, бутаноил, 2-метилпропаноил, пентаноил, 2,2-диметилпропаноил, гексаноил, гептаноил, октаноил, нонаноил, деканоил, ундеканоил, додеканоил, тридеканоил, тетрадеканоил, пентадеканоил, гексадеканоил, гептадеканоил, октадеканоил, нонадеканоил, икосаноил и им подобные; низший или высший алкоксикарбонил, такой как метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, трет-пентилоксикарбонил, гептилоксикарбонил и им подобные; низший или высший алкансульфонил, такой как метансульфонил, этансульфонил и им подобные; алифатический ацил, такой как низший и высший алкоксисульфонил (например, метоксисульфонил и этоксисульфонил); ароил, такой как бензоил, толуоил, нафтоил и им подобные; фенил(низший)алканоил, такой как фенилацетил, фенилпропаноил, фенилбутаноил, фенилизобутирил, фенилпентаноил, фенилгексаноил и им подобные, и арил(низший)алканоил, например, нафтил(низший)алканоил, такой как нафтилацетил, нафтилпропаноил и нафтилбутаноил); фенил(низший)алкеноил, такой как фенилпропеноил, фенилбутеноил, фенилметакрилоил, фенилпентеноил, фенилгексеноил и им подобные, и арил(низший)алкеноил, такой как нафтил(низший)алкеноил (например, нафтилпропеноил, наф-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

тилбутеноил и нафтилпентеноил); арил(низший)алкоксикарбонил, такой как фенил(низший)алкоксикарбонил (например, бензилоксикарбонил); арилоксикарбонил, такой как феноксикарбонил, нафтилоксикарбонил и им подобные; арилокси(низший)алканоил, такой как феноксиацетил, феноксипропионил и им подобные; арилкарбамоил, такой как фенилкарбамоил и ему подобные; арилтиокарбамоил, такой как фенилтиокарбамоил и ему подобные; арилглиоксилоил, такой как фенилглиоксилоил, нафтилглиоксилоил и им подобные; ароматический ацил, такой как аренсульфонил (например, бензолсульфонил и пара-толуолсульфонил); гетероциклкарбонил; гетероцикл(низший)алканоил, такой как тиенилацетил, тиенилпропаноил, тиенилбутаноил, тиенилпентаноил, тиенилгексаноил, тиазолилацетил, тетразолилацетил и им подобные; гетероцикл(низший)алкеноил, такой как гетероциклпропеноил, гетероциклбутеноил, гетероциклпентеноил,гетероциклгексеноил и им подобные; гетероциклглиоксилоил, такой как тиазолилглиоксилоил, тиенилглиоксилоил и им подобные.

Предпочтительный гетероциклический фрагмент вышеприведенного «гетероциклкарбонила», «гетероцикл(низшего)алканоила», «гетероцикл(низшего)алкеноила и «гетероциклглиоксилоила» представляет собой насыщенную или ненасыщенную гетеромоноциклическую или гетерополициклическую группу, имеющую по крайней мере один гетероатом, такой как атом кислорода, атом серы, атом азота и им подобные, причем предпочтение отдается гетероциклическим группам, приведенным выше.



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Вышеупомянутый ацильный фрагмент может иметь от 1 до 10 одинаковых или разных подходящих заместителей, таких как галоген (например, фтор, хлор, бром или йод), гидрокси, нитро, низший алкил (например, метил, этил , пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и гексил), амино, защищенный амино, гетероцикл(низший)алкиламино, имеющий вышеупомянутый гетероциклический фрагмент и низший алкильный фрагмент, низший алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, бутилокси, трет-бутилокси, пентилокси и гексилокси), карбокси, защищенный карбокси, N,N-ди(низший)алкиламино(низший)алкил (например, N,N-диметиламинометил, N,N-диэтиламинометил, N,N-дипропиламинометил, N,N-диметиламиноэтил, N,N-диэтиламиноэтил, N,N-дипропиламиноэтил, N,N-диметиламинопропил, N,N-диэтиламинопропил, N,N-дипропиламинопропил, N,N-дибутиламинометил, N,N-дипентиламинометил и N,N-дигексиламинометил), гидроксиимино(низший)алкил (например, гидроксииминометил, гидроксииминоэтил, гидроксииминопропил, гидроксииминобутил, гидроксииминопентил и гидроксииминогексил), ариламино(низший)алкил, такой как фениламино(низший)алкил (например, фенилиминометил, фенилиминоэтил, фенилиминопропил, фенилиминобутил, фенилиминопентил и фенилиминогексил), ацил, такой как низший алканоил (например, формил, ацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил и гексаноил), гидрокси(низший)алкилгетероцикл(низший)алкил, имеющий вышеприведенный низший алкильный фрагмент и гетероциклический фрагмент, моно(или ди- или три)галоген(низший)алкил, ариламино (например, фениламино) и им подобные.



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

«Низший алкилсульфонил» и «низший алкилсульфинил» представляют собой сульфонил и сульфинил соответственно, замещенные вышеупомянутым низшим алкилом.

«Низший алкилтио» представляет собой алкилтио с прямой или разветвленной цепью, имеющий до 6 атомов углерода. Его примеры включают метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио, изо-бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, н-пентилтио, изо-пентилтио, втор-пентилтио, трет-пентилтио, 2-метилбутилтио, н-гексилтио, изо-гексилтио, трет-гексилтио, втор-гексилтио, 2-метилпентилтио, 3-метилпентилтио, 1-этилбутилтио, 2-этилбутилтио, 1,1-диметилбутилтил, 2,2-диметилбутилтио, 3,3-диметилбутилтио, 1-этил-1-метилпропилтио и им подобные.

Более предпочтительными является алкилтио, имеющий до 4 атомов углерода, такой как метилтио, этилтио, н-пропилтио, изо-пропилтио, н-бутилтио, изо-бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио и им подобные.

«Моно- или ди(низший)алкилкарбамоил» представляет собой карбамоил, моно- или ди-замещенный вышеупомянутым низшим алкилом.

«Галоген(низший)алкил» представляет собой алкил с прямой или разветвленной цепью, имеющий до 6 атомов углерода, замещенный атомом фтора, атомом хлора, атомом брома или атомом йода, и его предпочтительным примером является алкил с прямой или разветвленной цепью, имеющий до 6 атомов углерода, который замещен атомом фтора, атомом хлора или атомом брома. Его примеры включают фторметил, дифторметил, трифтор-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

метил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, бромметил, дибромметил, трибромметил, 1-фторэтил, 1-хлорэтил, 1-бромэтил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, 2-бромэтил, 1,2-дифторэтил, 1,2-дихлорэтил, 1,2-дибромэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторэтил, 1-фторпропил, 1-хлорпропил, 1-бромпропил, 2-фторпропил, 2-хлорпропил, 2-бромпропил, 3-фторпропил, 3-хлорпропил, 3-бромпропил, 1,2-дифторпропил, 1,2-дихлорпропил, 1,2-дибромпропил, 2,3-дифторпропил, 2,3-дихлорпропил, 2,3-дибромпропил, 3,3,3-трифторпропил, 2,2,3,3,3-пентафторпропил, 2-фторбутил, 2-хлорбутил, 2-бромбутил, 4-фторбутил, 4-хлорбутил, 4-бромбутил, 4,4,4-трифторбутил, 2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутил, перфторбутил, 2-фторпентил, 2-хлорпентил, 2-бромпентил, 5-фторпентил, 5-хлорпентил, 5-бромпентил, перфторпентил, 2-фторгексил, 2-хлоргексил, 2-бромгексил, 6-фторгексил, 6-хлоргексил, 6-бромгексил, перфторгексил, 2-фторгептил, 2-хлоргептил, 2-бромгептил, 7-фторгептил, 7-хлоргептил, 7-бромгептил, перфторгептил и им подобные.

Примеры предпочтительного арил(низшего)алкила включают $C_6$-$C_{10}$арил($C_1$-$C_6$)алкил, такой как бензил, фенилэтил, фенилпропил, фенилбутил, фенилпентил, фенилгексил, нафтилметил, нафтилэтил, нафтилпропил, нафтилбутил, нафтилпентил, нафтилгексил и им подобные.

«Арил(низший)алкенил» и «арил(низший)алкокси» представляют собой соответственно вышеупомянутые низший алкенил или низший алкокси, замещенный вышеупомянутым арилом.

«Защищенный карбокси» представляет собой предпочтительно эстерифицированный карбокси.



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Примеры предпочтительного фрагмента сложного эфира включают сложные эфиры низшего алкила, такие как метиловый сложный эфир, этиловый сложный эфир, пропиловый сложный эфир, изопропиловый сложный эфир, бутиловый сложный эфир, изобутиловый сложный эфир, трет-бутиловый сложный эфир, пентиловый сложный эфир и гексиловый сложный эфир. Эти группы могут иметь по крайней мере один соответствующий заместитель, примерами которого служат (низший)алканоилокси(низший)алкиловый сложный эфир, такой как ацетоксиметиловый сложный эфир, пропионилоксиметиловый сложный эфир, бутирилоксиметиловый сложный эфир, валерилоксиметиловый сложный эфир, пивалоилоксиметиловый сложный эфир, гексаноилоксиметиловый сложный эфир, 1(или 2)-ацетоксиэтиловый сложный эфир, 1(или 2, или 3)-ацетоксипропиловый сложный эфир, 1(или 2, или 3, или 4)-ацетоксибутиловый сложный эфир, 1(или 2)-пропионилоксиэтиловый сложный эфир, 1(или 2, или 3)-пропионилоксипропиловый сложный эфир, 1 (или 2)-бутирилоксиэтиловый сложный эфир, 1(или 2)-изобутирилоксиэтиловый сложный эфир, 1(или 2)-пивалоилоксиэтиловый сложный эфир, 1(или 2)-гексаноилоксиэтиловый сложный эфир, изобутирилокси-метиловый сложный эфир, 2-этилбутирилоксиметиловый сложный эфир, 3,3-диметилбутирилоксиметиловый эфир, 1(или 2)-пентаноилоксиэтиловый сложный эфир) и им подобные, низший алкансульфонил(низший)алкиловый сложный эфир, (например, 2-мезилэтиловый сложный эфир), моно-(или ди- или три)галоген(низший)алкиловый сложный эфир, (например, 2-йодэтиловый сложный эфир и 2,2,2-трихлорэтиловый сложный



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

эфир), низший алкоксикарбонилокси(низший)алкиловый сложный эфир (например, метоксикарбонилоксиметиловый сложный эфир, этоксикарбонилоксиметиловый сложный эфир, 2-метоксикарбонилоксиэтиловый сложный эфир, 1-этоксикарбонилоксиэтиловый сложный эфир и 1-изопропоксикарбонилоксиэтиловый сложный эфир), фталидилиден(низший)алкиловый сложный эфир и (5-(низший)алкил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил(низший)алкиловый сложный эфир, (например, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метиловый сложный эфир, (5-этил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метиловый сложный эфир и (5-пропил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)этиловый сложный эфир); низший алкениловый сложный эфир, (например, виниловый сложный эфир и аллиловый сложный эфир); низший алкиниловый сложный эфир (например, этиниловый сложный эфир и пропиниловый сложный эфир); арил(низший)алкиловый сложный эфир, необязательно имеющий по крайней мере один подходящий заместитель, такой как моно- (или ди- или три-) фенил(низший)алкиловый сложный эфир, необязательно имеющий по крайней мере подходящий заместитель, например бензиловый сложный эфир, 4-метоксибензиловый сложный эфир, 4-нитробензиловый сложный эфир, фенилэтиловый сложный эфир, тритиловый сложный эфир, бензгидриловый сложный эфир, бис(метоксифенил)метиловый сложный эфир, 3,4-диметоксибензиловый сложный эфир и 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензиловый сложный эфир;

ариловый сложный эфир, необязательно имеющий по крайней мере один подходящий заместитель, такой как фениловый сложный эфир, 4-хлорфениловый сложный эфир, толиловый сложный эфир,



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

трет-бутилфениловый сложный эфир, ксилиловый сложный эфир, мезитиловый сложный эфир и кумениловый сложный эфир; цикло(низший)алкиловый сложный эфир (например, циклогексиловый сложный эфир); фталидиловый сложный эфир, и им подобные.

Примером гетероциклической группы, имеющей азот, которая представлена как -N◯ является вышеупомянутая гетероциклическая группа, имеющая азот.

Предпочтительное целевое соединение (I) представляет собой соединение формулы (I), имеющее следующие группы и их фармацевтически приемлемые соли.

$R^1$ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный цикло(низший)алкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенную гетероциклическую группу, причем в том случае, когда эти группы являются замещенными, заместитель представляет собой один член, выбранный из группы, в которую входит алкил, цикло(низший)алкил, алкенил, алкинил, низший алканоил, низший алкокси, арил, гетероцикл(низший)алкил, галоген, амино, замещенный амино, низший алкилсульфонил, низший алкилсульфинил, низший алкилтио, циано, карбокси, защищенный карбокси, карбамоил, моно(низший)алкилкарбамоил, ди(низший)алкилкарбамоил, нитро, галоген(низший)алкил, арил(низший)алкил, арил(низший)алкенил, арил(низший)алкокси, низший алкокси, замещенный замещенным амино, цикло(низший)алкил(низший)алкокси, цикло(низший)алкил(низший)алкил, арилокси(низший)алкил, ацилокси(низший)алкил, гидрокси(низший)алкил, моно- или



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ди(низший)алкиламино(низший)алкил, арил(низший)алкокси(низший)алкил, арилтио(низший)алкил, гетероцикл(низший)алкокси, гетероцикл(низший)алкил, арил(низший)алкилтио, арилуреидо, низший алкокси(низший)алкокси, арил(низший)алкинил, низший алкил, замещенный необязательно замещенной двухвалентной гетероциклической группой, и необязательно замещенная гетероциклическая группа.

А представляет собой гетерополициклическую группу, имеющую по крайней мере один гетероатом, такой как атом кислорода, атом серы, атом селена и атом азота, исключая бензимидазолил, индолил, 4,7-дигидробензимидазолил и 2,3-дигидробензоксазинил, причем названная гетероциклическая группа является необязательно замещенной по крайней мере одним членом, выбранным из группы, в которую входят алкил, оксо, тиоксо, галоген, низший алкокси, низший алкилтио, цикло(низший)алкил, необязательно замещенный амино, арил, гетероциклическая группа, низший алкилсульфонил и низший алкилсульфинил.

$R^2$ представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или замещенный бифенилил, причем, когда эти группы являются замещенными, заместитель представляет собой по крайней мере один член, выбранный из группы, в которую входит алкил, цикло(низший)алкил, алкенил, алкинил, низший алканоил, низший алкокси, арил, гетероцикл(низший)алкил, галоген, амино, замещенный амино, низший алкилсульфонил, низший алкилсульфинил, низший алкилтио, циано, карбокси, защищенный карбокси,



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

карбамоил, моно(низший)алкилкарбамоил, ди(низший)алкилкарбамоил, нитро, галоген(низший)алкил, арил(низший)алкил, арил(низший)алкенил, арил(низший)алкокси, низший алкокси, замещенный замещенным амино, цикло(низший)алкил-(низший)алкокси, цикло(низший)алкил(низший)алкил, арилокси(низший)алкил, ацилокси(низший)алкил, гидрокси(низший)алкил, моно- или ди(низший)алкиламино(низший)алкил, арил(низший)алкокси(низший)алкил, арилтио(низший)алкил, гетероцикл(низший)алкокси, гетероциклокси(низший)алкил, арил(низший)алкилтио, арилуреидо, низший алкокси(низший)алкокси, арил(низший)алкинил, низший алкил, замещенный необязательно замещенной двухвалентной гетероциклической группой, и необязательно замещенная гетероциклическая группа, при условии, что когда А представляет собой 3Н-имидазо[4,5-b]пиридил, замещенный низшим алкилом, $R^2$ представляет необязательно замещенный арил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или бифенилил, замещенный заместителем, отличным от тетразола, и когда А представляет собой хинолил, замещенный низшим алкилом, $R^2$ представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или замещенный бифенилил.

Когда вышеназванные арил и гетероциклическая группа являются замещенными, заместитель представляет собой по крайней мере один член, выбранный из группы, в которую входят алкил, цикло(низший)алкил, алкенил, алкинил, низший алканоил, низший алкокси, фенил, гетероцикл(низший)алкил, галоген,



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

амино, замещенный амино, низший алкилсульфонил, низший алкилсульфинил, низший алкилтио, циано, карбокси, замещенный карбокси, карбамоил, моно(замещенный)алкилкарбамоил, ди(низший)алкилкарбамоил, нитро, галоген(низший)алкил, арил(низший)алкил, арил(низший)алкенил, арил(низший)алкокси, низший алкокси, замещенный замещенным амино, цикло(низший)алкил(низший)алкокси, цикло(низший)алкил(низший)алкил, арилокси(низший)алкил, ацилокси(низший)алкил, гидрокси(низший)алкил, моно или ди(низший)алкиламино(низший)алкил, арил(низший)алкокси(низший)алкил, арилтио(низший)алкил, гетероцикл(низший)алкокси, гетероциклокси(низший)алкил, арил(низший)алкилтио, арилуреидо, низший алкокси(низший)алкокси, арил(низший)алкинил, низший алкил, замещенный необязательно замещенной двухвалентной гетероциклической группой, и необязательно замещенная гетероциклическая группа.

Заместитель для вышеупомянутого бифенилила представляет собой по крайней мере один член, выбранный из группы, в которую входят алкил, цикло(низший)алкил, алкенил, алкинил, низший алканоил низший алкокси, фенил, гетероцикл(низший)алкил, отличный от замещенного тетразолилметила, галоген, амино, замещенный амино, низший алкилсульфонил, низший алкилсульфинил, низший алкилтио, циано, карбамоил, моно(замещенный)алкилкарбамоил, ди(низший)алкилкарбамоил, нитро, галоген(низший)алкил, арил(низший)алкил, арил(низший)алкенил, арил(низший)алкокси, низший алкокси, замещенный замещенным амино, цикло(низший)алкил(низший)алкокси, цикло(низший)алкил(низший)алкил, арилокси(низший)алкил, ацилок-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

си(низший)алкил, гидрокси(низший)алкил, моно или ди(низший)-алкиламино(низший)алкил, арил(низший)алкокси-(низший)алкил, арилтио(низший)алкил, гетероцикл(низший)алкокси, гетероцикл-окси(низший)алкил, арил(низший)алкилтио, арилуреидо, низший алкокси(низший)алкокси, арил(низший)алкинил, низший алкил замещенный необязательно замещенной двухвалентной гетероцик-лической группой, и необязательно замещенная гетероцикличе-ская группа.

Среди вышеприведенных соединений особенно предпочти-тельными являются соединения формулы (I), имеющие следующие значения групп, и их фармацевтически приемлемые соли.

$R^1$ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный цикло(низший)алкил, необя-зательно замещенный фенил или необязательно замещенную гете-роциклическую группу, причем когда эти группы являются заме-щенными, заместитель представляет собой один член, выбранный из группы, в которую входит алкил, цикло(низший)алкил, алке-нил, алкинил, низший алканоил, низший алкокси, фенил, гете-роцикл(низший)алкил, галоген, амино, низший алканоиламино, моно(низший)алкиламино, ди(низший)алкиламино, N-(низший)ал-кил-N-ациламино, низший алкилсульфониламино, арил(низший)ал-киламино, N-гетероцикл-N-(низший)алкиламино, арилсульфонила-мино, арилкарбониламино, низший алкилсульфонил, низший ал-килсульфинил, низший алкилтио, циано, карбокси, защищенный карбокси, карбамоил, моно(низший)алкилкарбамоил, ди(низ-ший)алкилкарбамоил, нитро, галоген(низший)алкил, арил(низ-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ший) алкил, арил (низший) алкенил, арил (низший) алкокси, низший алканоиламино (низший) алкокси, моно (низший) алкиламино (низший) алкокси, ди (низший) алкиламино (низший) алкокси, N- (низший) алкил-N-ациламино (низший) алкокси, низший алкилсульфониламино (низший) алкокси, арил (низший) алкиламино (низший) алкокси, N-гетероцикл-N- (низший) алкиламино (низший) алкокси, арилсульфониламино (низший) алкокси, арилкарбониламино (низший) алкокси, цикло (низший) алкил (низший) алкокси, цикло (низший) алкил- (низший) алкил, арилокси (низший) алкил, ацилокси (низший) алкил, гидрокси (низший) алкил, моно- или ди (низший) алкиламино (низший) алкил, арил (низший) алкокси (низший) алкил, арилтио (низший) алкил, гетероцикл (низший) алкокси, гетероцикл-окси (низший) алкил, арил (низший) алкилтио, арилуреидо, низший алкокси (низший) алкокси, арил (низший) алкинил, низший алкил замещенный необязательно замещенной двухвалентной гетероциклической группой, и необязательно замещенная гетероциклическая группа.

А представляет собой гетеродициклическую группу из приведенных далее от (A) до (I), исключая бензимидазолил, индолил, 4,7-дигидробензимидазолил и 2,3-дигидробензоксазинил, причем названная гетероциклическая группа может быть замещенной по крайней мере одним членом, выбранным из группы, в которую входят алкил, оксо, тиоксо, галоген, низший алкокси, низший алкилтио, цикло (низший) алкил, амино, низший алканоиламино, моно (низший) алкиламино, ди (низший) алкиламино, N- (низший) алкил-N-ациламино, низший алкилсульфониламино, арил (низший) алкиламино, N-гетероцикл-N- (низший) алкиламино,



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

арилсульфониламино, арилкарбониламино, арил, гетероциклическая группа, низший алкилсульфонил и низший алкилсульфинил, при условии, что когда А представляет собой 3Н-имидазо[4,5-b]пиридил, замещенный низшим алкилом, $R^2$ представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или бифенилил, замещенный группой, отличной от тетразола, и когда А представляет собой хинолил, замещенный низшим алкилом, $R^2$ представляет необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или замещенный бифенилил.

Заместитель для вышеупомянутого фенила, нафтила и гетероциклической группы представляет собой по крайней мере один член, выбранный из группы, в которую входят алкил, цикло(низший)алкил, алкенил, алкинил, низший алканоил, низший алкокси, фенил, гетероцикл(низший)алкил, галоген, амино, низший алканоиламино, моно(низший)-алкиламино, ди(низший)алкиламино, N-(низший)алкил-N-ациламино, низший алкилсульфониламино, арил(низший)алкиламино, N-гетероцикл-N-(низший)алкиламино, арилсульфониламино, арилкарбониламино, низший алкилсульфонил, низший алкилсульфинил, низший алкилтио, циано, карбокси, защищенный карбокси, карбамоил, моно(низший)алкилкарбамоил, ди(низший)алкилкарбамоил, нитро, галоген(низший)алкил, арил(низший)алкил, арил(низший)алкенил, арил(низший)-алкокси, низший алканоиламино(низший)алкокси, моно(низший)алкиламино(низший)алкокси, ди(низ-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ший) алкиламино (низший) алкокси, N- (низший) алкил-N-ациламино (низший) алкокси, низший алкилсульфониламино (низший) алкокси, арил (низший) алкиламино (низший) алкокси, N-гетероцикл-N- (низший) алкиламино (низший) алкокси, арилсульфониламино (низший) алкокси, арилкарбонил-амино (низший) алкокси, цикло (низший) алкил (низший) алкокси, цикло (низший) алкил (низший) алкил, арилокси (низший) алкил, ацилокси (низший) алкил, гидрокси (низший) алкил, моно- или ди (низший) алкиламино (низший) алкил, арил (низший) алкокси- (низший) алкил, арилтио (низший) алкил, гетероцикл (низший) алкокси, гетероциклокси (низший) алкил, арил (низший) алкилтио, арилуреидо, низший алкокси (низший) алкокси, арил (низший) алкинил, низший алкил, замещенный необязательно замещенной двухвалентной гетероциклической группой, и необязательно замещенная гетероциклическая группа.

Заместитель для вышеупомянутого бифенилила представляет собой по крайней мере один член из группы, в которую входит алкил, цикло (низший) алкил, алкенил, алкинил, низший алканоил, низший алкокси, фенил, гетероцикл (низший) алкил, отличный от замещенного тетразолилметила, галоген, амино, низший алканоиламино, моно (низший) алкиламино, ди (низший) алкиламино, N- (низший) алкил-N-ациламино, низший алкилсульфониламино, арил (низший) алкиламино, N-гетероцикл-N- (низший) алкиламино, арилсульфониламино, арилкарбониламино, низший алкилсульфонил, низший алкилсульфинил, низший алкилтио, циано, карбамоил, моно (низший) алкилкарбамоил, ди (низший) алкилкарбамоил, нитро, галоген (низший) алкил, арил (низший) алкил, арил (низший) алкенил, арил (низший) алкокси, низший алка-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ноиламино (низший) алкокси, моно (низший) алкиламино (низший) алкокси, ди (низший) алкиламино (низший) алкокси, N- (низший) алкил-N-ациламино (низший) алкокси, низший алкилсульфониламино (низший) алкокси, арил (низший) алкиламино (низший) алкокси, N-гетероцикл-N- (низший) алкиламино (низший) алкокси, арилсульфониламино (низший) алкокси, арилкарбонил-амино (низший) алкокси, цикло (низший) алкил (низший) алкокси, цикло (низший) алкил (низший) алкил, арилокси (низший) алкил, ацилокси (низший) алкил, гидрокси (низший) алкил, моно- или ди (низший) алкиламино (низший) алкил, арил (низший) алкокси- (низший) алкил, арилтио (низший) алкил, гетероцикл (низший) алкокси, гетероциклюкси (низший) алкил, арил (низший) алкилтио, арилуреидо, низший алкокси (низший) алкокси, арил (низший) алкинил, низший алкил, замещенный необязательно замещенной двухвалентной гетероциклической группой и необязательно замещенная гетероциклическая группа.

Вышеупомянутая гетероциклическая группа означает следующие группы от (A) до (T):

(A) насыщенная или ненасыщенная 7-12-членная гетеробициклическая группа, имеющая от 1 до 4 атомов азота

(B) насыщенная или ненасыщенная 7-12-членная гетеробициклическая группа, имеющая от 1 до 3 атомов кислорода

(C) насыщенная или ненасыщенная 7-12-членная гетеробициклическая группа, имеющая от 1 до 3 атомов серы

(D) насыщенная или ненасыщенная 7-12-членная гетеробициклическая группа, имеющая от 1 до 3 атомов азота и 1 или 2 атома кислорода



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(E) насыщенная или ненасыщенная 7-12-членная гетеробициклическая группа, имеющая от 1 до 3 атомов азота и 1 или 2 атома серы

(F) насыщенная или ненасыщенная 7-12-членная гетеробициклическая группа, имеющая 1 или 2 атома кислорода и 1 или 2 атома серы

(G) насыщенная или ненасыщенная 7-12-членная гетеробициклическая группа, имеющая 1 атом азота, 1 атом кислорода и 1 атом серы

(H) насыщенная или ненасыщенная 7-12-членная гетеробициклическая группа, имеющая 1 или 2 атома селена

(I) насыщенная или ненасыщенная 7-12-членная гетеробициклическая группа, имеющая 1 или 2 атома селена и от 1 до 3 атомов азота

(J) ненасыщенная 3-8-членная гетеромоноциклическая группа, имеющая от 1 до 4 атомов азота

(K) насыщенная 3-8-членная гетеромоноциклическая группа, имеющая от 1 до 4 атомов азота

(L) ненасыщенная 3-8-членная гетеромоноциклическая группа, имеющая 1 или 2 атома кислорода и от 1 до 3 атомов азота

(M) насыщенная 3-8-членная гетеромоноциклическая группа, имеющая 1 или 2 атома кислорода и от 1 до 3 атомов азота

(N) ненасыщенная 3-8-членная гетеромоноциклическая группа, имеющая 1 или 2 атома серы и от 1 до 3 атомов азота

(O) насыщенная 3-8-членная гетеромоноциклическая группа, имеющая 1 или 2 атома серы и от 1 до 3 атомов азота



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(P) ненасыщенная 3-8-членная гетеромоноциклическая группа, имеющая 1 или 2 атома серы

(Q) ненасыщенная 3-8-членная гетеромоноциклическая группа, имеющая 1 или 2 атома кислорода

(R) ненасыщенная 3-8-членная гетеромоноциклическая группа, имеющая 1 атом кислорода

(S) спирогетероциклическая группа, имеющая 1 или 2 атома кислорода

(T) ненасыщенная 3-8-членная гетеромоноциклическая группа, имеющая 1 атом кислорода и 1 или 2 атома серы.

Среди вышеназванных соединений предпочтительными являются соединения формулы (I), где A представляет собой гетероциклическую группу, выбранную из группы, которая включает в себя 2,3-дигидробензимидазолил, пиразолопиримидинил, тетрагидропиразолопиримидинил, имидазопиразолил, дигидроимидазопиразолил, имидазопиридил, пирролопиридил, пиразолопиридил, бензопиразолил, дигидробензимидазолил, бензотриазолил, индолизинил, изоиндолил, индазолил, индолинил, изоиндолинил, пуринил, хинолизинил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафталидинил, хиноксалинил, дигидрохиноксалинил, тетрагидрохиноксалинил, хиназолинил, дигидрохиназолинил, тетрагидрохиназолинил, циннолинил, птеридинил, пиразинопиридазинил, имидазотриазинил, имидазопиразинил, имидазопиримидинил, имидазопиридазинил, 1H-1-(или 2)пиразинил, бензофуранил, изобензофуранил, фуропиридил, хроменил, хроманил, изохроманил, бензоксепинил, циклопентапиранил, фуропиранил, бензотиофенил, дигидродитианафталенил, дитианафталенил, диоксолоимидазолил,



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

бензоксазинил, пиридоксазинил, пиразолооксазолил, фуропиридил, тиеноимидазолил, тиенопиридил, дитиадиазаинданил, тиенофуранил, оксатиопирролил, бензоселенофенил, селенопиридил, бензоселенол, селенопиридил и циклопентадиенопиридил. Эти гетероциклические группы предпочтительно являются необязательно замещенными низшим алкилом и/или оксо.

Среди вышеприведенных соединений примерами предпочтительных соединений являются такие соединения формулы (I), где $R^1$ представляет собой алкил, алкенил, фенил(низший)алкенил, хинолил, фенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, в которую входят нитро, алкил, алкенил или тиенил, необязательно замещенный галогеном; A представляет собой гетероциклическую группу, выбранную из группы, в которую входят 2,3-дигидробензимидазолил, имидапиразолил, имидазопиридил, пирролопиридил, пиразолопиридил, бензотриазолил, индолизинил, индазолил, хинолил, дигидрохиноксалинил, тетрагидрохиноксалинил, дигидрохиназолинил, тетрагидрохиназолинил, бензофуранил, бензотиофенил и тиеноимидазолил, причем названная гетероциклическая группа необязательно замещены алкилом или оксо; X представляет собой низший алкилен, окса(низший)алкилен или окса; $R^2$ представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, в который входят алкил, алкенил, алкинил, низший алканоил, низший алкокси, фенил, имидазолил(низший)алкил, пиперидинил(низший)алкил, галоген, амино, низший алканоиламино, моно(низший)алкиламино, ди(низший)алкиламино, N-(низший)алкил-N-(низший)алканоиламино, N-(низший)алкил-N-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

бензоиламино, низший алкилсульфониламино, фенил(низший)алкиламино, фенилсульфонамино, бензоиламино, низший алкилсульфонил, низший алкилсульфинил, низший алкилтио, циано, карбокси, низший алкоксикарбонил, цикло(низший)алкилоксикарбонил, моно(низший)-алкилкарбамоил, нитро, галоген(низший)алкил, фенил(низший)алкил, фенил(низший)алкенил, фенил(низший)алкокси, (N-пиридил-N-(низший)алкиламино(низший)алкокси, цикло(низший)алкил(низший)алкокси, цикло(низший)алкил(низший)алкил, фенокси(низший)алкил, низший алкилсульфонилокси(низший)алкил, гидрокси(низший)алкил, ди(низший)алкиламино(низший)алкил, фенил(низший)алкокси(низший)алкил, фенилтио(низший)алкил, тиенил(низший)алкокси, пиридилокси(низший)алкил, фенил(низший)алкилтио, фенилуреидо, низший алкокси(низший)алкокси, фенил(низший)алкинил, диоксотиазолидилиден(низший)алкил и тиенил, необязательно замещенный галогеном; нафтил, необязательно замещенный галогеном; 4-фенилфенил, замещенный галогеном; тиенил, необязательно замещенный галогеном; бензотиенил, необязательно замещенный галогеном; хинолил, необязательно замещенный галогеном; или бензооксоланил, необязательно замещенный галогеном.

Среди вышеприведенных соединений предпочтительными являются соединения формулы (I), где

$R^2$ представляет собой алкил, алкенил, фенил(низший)алкенил, фенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, в которую входят алкил и алкенил или тиенил, необязательно замещенный галогеном; A представляет



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

собой гетероциклическую группу, выбранную из группы, в которую входят 3H-имидазо[4,5-b]пиридил, пиразоло[1,5-a]пиридил, индолизинил, 1H-индазолил, бензо[b]фуранил и бензо[b]тиофенил, причем названная гетероциклическая группа необязательно замещена одной или двумя алкильными группами; X представляет собой алкилен; и $R^2$ представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, в которую входят алкил, низший алкокси, фенил, галоген, ди(низший)алкиламино, низший алкилтио, низший алкоксикарбонил, нитро, галоген(низший)алкил, фенил(низший)алкил, фенил(низший)алкенил, фенил(низший)алкокси, цикло(низший)алкил(низший)алкокси, фенокси(низший)алкил, фенил(низший)алкокси(низший)алкил и тиенил, необязательно замещенный галогеном; или 4-фенилфенил, замещенный галогеном.

Среди вышеупомянутых соединений, предпочтительным является сульфонамидное соединение (I), где A представляет собой 3H-имидазо[4,5-b]пиридил, 1H-индазолил или бензо[b]фуранил, причем эти гетероциклические группы необязательно замещены алкилом; и $R^2$ представляет собой фенил, замещенный галогеном, причем названный фенил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, в которую входят алкил, алкенил, алкинил, низший алкокси, фенил, галоген, ди(низший)алкиламино, низший алкилтио, низший алкоксикарбонил, нитро, галоген(низший)алкил, фенил(низший)алкил, фенил(низший)алкенил, фенил(низший)алкокси, цикло(низший)алкил(низший)алкокси, фенокси(низший)алкил, фенил(низший)алкокси(низший)алкил,

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

фенил(низший)алкинил и тиенил, необязательно замещенный галогеном, или нафтил, замещенный галогеном, или их соль. Кроме того, предпочтительным является такое сульфонамидное соединение (I), где A представляет собой 3H-имидазо[4,5-b]пиридил, замещенный одной или двумя группами низшего алкила, 1H- индазолил, замещенный одной или двумя группами низшего алкила или бензо[b]фуранил, замещенный одной группой низшего алкила.

Особенно предпочтительными группами являются следующие.

$R^1$: фенил, 2-нитрофенил, орто- или пара-толил, н-пентенил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, тиенил, 8-хинолил, (E)-2-фенилэтенил, 4-пентенил, 4-винилфенил, 5-хлортиофен-2-ил, 5-бромтиофен-2-ил, 4-этилфенил,

X: метилен, $-OCH_2-$, окса

$R^2$: 2,4-дихлорфенил, 2-хлорфенил, 4-бром-2-хлорфенил, 2,4-дихлор-5-фторфенил, 3,4-дихлорфенил, 2,3-дихлорфенил, 2,5-дихлорфенил, 2-бром-4-хлорфенил, 4-хлор-2-метоксифенил, 4-хлор-2-метилфенил, 4-фенил-фенил, 2-хлор-4-фенилфенил, 1-бром-2-нафтил, 3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил, 2-хлор-4-(тиофен-2-ил)фенил, 2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)фенил, 2-хлор-4-этилфенил, 2-хлор-4-винилфенил, 2-хлор-4-метилфенил, 2-хлор-4-(н-фенил), 2-хлор-4-(изо-бутил)фенил, 2-хлор-4-(циклогексилметил)фенил, (E)-2-хлор-4-(2-фенилэтенил)фенил, 4-бензилокси-2-хлорфенил, 2-хлор-4-метоксифенил, 2-хлор-4-изопропоксифенил, 2-хлор-4-(н-бутокси)фенил, 2-хлор-4-((хлоргексилметил)окси)фенил, 2-хлор-4-((2-N-метил-N-(2-пиридинил)-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

амино)этил)окси)фенил, 2-хлор-4-(метилтио)фенил, 2-хлор-4-(метилсульфинил)-фенил, 2-хлор-4-(метансульфонил)фенил, 4-(бензиламино-2-хлорфенил, 4-(н-бутиламино)-2-хлорфенил, 2-хлор-4-(N,N-диметиламино)фенил, 4-ацетиламино-2-хлорфенил, 2-хлор-4-(метансульфониламино)фенил, 2-хлор-4-нитрофенил, 2-хлор-4-формилфенил, 2-хлор-4-[(2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]-фенил, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4,6-трихлорфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2-хлор-4-йодфенил, 2,5-дихлортиофен-3-ил, 2-хлор-4,5-(метилендиокси)-фенил, 2-хлорхинолин-3-ил, 2-хлор-4-(трифторметил)фенил, 2-хлор-4-цианофенил, 2-хлор-4-(2-фенилэтил)фенил, 2-хлор-4-аминофенил, 2-хлор-4-гидроксиметил)фенил, 4-карбокси-2-хлорфенил, 2-хлор-4-((метансульфонилокси)метил)фенил, 2-хлор-4-((фенилокси)метил)фенил, 2-хлор-4-(этоксикарбонил)фенил, 2-хлор-4-(метилкарбамоил)фенил, 2-хлор-4-(диметил-аминометил)фенил, 2-хлор-4-((имидазол-1-ил)метил)фенил, 2-хлор-4-({пиперидин-1-ил)метил)фенил, 2-хлор-4-(фенилтиометил)фенил, 4-((бензилокси)-метил)-2-хлорфенил, 4-(бензимидазол-2-ил)-2-хлорфенил, 4-(1-метилбензимидазол-2-ил)-2-хлорфенил, 1-этилбензимидазол-2-ил, 2-хлор-4-(н-пентантио)-фенил, 4-(бензилтио)-2-хлорфенил, 2-хлор-4-((3-пиридилокси)метил)фенил, 2-хлор-4-этилтиофенил, 4-(N-бутириламино)-2-хлорфенил, 4-(N-бензоиламино)-2-хлорфенил, 4-(N-бензоил-N-метиламино)-2-хлорфенил, 4-(N-бутирил-N-метиламино)-2-хлорфенил, 2-хлор-4-(N-(н-пентил)амино)фенил, 2-хлор-4-(N-метил-N-(н-пентил)амино)фенил, 4-(N-бензолсульфониламино)-2-хлорфенил, 2-хлор-4-(изопропоксикарбонил)фе-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

нил, 2-хлор-4-(циклогексилкарбонил)фенил, 2-хлор-4-(3-фенилуреидо)фенил, 2-хлор-4-пропоксифенил, 2-хлор-4-(н-пентокси)фенил, 2-хлор-4-этоксифенил, 2-хлор-4-(2-метоксиэтокси)фенил, 2-хлор-4-[(тиофен-2-ил)метилокси]фенил, 2-хлор-4-[(тиофен-3-ил)метилокси]фенил, 2-хлор-4-фенилэтинилфенил, 2-хлор-4-(циклопентилметилокси)фенил, 2-хлор-4-(1-гексинил)фенил, 2-хлор-4-гексилфенил, 2-хлор-4-пиперидинфенил, 2-хлор-4-морфолинофенил, 2-хлор-4-(гексаметиленимино)фенил, 2-хлор-4-пирролидино-фенил, 2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил

A: 4H-имидазо[1,2-b]пиразолил, 3H-тиено[2,3-d]имидазолил, 1H-тиено[2,3-d]имидазолил, имидазо[1,2-a]пиридил, 1H-пирроло[3,2-b]пиридил, 2,3-дигидробензо-[d]имидазолил, 1H-индазолил, индолизинил, бензотриазолил, 1H-имидазо[4,5-b]пиридил, 3H-имидазо[4,5-b]пиридил, пиразоло[1,5-a]пиридил, бензо[b]фуранил, бензо[b]тиофенил, 3,4-дигидрохиназолинил, 1,2-дигидрохиноксалинил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил, хинолил, 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил, 1,4-дигидрохиназолинил, 2H-индазолил;

Заместители A: метил, этил, н-пропил, оксо.

Предпочтительными целевыми соединениями (I) являются следующие.

3-(3,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен

3-(2,3-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(2,5-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)пиразоло[1,5-a]пиридин

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(бензолсульфонилкарбамоил)пиразоло[1,5-a]пиридин

1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-7-(н-пентансульфонилкарбамоил)индолизин

7-н-бутансульфонилкарбамоил-1-(2,4-дихлорбензил)-2-метилиндолизин

1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-7-(бензолсульфонилкарбамоил)индолизин

2-метил-7-(н-пентансульфонилкарбамоил)-1-(4-фенилбензил)индолизин

6-(н-пентансульфонилкарбамоил)-4-(4-фенилбензил)хинолин

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(н-бутансульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-бензолсульфонилкарбамоил-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(1-бром-2-нафтил)метил-2-метил-5-(н-пентансульфонил-карбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3-(4-фенилбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонил-карбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-бром-2-хлорбензил)-5-(н-бутансульфонилкарбамоил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-бром-4-хлорбензил)-5-(н-бутансульфонилкарбамоил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-6-(н-пентансульфонилкарбамоил)индолизин

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-6-(н-бутансульфонилкарбамоил)индолизин

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-6-(н-бензолсульфонилкарбамоил)индолизин

3-(2,4-дихлорбензил)-2-этил-7-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

2-этил-7-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3-(4-фе-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

нилбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(бензолсульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-бутансульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен

3-(4-фенилбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен

3-(2-хлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен

3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен

3-(2,4-дихлор-5-фторбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен

3-((3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен

3-(1-бромнафталин-2-ил)метил-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен

1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил-1Н-тиено[2,3-d]имидазол

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол

1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-6-(н-пентансульфонилкарбамоил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)пирроло[3,2-b]пиридин

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-бензолсульфонилкарбамоил)пирроло[3,2-b]пиридин

3-(4-хлор-2-метоксибензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-хлор-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-бензолсульфонилкарбамоил-3-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-бензолсульфонилкарбамоил-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(н-бутансульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]фуран

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фуран

2-(2,4-дихлорбензил)-3,5-диметил-7-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]фуран

7-(бензолсульфонилкарбамоил)-2-(2,4-дихлорбензил)-3,5-диметилбензо[b]фуран

2-метил-5-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)-3-(4-фенилбензил)бензо[b]фуран

5-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

2-метилбензо[b]фуран

3-(2,4-дихлорбензил)-5-(1-н-гексансульфонилкарбамоил)-2-метилбензо[b]фуран

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(2-тиофенсульфонилкарбамоил)бензо[b]фуран

3-(2,4-дихлорбензил)-2-этил-5-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]фуран

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-этилбензо[b]фуран

3-(2,4-дихлорбензил)-2-этил-5-(8-квинолинсульфонилкарбамоил)бензо[b]фуран

3-(2,4-дихлорбензил)-2-этил-5-(2-метилбензолсульфонилкарбамоил)бензо[b]фуран

3-(2,4-дихлорбензил)-5-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)-2-пропилбензо[b]фуран

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-пропилбензо[b]фуран

3-(2,4-дихлорбензил)-5-этил-(2-нитробензолсульфонилкарбамоил)-2-пропилбензо[b]фуран

3-(2,4-дихлорбензил)-5-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]фуран

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен

2-(2,4-дихлорбензил)-3-этил-7-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7-бензолсульфонилкарбамоил)-2-(2,4-дихлорбензил)-3-этилбензо[b]тиофен

6-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-2-бензимидазолон

1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-6-(1-пентансульфонилкарбамоил)-1Н-индазол

6-(бензолсульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-1Н-индазол

(Е)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-6-((2-фенилэтенил)сульфонилкарбамоил)-1Н-индазол

6-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)бензотриазол

6-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-1Н-индазол

7-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-этил-4(3Н)-хиназолинон

7-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-1-метил-4(3Н)-хиназолинон

7-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)--4(3Н)-хиназолинон

7-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-2-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-4(3Н)-хиназолинон

6-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-3,4-дигидро-2-метилхиназолинона гидрохлорид

1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-7-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)-4(1Н)-хиназолинон



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7-(бензолсульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-4(1Н)-хиназолинон

1-(2,4-дихлорбензил)-1,4-дигидро-2-метил-7-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)-хиназолинона гидрохлорид

7-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-2(1Н)-хиноксалинон

7-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-4-метил-2,3(1Н, 4Н)-хиноксалиндион

4-(2,4-дихлорбензил)-5-этил-3-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)имидазо[1,2-b]пиразол

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-6-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)имидазо[1,2-a]пиридин

6-(н-пентансульфонилкарбамоил)-4-(4-пентилфенилокси)хинолин

6-(н-пентансульфонилкарбамоил)-4-(4-пентилбензилокси)хинолин

3-(2,4-дихлорбензил)-2-этил-5-(((Е)-пентен-1-сульфонил)карбамоил)бензо[b]фуран

1-(2,4-дихлорбензил)-3-этил-6-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)-1Н-индазол

6-(бензолсульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-этил-1Н-индазол

6-(бензолсульфонилкарбамоил(-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин

3-(2,3-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-((3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)метил)-2-метил-5-н-пентан-сульфонилкарбамоил-3Н-имидазо [4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонил-карбамоил)-бензо[b]тиофен

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил -5-(((Е)-1-пентен-1-сульфонил)карбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

1-(2-хлор-4-фенильбензил)-3-метил-6-(1-пентансульфонилкарбамоил)-1Н-индазол

6-(бензолсульфонилкарбамоил)-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-1Н-индазол

(Е)-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-6-((2-фенилэтенил) сульфонилкарбамоил)-1Н-индазол

1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-6-(((Е)-1-пентен-1-сульфонил)карбамоил)-1Н-индазол

1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-6-((4-винилбензол)сульфонилкарбамоил-1Н-индазол

1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-6-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-1Н-индазол

1-(4-бром-2-хлорбензил)-3-метил-6-(1-пентансульфонил-карбамоил)-1Н-индазол

6-(бензолсульфонилкарбамоил)-1-(4-бром-2-хлорбензил)-3-метил-1Н-индазол

(Е)-1-(4-бром-2-хлорбензил)-3-метил-6-((2-фенилэтенил) сульфонилкарбамоил)-1Н-индазол

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(((Е)-1-пентен-1-сульфонил)карбамоил)бензо[b]фуран

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(E)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-((2-фенилэтенил)сульфонилкарбамоил)-бензо[b]фуран

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-((4-винилбензол)сульфонилкарбамоил)- бензо[b]фуран

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-бензо[b]фуран

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метилбензо[b]фуран

(E)-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-((2-фенилэтенил)сульфонилкарбамоил)бензо[b]фуран

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-(4-винилбензолсульфонилкарбамоил)-бензо[b]фуран

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-(((E)-1-пентен-1-сульфонил)карбамоил)-бензо[b]фуран

3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-бензо[b]фуран

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метилбензо[b]фуран

(E)-3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-5-((2-фенилэтенил)сульфонилкарбамоил)-бензо[b]фуран

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-[(4-винилбензол)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

(E)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-[(2-фенилэтенил)су-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

льфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

(Е)-3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-5-[(2-фенилэтенил)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-5-[(4-винилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-[(4-винилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

(Е)-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-[(2-фенилэтенил)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-5-[(5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-5-[(4-этилбензол)сульфонилкарбамоил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-этилбензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонил-карбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-этилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-этилбензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол)суль-фонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

(Е)-3-(2-хлор-4-этилбензил)-2-метил-5-[(2-фенилэтенил)су-льфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-винилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-метилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(н-пентил)бен-зил)-2-метил-3Н- имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-изобутилбен-зил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(циклогексил-метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

(Е)-5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(2-пен-тилэтенил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(4-бензилокси-2-хлор-бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-метоксибензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-изопропоксибензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(4-(н-бутокси)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-((2-N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(метилсульфинил)бензил-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(метансульфонил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(4-(бензиламино-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(4-(н-бутиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(N,N-диметиламино)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-(ацетамид)-2-хлорбензил)-5-(бензолсульфонилкарбамоил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(метансульфониламино)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-нитробензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-формилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-[2-хлор-4-[(2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-илден)метил]бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-фторбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-2-метил-3-(2,4,6-трихлорбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-2-метил-3-(2,3,4-трихлорбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлор-5-фторбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-йодбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-((2,5-дихлортиофен-3-ил)метил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4,5-(метилендиокси)бензил)2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-((2-хлорквинолин-3-ил)2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(трифторметил) бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-(трифторметил)бензил]-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-(трифторметил)бензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(1-бромнафталин-2-илметил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(1-бромнафталин-2-илметил)-2,7-диметил-5-(пентансульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(1-бромнафталин-2-илметил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

(Е)-3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-5-((2-фенилэтенилсульфонилкарбамоил]3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-5-((4-винилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-5-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

(Е)-3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-5-[(2-пентилэте-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

нил) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-бром-2-хлорбензил)-5-[(5-хлортиофен-2-ил) сульфонил-карбамоил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-5-[(4-винилбен-зол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-бром-2-хлорбензил)-5-[(5-бромтиофен-2-ил) сульфо-нилкарбамоил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-нитробензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-нитробензил)-2,7-диметил-5-((4-метилбен-зол) сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

(Е)-3-(2-хлор-4-нитробензил)-2,7-диметил-5-((2-фенил-этенил) сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-нитробензил)-2,7-диметил-5-((4-винилбен-зол) сульфонилкарбамоил)-3Н- имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-цианобензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

(Е)-3-(2-хлор-4-(трифторметил) бензил)-2-метил-5-((2-фенилэтенил) сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(трифторметил) бензил)-2-метил-5-((4-винил-бензол) сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(трифторметил) бензил)-5-((5-хлортиофен-2-ил) сульфонилкарбамоил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-((5-бромтиофен-2-ил) сульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(трифторметил) бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метилбензо[b]тиофен

1-(2-хлор-4-фенилбензил)-6-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-3-метил-1Н-имидазол

6-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-1Н-имидазол

3-(1-бромнафтален-2-илметил)-5-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-амино-2-хлорбензил)-5-(бензолсульфонилкарбамоил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(гидроксиметил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(4-карбокси-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-((метансульфонилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил0бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(метилкарбамоил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(E)-(2-фенилэтенил)бензил)-2-метил-5-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

((4-метилбензол)-сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(Е)-(2-фенилэтенил)бензил)-2-метил-5-((4-винилбензол)-сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(Е)-(2-фенилэтенил)бензил)-2-метил-5-(Е)-((2-фенилэтенил)-сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(Е)-(2-фенилэтенил)бензил)-5-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-(Е)-(2-хлор-4-(2-фенилэтенил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(Е)-(2-фенилэтенил)бензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-5-((4-винилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-5-(Е)-((2-фенилэтенил)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-5-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-5-((4-винилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-5-(Е)-((2-пентилэтенил)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-5-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-5-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-5-((1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)-сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-5-((4-винилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-5-(Е)-((2-фенилэтенил)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-5-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-((метилтио)бензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол)-сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-5-[(4-винилбензол)сульфо-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

нилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-5-(Е)-[(2-фенилэтенил)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-5-[(5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-(метилтио)бензил]-5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(этилкарбонил)бензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)-сульфонилкарбамоил)]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(этилкарбонил)бензил)-2-метил-5-((4-винилбензол)-сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-5-(Е)-((2-фенил-этенил)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-5-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил-3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)-бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)-бензил)-2-метил-5-(1-пентасульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-5-[(4-винилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-5-[(E)-(2-фенилэтенил)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-5-[(5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-(диметиламинометил)бензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-((имидазол-1-ил)метил)бензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-((пиперидин-1-ил)метил)бензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-(фенилтиометил)бензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-((бензилокси)метил)-2-хлорбензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[4-(бензимидазол-2-ил)-2-хлорбензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3-[4-(1-метилбензимидазол-2-ил)-2-хлорбензил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[(1-этилбензимидазол-2-ил)метил]-2-метил-5-[(4-ме-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

тилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил) бензил-2-метил-5-(1-пентан-сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил) бензил-2-метил-5-[(4-метил-бензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил) бензил-5-[(5-хлортиофен-2-ил) сульфонилкарбамоил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-[(5-бромтиофен-2-ил) сульфонилкарбамоил]-3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил) бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил) бензил-2-метил-5-[(E)-(2-фенилэтен) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил) бензил-2-метил-5-[(4-винил-бензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил) бензил-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил) бензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил) бензил)-5-[(5-хлортио-фен-2-ил) сульфонилкарбамоил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-[(5-бромтиофен-2-ил) сульфонилкарбамоил]-3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил) бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил) бензил)-2-метил-5-[(E)-(2-фенилэтен) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил) бензил)-2-метил-5-[(4-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

винилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2,7-диметил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-5-[(5-хлортиофен-2-ил) сульфонилкарбамоил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-[(5-бромтиофен-2-ил) сульфонилкарбамоил]-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2,7-диметил-5-[(4-винилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил) бензил)-2,7-диметил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил) бензил)-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-[(5-бромтиофен-2-ил) сульфонилкарбамоил]-3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил) бензил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил) бензил)-2,7-диметил-5-[(E)-(2-фенилэтенил) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил) бензил)-2,7-диметил-5-[(4-винилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил) бензил)-2,7-диметил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил) бензил)-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин



RU 2199532 C2

5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил)-2,7-диметил-5-[(Е)-(2-фенилэтенил)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-5-[(4-винилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-(н-пентантио)бензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[4-(бензилтио)-2-хлор] бензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-((3-пиридилокси)метил)бензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(этилтиобензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-(N-бутириламино)-2-хлорбензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-(N-бензоиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-(N-бензоил-N-метиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина натриевая соль



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

5-[(4-винилбензол)сульфонилкарбамоил]-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина натриевая соль

5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина натриевая соль

3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина натриевая соль

3-(4-(N-бутирил-N-метиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(N-(н-пентил)амино)бензил-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(N-метил-N-(н-пентил)амино)бензил-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(4-(N-бензолсульфониламино)-2-хлорбензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(изопропоксикарбонил)бензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(циклогексилкарбонил)бензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(3-фенилуреидо)бензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-пропоксибензил]-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-(н-пентокси)бензил]-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-[2-хлор-4-этокси) бензил) -2-метил-5- ( (4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4, 5-b]пиридин

3-[2-хлор-4- (2-метокси) бензил) -2-метил-5- ( (4-метилбензол) сульфонилкарбамоил) -3Н-имидазо[4, 5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-[ (тиофен-2-ил) метилокси]бензил) -2-метил-5- ( (4-метилбензол) сульфонилкарбамоил) -3Н-имидазо[4, 5-b]пиридин

3-[2-хлор-4-[ (тиофен-3-ил) метилокси]бензил) -2-метил-5- ( (4-метилбензол) сульфонилкарбамоил) -3Н-имидазо[4, 5-b]пиридин

3- (2-хлор-4-фенилэтинил) бензил) -2, 7-диметил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил) -3Н-имидазо[4, 5-b]пиридин

3-[2-хлор-4- (циклопентилметилокси) бензил) -2-метил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4, 5-b]пиридин

3- (2-хлор-4-фенилэтинил) бензил-2, 7-диметил-5- (1-пентансульфонилкарбамоил) -3Н-имидазо[4, 5-b]пиридин

3- (2-хлор-4- (1-гексинил) бензил-2-метил-5- (N- (4-метилфенилсульфонил) карбамоил-3Н-имидазо[4, 5-b]пиридин

3- (2-хлор-4- (циклогексилметилокси) бензил) -2, 7-диметил-5- ( (1-пентансульфонилкарбамоил) -3Н-имидазо[4, 5-b]пиридин

3- (2-хлор-4- (циклогексилметилокси) бензил) -2, 7-диметил-5-[ (4-метилбензол) сульфонилкарбамоил) -3Н-имидазо[4, 5-b]пиридин

3- (2-хлор-4-этилбензил) -2, 7-диметил-5- (1-пентансульфонилкарбамоил) -3Н-имидазо[4, 5-b]пиридин

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(2-хлор-4-этилбензил)-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2,7-диметил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-этоксибензил)-2,7-диметил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-этоксибензил)-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(пара-толуолсульфонилкарбамоил)бензо[b]фуран

5-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фуран

5-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фуран

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-((4-пентен)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

2-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-6-(пара-толуолсульфонилкарбамоил)-2Н-индазол

3-(2-хлор-4-гексилбензил)-2-метил-5-(N-(4-метилфенилсульфонил)карбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-пиперидинобензил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-морфолинобензил)-2,7-диметил-5-((4-метил-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

бензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-гексаметиленимино)бензил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(1-пирролидинил)бензил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-метилтиобензил)-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

3-(2-хлор-4-метилтиобензил)-2,7-диметил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

Далее подробно описаны способы получения целевого соединения (I).

**Способ получения 1:**

Целевое соединение (I) или его соль можно получить путем взаимодействия соединения (II) или его соли с соединением (III) или его реакционно-способным производным по их карбокси группе или с его солью.

Соединение (II), соединение (III) и их реакционно-способные производные по карбокси группе проиллюстрированы примерами такими же, как приведены для соединения (I).

Предпочтительным реакционно-способным производным по карбокси группе соединения (III) является галогенид кислоты, ангидрид кислоты, такой как внутримолекулярный ангидрид кислоты, межмолекулярный ангидрид кислоты и смешанный ангидрид



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

кислоты, активный амид, активный сложный эфир и им подобные. Их предпочтительные примеры включают хлорангидрид кислоты, азид кислоты, смешанный ангидрид кислоты с кислотой, такой как замещенная фосфорная кислота (например, диалкилфосфиновая кислота, фенилфосфоновая кислота, дифенилфосфиновая кислота, дибензилфосфиновая кислота, и галогенированная фосфорная кислота), диалкилфосфиновая кислота, сернистая кислота, тиосерная кислота, серная кислота, сульфоновая кислота (например, метансульфоновая кислота), алифатическая карбоновая кислота (например, уксусная кислота, пропионовая кислота, масляная кислота, изомасляная кислота, пивалиновая кислота, пентановая кислота, изопентановая кислота, 2-этилмасляная кислота и трихлоруксусная кислота), ароматическая карбоновая кислота (например, бензойная кислота) и им подобные; симметричный ангидрид кислоты; активный амид с имидазолом; 4-замещенный имидазол, диметилпиразол, триазол или тетразол; активный сложный эфир (например, цианометиловый сложный эфир, метоксиметиловый сложный эфир, диметилиминометил $[(CH_3)_2N^+=CH-]$сложный эфир, виниловый сложный эфир, пропаргиловый сложный эфир, пара-нитрофениловый сложный эфир, 2,4-динитрофениловый сложный эфир, трихлорфениловый сложный эфир, пентахлорфениловый сложный эфир, мезилфениловый сложный эфир, фенилазофениловый сложный эфир, фенилтио сложный эфир, пара-нитрофенилтио сложный эфир, пара-крезилтио сложный эфир, карбоксиметилтио сложный эфир, пираниловый сложный эфир, пиридиловый сложный эфир, пиперидило-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

вый сложный эфир и 8-хинолилтио сложный эфир); сложные эфиры с N-гидрокси соединением (например, N,N-диметилгидроксиламин, 1-гидрокси-2-1Н-пиридон, N-гидрокси-сукцинимид и 1-гидрокси-1Н-бензотриазол); и им подобные. Эти реакционно-способные производные могут быть выбраны в соответствии с видом используемого соединения (III).

Реакцию обычно проводят в общепринятом растворителе, таком как вода, спирт (например, метанол и этанол), ацетон, диоксан, ацетонитрил, хлороформ, метиленхлорид, этиленхлорид, тетрагидрофуран, этилацетат, N,N-диметилформамид и пиридин, или в растворителе, который не оказывает вредного влияния на реакцию. Эти общепринятые растворители могут использоваться сами по себе или в сочетании друг с другом.

Когда соединение (III) используется в этой реакции в форме его свободной кислоты или соли, реакцию предпочтительно проводят в общепринятом конденсирующем агенте, таком как N,N'-дициклогексилкарбодиимид, N-циклогексил-N'-морфолиноэтилкарбодиимид, N-циклогексил-N'-(4-диэтиламиноциклогексил)-карбодиимид, N,N'-диэтилкарбодиимид, N,N'-диизопропилкарбодиимид, N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, N,N'-карбонилбис(2-метилимидазол), пентаметиленкетен-N-циклогексилимин, дифенилкетен-N-циклогексилимин, этоксиацетилен, 1-алкокси-1-хлорэтилен, триалкилфосфит, этилполифосфорат, изопропилполифосфорат, фосфористый оксихлорид (фосфорилхлорид), фосфористый трихлорид, дифенилфосфорилазид, дифенилхлорфосфат, хлорид дифенилфосфиновой кислоты, тионилхлорид, оксалилхлорид, низший алкилгалогенформиат (например,



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

метилхлорформиат и изопропилхлорформиат), трифенилфосфин, 2-этил-7-гидроксибензоизоксазолиновая соль, внутримолекулярная соль 2-этил-5-(м-сульфофенил)изоксазолия гидроксида, 1-(пара-хлорбензолсульфонилокси)-6-хлор-1Н-бензотриазол и так называемый реагент Вильсмейера (полученный из N,N-диметилформамида с тионилхлоридом, фосгеном, трихлометил-хлорформиатом или фосфорилхлоридом и т.д.) и им подобные.

Реакцию можно проводить в присутствии неорганического или органического основания, такого как бикарбонат щелочного металла, три(низший)алкиламин, пиридин, 4-диметиламино-пиридин, N-(низший)алкилморфолин, N,N-ди(низший)алкиланилин (например, N,N-диметиланилин), N,N-ди(низший)алкилбензиламин и им подобные.

Температура проведения реакции особенно не ограничена, и реакцию обычно проводят в условиях от охлаждения до нагревания.

**Способ получения 2:**

Целевое соединение (I-2) и его соль можно получить путем восстановления соединения (I-1) или его соли.

Способ получения целевого соединения (I-2) путем восстановления включает химическое восстановление и каталитическое восстановление.

Предпочтительным восстанавливающим агентом, используемым в химическом восстановлении, является, например, металл, такой как олово, цинк или железо, или сочетание соединений металлов, таких как хлорид хрома и ацетат хрома, и органиче-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ские кислоты или неорганические кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, трифторуксусная кислота, паратолуолсульфоновая кислота, хлористоводородная кислота и бромистоводородная кислота.

Предпочтительными восстанавливающим агентом, используемым в каталитическом восстановлении, является, например, катализатор на основе платины, такой как платиновая пластина, платиновая губка, платиновая чернь, платиновый коллоид, оксид платины и платиновая проволока, катализатор на основе палладия, такой как палладиевая губка, палладиевая чернь, оксид палладия, палладий на углероде, палладиевый коллоид, палладий-барий сульфат и палладий-барий карбонат, никелевый катализатор, такой как восстановленный никель и никель Ренея, кобальтовый катализатор, такой как восстановленный кобальт и кобальт Ренея, катализатор на основе железа, такой как восстановленное железо и железо Ренея, катализатор на основе меди, такой как восстановленная медь, медь Ренея и медь Ульмана и им подобные.

Восстановление обычно проводят в общепринятом растворителе, который не оказывает вредного влияния на реакцию, таком как вода, метанол, этанол, пропанол, N,N-диметилформамид, или в смешанном растворителе. Если вышеприведенные кислоты при их использовании в химической реакции являются жидкостями, они могут использоваться в качестве растворителя.

Предпочтительные растворители для использования в каталитическом восстановлении включают, кроме вышеназванных рас-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

творителей, другие общепринятые растворители, такие как диэтиловый эфир, диоксан и тетрагидрофуран и их смеси.

Температура при проведении реакции восстановления конкретно не ограничена, и реакция обычно проводится в условиях от охлаждения до нагревания.

**Способ получения 3:**

Целевое соединение (I-4) и ее соль может быть получено путем окисления соединения (I-3) или его соли.

Когда целевое соединение (I-4) получают путем окисления, используется такой окисляющий агент, как хлорит натрия, ангидрид хрома и перманганат калия, и растворитель, такой как вода и ацетон.

Температура при проведении реакции конкретно не ограничена, и реакция обычно проводится в условиях от охлаждения до нагревания.

**Способ получения 4:**

Целевое соединение (I-6) и ее соль может быть получено путем ацилирования соединения (I-5) или его соли.

Когда целевое соединение (I-6) получают путем ацилирования, соединение (I-5), имеющее концевую гидрокси группу, взаимодействует с ацилирующим агентом. Примеры ацилирующих агентов включают галогенид низшего алкансульфонила (например, метансульфонилхлорид) и ангидрид низшей алкансульфоновой кислоты (например, метансульфоновый ангидрид). Растворителем может быть дихлорметан, тетрагидрофуран и им



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

подобные, и реакция обычно проводится при температуре от охлаждения льдом до нагревания.

**Способ получения 5:**

Целевое соединение (I-7) и его может быть получено путем введения арилокси группы в соединение (I-6) или его соль. Для введения арилокси группы, соединение (I-6), имеющее концевой ацилокси(низший)алкил, взаимодействует с соединением гидроксиарила (например, с фенолом) в присутствии основания, такого как гидрид натрия. В качестве растворителя используется N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран и им подобные, и реакция обычно проводится в условиях от охлаждения льдом до нагревания.

**Способ получения 6:**

Целевое соединение (I-8) и его соль может быть получено путем введения карбокси-защитной группы в соединение (I-4) или его реакционно-способное производное. Карбокси-защитная группа может быть введена, например, путем взаимодействия соединения (I-4), имеющего концевой карбоксил или его реакционно способного производного с алкиловым спиртом, таким как этанол. В качестве растворителя может использоваться N,N-диметилформамид, дихлорметан и им подобные, и реакция обычно проводится в условиях от охлаждения льдом до нагревания.

Предпочтительное реакционно-способное производное по карбокси группе включает галогенид кислоты, ангидрид кисло-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ты, активный амид, активный сложный эфир и им подобные. Их предпочтительными примерами являются хлорангидрид кислоты, азид кислоты, смешанный ангидрид кислоты с такой кислотой, как замещенная фосфорная кислота (например, диалкилфосфорная кислота, фенилфосфоновая кислота, дифенил-фосфиновая кислота, дибензилфосфиновая кислота и галогенированная фосфорная кислота), диалкилфосфиновая кислота, сернистая кислота, тиосерная кислота, серная кислота, сульфоновая кислота (например, метансульфоновая кислота), алифатическая карбоновая кислота (например, уксусная кислота, пропионовая кислота, масляная кислота, изомасляная кислота, пивалиновая кислота, пентановая кислота, изопентановая кислота, 2-этилмасляная кислота и трихлоруксусная кислота), ароматическая карбоновая кислота (например, бензойная кислота) и им подобные; симметричный ангидрид кислоты; активный амид с имидазолом; 4-замещенный имидазол, диметилпиразол, триазол или тетразол; активный сложный эфир (например, цианометиловый сложный эфир, метоксиметиловый сложный эфир, диметилиминометиловый [$(CH_3)_2N^+$=CH-]сложный эфир, виниловый сложный эфир, пропаргиловый сложный эфир, пара-нитрофениловый сложный эфир, 2,4-динитрофениловый сложный эфир, трихлорфениловый сложный эфир, пентахлорфениловый сложный эфир, мезилфениловый сложный эфир, фенилазофениловый сложный эфир, фенилтио сложный эфир, пара-нитрофенилтио сложный эфир, пара-крезилтио сложный эфир, карбоксиметилтио сложный эфир, пираниловый сложный эфир, пиридиловый сложный эфир, пиперидиловый сложный эфир и



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

8-хинолиловый сложный эфир, эфиры с N-гидрокси соединением (например, N,N-диметилгидроксиламин, 1-гидрокси-2-1H-пиридон, N-гидроксисукцинимид, N-гидроксифталимид и 1-гидрокси-1H-бензотриазол), и им подобные. Эти реакционно-способные производные могут быть отобраны в соответствии с видом используемого соединения.

**Способ получения 7:**

Целевое соединение (I-9) и его соль может быть получено путем введения карбокси-защитной группы в соединение (I-4) или его соль. Когда соединение (I-4) взаимодействует с таким алкиламином, как метиламин и этиламин, это соединение является амидированным. В качестве растворителя используется, например, тетрагидрофуран, дихлорметан, N,N-диметилформамид и им подобные, и реакция обычно проводится в условиях от охлаждения льдом до нагревания.

**Способ получения 8:**

Целевое соединение (I-11) и его соль могут быть получены путем добавления гетероциклической группы, содержащей азот, к соединению (I-10) или его соли.

Эта реакция предпочтительно проводится в присутствии основания, такого как трет-бутилат натрия, и вышеупомянутых органического или неорганического основания. Реакция предпочтительно проводится в присутствии катализатора, такого как трис(дибензилиденацетон)-дипалладий(0), (R )-(+)-BINAP-[2,2′-бис (дифенилфосфино)-1,1′-бинафтил] и им подобные. Так



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

как температура проведения реакции особенно не ограничена, реакция проводится в условиях от комнатной температуры до нагревания, и реакция также может проводиться в присутствии растворителя, такого как толуол, который не оказывает вредного воздействия на течение реакции.

Вышеприведенные соединения могут при необходимости быть очищены общепринятым способом очистки органического соединения, таким как перекристаллизация, колоночная хроматография, тонкослойная хроматография, жидкостная хроматография высокого разрешения и им подобные. Соединение может быть идентифицировано с помощью ЯМР спектрометрического анализа, масс спектрометрического анализа, ИК спектрометрического анализа, элементного анализа, измерения точки плавления и им подобных.

Соединение настоящего изобретения может иметь один или большее количество хиральных центров, и включает энантиомеры и диастереоизомеры. Некоторые соединения, имеющие алкенил, могут быть представлены в виде цис и транс изомеров. Настоящее изобретение включает такие смеси и относительные изомеры.

Соединение изобретения и его соль могут быть представлены в виде сольвата, который также включается в настоящее изобретение. Примером сольвата предпочтительно является гидрат или этанолат.

Фармацевтические данные соединения (I) показаны далее для демонстрации полезного использования целевого соединения (I).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Экспериментальный пример 1**

(активность по снижению уровня сахара в крови у мышей dd/db)

**Тестируемое соединение**

**соединение А**

3-(2,4-Дихлорбензил)-2-метил-5-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)-бензо[b]фуран

(Соединение из примера 30-1)

**Тестируемое животное**

Самки мышей C57BL/KsJ-dbm db+/db+, C57BL/KsJ-dbm+m/+m (Jackson Laboratory) (в возрасте 5 недель) приобретали и подвергали тестированию после 2-3-недельного периода акклиматизации.

**Применение лекарственного средства**

Тестируемое лекарственное средство смешивали с порошкообразной пищей (CE-2, Clea Japan, Inc) в ступке. В случае применения в дозе 100 мг/кг, количество тестируемого соединения в смеси по отношению к количеству пищи составляло 0,1%, в случае применения 30 мг/кг оно составляло 0,03%, и в случае 10 мг/кг, оно составляло 0,01%. Пищу меняли два раза в неделю. Количество предлагаемой пищи и количество оставшейся пищи регистрировали, и количество поглощенной пищи высчитывали путем определения разницы между ними.

**Схема анализа**

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Самок db/db мышей группировали в соответствии с весом тела, уровнем сахара в крови и концентрацией триглицеридов в крови. Затем 14 дней они получали лекарственное средство в смеси с пищей, в течение которых возраст мышей составлял от 8 до 10 недель. На 7 и 14 дни по утрам делали забор крови из вены супраорбитального сплетения, используя стеклянную капиллярную трубочку с гепарином (Chase Heparinized капиллярная трубочка) и центрифугировали для получения фракции плазмы. Количество сахара в крови, концентрацию триглицерида в плазме и концентрацию инсулина в плазме измеряли на 0 и 14 дни, количество сахара в крови и концентрацию триглицерида в крови измеряли на 7 день. Вес тела измеряли в 0,7 и 14 дни. После получения последнего образца крови мышей усыпляли $CO_2$.

**Способ измерения**:

Количество сахара в крови измеряли, используя 10-15 мкл плазмы, и в соответствии с глюкозооксидазным методом (глюкоза CII-тест, Waco, Waco Pure Chemicals Co…, Ltd). Концентрацию триглицерида в плазме измеряли, используя 10-15 мкл плазмы, и в соответствии с GPO-пара-хлорфеноловым методом (триглицеридный G-тест Waco) или методом GPO-DAOS (триглицеридный E-тест WACO). Измерение проводили сразу после приготовления образца крови. Концентрацию инсулина в плазме измеряли, используя 20 мкл плазмы (консервированной при -20°C), и в соответствии с методом антител (Phadesef Insulin RIA kit, Kabi Pharmacia).

**Результат**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Принимая разницу между контрольной группой db/db мышей и +/+ мышей в количестве сахара в крови и количестве триглицерида в плазме за 100%, определяли соотношение (%) снижения в крови количества сахара и концентрации триглицерида в плазме в группе, получавшей тестируемое соединение. Результаты показаны в таблице 1.

Таблица 1

| Тестируемое соединение | Доза (мг/кг) | Снижение сахара крови (%) |
|---|---|---|
| Соединение А | 10 | 71 |

Соединение (I) настоящего изобретения может быть использовано в терапевтических целях в виде фармацевтического препарата. Фармацевтический препарат содержит одно из соединений (I) в качестве активного ингредиента в смеси с фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим эксципиентом, который может быть твердым, полутвердым или жидким, и который пригоден для перорального, парентерального и наружного (местного) применения. Примеры дозированных единиц включают капсулы, таблетки, покрытые сахаром таблетки, гранулы, суппозитории, жидкость, лосьон, суспензию, эмульсию, мазь, гель и им подобные. При желании эти препараты могут содержать добавочный адъювант, добавочное вещество, стабилизатор, увлажняющий агент, эмульгатор, буферирующий агент и другие общепринятые добавки.

Так как доза соединения (I) варьируется в зависимости от возраста и симптомов заболевания у больного, соединение



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(I) назначается при лечении вышеназванных заболеваний в средних единичных дозах около 0,1 мг, 1 мг, 10 мг, 50 мг, 100 мг, 250 мг, 500 мг или 1000 мг. В общем, его дневная доза составляет от около 0,1 мг/больного до 1000мг/больного.

**ПРИМЕРЫ**

Настоящее изобретение описано более подробно с помощью препаративных примеров и примеров.

**Препаративный пример 1-1**

Метил 3-(3,4-дихлорбензоил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат.

Таким же образом, как в препаративном примере 16-2, который будет описан ниже, целевое соединение получают из метил 2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата и 3,4-дихлорбензоилхлорида.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,48(3H,с); 3,89(3H,с); 7,52-7,68(2H,м); 7,79-8,04(3H, м); 8,23(1H,с). Масс(ESI):м/е 377$(M-H)^-$

**Препаративный пример 1-2**

Метил 3-(3,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат.

К раствору метил 3-(3,4-дихлорбензоил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (259 мг) в тетрагидрофуране (2,6 мл)-метаноле (0,26 мл) добавляют боргидрид натрия (36 мг) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают в течение 10 минут. Трифторуксусную кислоту (15 мл) помещают в отдельный реакционный сосуд, и добавляют боргидрид натрия (255 мг)



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

частями при перемешивании и охлаждении льдом. Туда же добавляют вышеназванную реакционную смесь, и полученную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют водой при охлаждении льдом и нейтрализуют 15% водным раствором гидроксида натрия. Полученный в результате продукт экстрагируют этилацетатом. Полученный органический слой промывают солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают, получая целевое соединение (224 мг) в виде белого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,51(3H,с); 3,91(3H,с); 4,14(2H,с); 6,97(1H, дд, J=8 и 2 Гц); 7,20(1H, д, J=2Гц); 7,31 (1H, д, J=8 Гц); 7,82 (1H, д, J=8Гц); 7,93 (1H, дд, J=8 и 2Гц), 8,18 (1H, д, J=2Гц); Масс(ESI):м/е 363$(M-H)^-$

**Препаративный пример 1-3**

3-(3,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновая кислота.

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, который будет описан ниже, целевое соединение получают из метил 3-(3,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата.

$^1$H-ЯМР($DMSO-d_6$):2,56(3H, с); 4,24 (2H, с); 7,10(1H, д, J=8Гц); 7,43 (1H, с); 7,51 (1H, д, J=8Гц); 7,82 (1H, д, J=8Гц); 7,95 (1H, д, J=8Гц); 8,14 (1H, д, J=8Гц). Масс (ESI): м/е 349$(M-H)^-$



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 2-1**

Метил 3-(2,3-дихлорбензоил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат.

Таким же образом, как в препаративном примере 1-1, целевое соединение получают, используя метил 2,3-дихлорбензоилхлорид.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,40(3H,с); 3,90(3H,с); 7,31-7,41(2H,м); 7,58-7,69(1H, м); 7,81(1H, д, J=8 Гц); 8,01(1H, д, J=8 Гц); 8,59(1H, с). Масс(ESI):м/е 377$(M-H)^-$

**Препаративный пример 2-2**

Метил 3-(2,3-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат.

Таким же образом, как в препаративном примере 1-2, целевое соединение получают из полученного метилового сложного эфира

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,45(3H, с); 3,89(3H,с); 4,27(2H,с); 6,57(1H, д, J=8 Гц); 6,97 (1H, т, J=8Гц); 7,31(1H, д, J=8Гц); 7,82(1H, д, J=8Гц); 7,94 (1H, д, J=8Гц); 8,11 (1H, с). Масс(ESI):м/е 363$(M-H)^-$

**Препаративный пример 2-3**

3-(2,3-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновая кислота.

Таким же образом, как в препаративном примере 1-3, целевое соединение получают из полученного метилового сложного эфира.



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,50(3H, с); 4,32 (2H, с); 6,71(1H, д, J=8Гц); 7,19 (1H, т, J=8Гц); 7,51 (1H, д, J=8Гц); 7,83 (1H, д, J=8Гц); 8,01 (1H, с); 8,02 (1H, д, J=8Гц). Масс (ESI): м/е 349(M-H)$^-$

**Препаративный пример 3-1**

Метил 3-(2,5-дихлорбензоил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат.

Таким же образом, как в препаративном примере 1-1, целевое соединение получают, используя 2,5-дихлорбензоилхлорид.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,42(3H, с); 3,90(3H,с); 7,35-7,51(3H, м); 7,81(1H, д, J=8Гц); 8,01(1H, д, J=8Гц); 8,06 (1H, с). Масс(ESI):м/е 377(M-H)$^-$

**Препаративный пример 3-2**

Метил 3-(2,5-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат.

Таким же образом, как в препаративном примере 1-2, целевое соединение получают из полученного метилового сложного эфира.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,48(3H,с); 3,90(3H, с); 4,21(2H,с); 6,64(1H, с); 7,11(1H, д, J=8Гц); 7,34 (1H, д, J=8Гц); 7,83 (1H, д, J=8Гц); 7,95 (1H,д,J=8Гц); 8,13(1H, с). Масс(ESI):м/е 363(M-H)$^-$

**Препаративный пример 3-3**

3-(2,5-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновая кислота.



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 1-3, целевое соединение получают из полученного метилового сложного эфира.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,52(3H, с); 4,28 (2H, с); 6,75(1H, д, J=2Гц); 7,33 (1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,55 (1H, д, J=8Гц); 7,84 (1H,д,J=8Гц); 7,89-8,11(2H,м); Масс (ESI): м/е 349(M-H)$^-$

**Препаративный пример 4-1**

Соль этил N-аминоизоникотинат 2,4-динитрофенола

Этил изоникотинат (10,0 г) растворяют в тетрагидрофуране (100 мл), и добавляют O-(2,4-динитрофенил)гидроксиламин (11,9 г) при комнатной температуре, с последующим кипячением с обратным холодильником при нагревании в течение 2 часов. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, и полученный остаток промывают диэтиловым эфиром и этилацетатом, получая целевое соединение (10,5 г) в виде порошка янтарного цвета.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):1,36(3H, т, J=6Гц); 4,40 (2H,кв,J=6Гц); 6,32(1H, д, J=9Гц); 7,78 (1H, дд,J=9,2 Гц); 8,34 (1H, д, J=8Гц); 8,59(1H, д, J=2Гц); 8,84 (1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 4-2**

Диэтил 2-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3,5-дикарбоксилат

Соль этил N-аминоизоникотинат 2,4-динитрофенола (10,2 г)суспендируют в этаноле (147 мл), и добавляют карбонат калия (3,77 г), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 минут. К этой смеси добавляют этил-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ацетоацетат (3,69 мл), и смесь перемешивают при 60° С в течение 5 часов при нагревании. Нерастворимые вещества отфильтровывают, и фильтрат концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат=7/1), получая целевое соединение (2,70 г) в виде твердого вещества янтарного цвета.

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,42(3Н,т,J=6Гц); 1,46(3Н,т,J=6Гц); 2,70(3Н,с); 4,36-4,50(4Н,м); 7,46(1Н,д,J=8Гц); 7,78(1Н, дд, J=9,2 Гц); 8,43 (1Н, д, J=8Гц); 8,78(1Н,с).

**Препаративный пример 4-3**

2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3,5-дикарбоновая кислота

Смесь диэтил 2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3,5-дикарбоксилата (100 мг), 50% водного раствора гидроксида натрия (160 мл), воды (0,5 мл) и этанола (1,0 мл) кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 30 минут. Затем pH реакционной смеси доводят до 4 при охлаждении льдом и перемешивании при такой же температуре в течение 30 минут. Осадок собирают фильтрацией и промывают водой, получая целевое соединение (50 мг) в виде бледно-коричневого порошка.

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,55(3Н, с); 7,43 (1Н, д, J=8Гц); 8,46 (1Н, с); 8,56 (1Н, д, J=8Гц)

**Препаративный пример 4-4**

2-метилпиразоло [1,5-а]пиридин-5-карбоновая кислота

Смесь 2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (1,39 г) и полифосфорной кислоты (13,9 г) перемеши-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

вают при 150° С в течение 2 часов, и при охлаждении льдом добавляют лед (14 г), с последующим встряхиванием, получая гомогенный раствор. РН реакционной смеси доводят до 4 при той же температуре и разбавляют дихлорметаном/метанолом (4:1) и водой. Осадок собирают фильтрацией, получая целевое соединение (610 мг) в виде бледно-коричневого порошка. Органический слой отделяют от маточного раствора, и водный слой экстрагируют дихлорметаном/метанолом (4:1). Оба органических слоя объединяют, сушат над сульфатом магния и концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток промывают эфиром, получая вторичные кристаллы (200 мг) в виде бледно-коричневого порошка.

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,42(3Н, с); 6,67 (1Н,с); 7,18(1Н, д, J=8Гц); 8,21 (1Н, с); 8,62 (1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 4-5**

Этил 2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбоксилат

2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (723 мг) растворяют в 10% серной кислоте/этаноле (20 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 2,5 часов, реакционную смесь нейтрализуют при охлаждении льдом, экстрагируют этилацетатом и сушат над сульфатом магния. Остаток концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=4:1), получая целевое соединение (707 г) в виде бледно-коричневого порошка.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,41(3H, т, J=7Гц); 2,52(3H, с); 4,40(2H, кв, J=7Гц); 6,49(1H, с); 7,25(1H,д,J=8Гц); 8,19(1H, с); 8,40(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 4-6**

Этил 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-карбоксилат

К раствору трифторуксусной кислоты (558 мг) и триэтилсилана (1,14 г) в сухом дихлорметане (2,0 мл) добавляют этил 2-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-карбоксилат (200 мг) и 2,4-дихлорбензальдегид (189 мг), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. К реакционной смеси добавляют 2,4-дихлорбензальдегид (180 мг), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного дня. Этот этап повторяют три раза. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водный раствор экстрагируют дихлорметаном. Органические слои объединяют, сушат над сульфатом магния и концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=9:1) и промывают изопропиловым эфиром, получая целевое соединение (233 мг) в виде белого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,40(3H,т,J=7Гц); 2,38(3H,с); 4,12(2H,с); 4,38(2H, кв, J=7Гц); 6,84(1H,д,J=8Гц); 7,10(1H,д,J=8Гц); 7,27(1H, д, J=8Гц); 7,42 (1H, с); 8,00(1H, с); 8,40(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 4-7**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбоновая кислота

Смесь этил 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбоксилата (230 мг), 1N водного раствора гидроксида натрия (2,0 мл) и этанола (2,3 мл) кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 25 минут. pH реакционной смеси доводят до 4 при охлаждении льдом 1N хлористоводородной кислотой. Осадок собирают фильтрацией и промывают водой, получая целевое соединение (208 мг) в виде белого порошка.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,30(3H, с); 4,19(2H, с); 7,10(1H, д, J=8Гц); 7,16 (1H, д, J=8Гц); 7,34(1H, д, J=8Гц); 7,62 (1H, с); 8,06(1H, с); 8,62(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 5-1**

1-(2,4-дихлорфенил)-1-триметилсилилоксиэтен

Диизопропиламин (16,2 г) растворяют в тетрагидрофуране (133 мл) и по каплям добавляют 1,6N н-бутиллитий (100 мл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивают при той же температуре в течение 10 минут, и по каплям добавляют раствор 2,4-дихлорацетофенона (25,2 г) в тетрагидрофуране (133 мл) при охлаждении в ацетоновой бане с сухим льдом. Понемногу добавляют гексаметилфосфорамид (26,7 мл). Смесь перемешивают при этой же температуре 5 минут и по каплям добавляют хлортриметилсилан (20,3 мл), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь распределяют между охлажденным льдом н-гексаном



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

и охлажденной льдом водой. Органический слой промывают дважды охлажденной льдом водой и затем один раз насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении до сухого состояния, получая сырой продукт (37,5 г) целевого соединения в виде бледно-желтого масла.

**Препаративный пример 5-2**

1-(2,4-дихлорфенил)-3-гидрокси-3-метилбутанон

К раствору тетрахлорида титана (17,8 мл) в дихлорметане (160 мл) по каплям добавляют ацетон (10 мл) при охлаждении в бане с сухим льдом-ацетоном, и спустя одну минуту добавляют раствор сырого продукта (37,5 г) 1-(2,4-дихлорфенил)-1-триметилсилилоксиэтена в дихлорметане (160 мл). Смесь перемешивают при охлаждении в ацетоновой бане с сухим льдом в течение ночи и при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь промывают водой, и водный слой однократно экстрагируют дихлорметаном. Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении до сухого состояния, получая коричневый маслянистый остаток. Полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент:гексан:этилацетат = 9/1-4/1), получая целевое соединение (16,2 г) в виде бледно-желтого масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,34(6H,с); 3,13(2H,с); 7,33(1H,д,J=8Гц); 7,44 (1H, д, J=8Гц); 7,47 (1H, с).

**Препаративный пример 5-3**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

1-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-3-трифторацетоксибутанон

К раствору 1-(2,4-дихлорфенил)-3-гидрокси-3-метилбутанона (16,16 мл) и триэтиламина (27,4) в дихлорметане (160 мл) добавляют трифторуксусный ангидрид (13,9 мл) при охлаждении льдом. Смесь перемешивают при той же температуре в течение 10 минут и при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении до сухого состояния, получая сырой продукт целевого соединения (19,9 г) в виде коричневого масла.

**Препаративный пример 5-4**

1-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-2-бутенон

К раствору сырого продукта (19,9 г) 1-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-3-трифторацетоксибутанона в толуоле (100 мл) добавляют 1,8-диазобицикло[5,4,0]-ундек-7-ен (4,0 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь промывают последовательно ледяной водой, 1N хлористоводородной кислотой, насыщенным солевым раствором, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении до сухого состояния. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат=49/1), получая целевое соединение (12,5 г) в виде бледно-коричневого масла.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,00(3H,с); 2,24(3H,с); 6,43(1H,с); 7,29(1H, д, J=8Гц); 7,39-7,46(2H).

**Препаративный пример 5-5**

(E) 4-бром-1-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-2-бутенон

К раствору 1-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-2-бутенона (9,30 г) в тетрахлориде углерода (93 мл) добавляют N-бромсукцинимид (7,95 г) и бензоилпероксид (983 мг), и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают льдом, и осадок отфильтровывают. Фильтрат и промывочный раствор объединяют и трижды промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и затем один раз насыщенным солевым раствором. Органический слой сушат над сульфатом магния, концентрируют при пониженном давлении до сухого состояния, получая сырой продукт (14,6 г) целевого соединения в виде черного масла.

**Препаративный пример 5-6**

(E) 1-(2,4-дихлорфенил)-4-(4-этоксикарбонилпиридил)-3-метил-2-бутенон

Сырой продукт (E) 4-бром-1-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-2-бутенона (14,6 г) растворяют в ацетоне (140 мл) и добавляют этилизоникотинат (12,1 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении до сухого состояния, получая сырой продукт (22,0 г) целевого соединения в виде коричневого твердого вещества.

**Препаративный пример 5-7**

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Этил 1-(2,4-дихлорбензоил)-2-метилиндолизин-7-карбоксилат

Сырой продукт (E) 1-(2,4-дихлорфенил)-4-(4-этоксикарбонилпиридил)-3-метил-2-бутенона (22,0 г) растворяют в этаноле (146 мл) и добавляют карбонат калия (5,61 г). Смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 12 часов. Реакционную смесь распределяют между этилацетатом и насыщенным солевым раствором, и органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении досуха, получая окрашенное в янтарный цвет твердое вещество. Остаток распыляют в эфире, получая целевое соединение (3,54 г) в виде желтого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,38(3H, т, J=6Гц); 2,16(3H,с); 4,35(2H, кв, J=6Гц); 7,22(1H,с); 7,30-7,42(3H), 7,52(1H, с); 7,97(1H, д, J=8Гц); 8,36 (1H, с).

**Препаративный пример 5-8**

Этил 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метилиндолизин-7-карбоксилат

Этил 1-(2,4- дихлорбензоил)-2-метилиндолизин-7-карбоксилат (3,17 г) растворяют в тетрагидрофуране (32 мл) и по каплям добавляют 10М боран-диметилсульфидный комплекс (9,5 мл) при охлаждении льдом. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3,5 часов, нейтрализуют и распределяют между этилацетатом и водой. Органический слой промывают трижды водой и затем насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на сили-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

кагеле (элюент: гексан/этилацетат=19/1), получая целевое соединение (1,81 г) в виде бледно-желтого масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$):1,38(3H,т, J=6Гц); 2,13(3H,с); 4,16(2H,с); 4,33(2H, кв, J=6Гц); 6,71(1H, д, J=8Гц); 6,99(1H, д, J=8Гц); 7,03(1H, дд, J=8, 2Гц); 7,29(1H, с); 7,40(1H, с), 7,80(1H, д, J=8Гц); 7,98(1H, с).

**Препаративный пример 5-9**

Этил 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метилиндолизин-7-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (1,63 г) получают из этил 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метилиндолизин-7-карбоксилата (1,81 г) в виде желтого порошка.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,10(3H, с); 4,17 (2H, с); 6,84-6,91(2H) 7,28 (1H, д, J=8Гц); 7,60 (2H, с); 7,93 (1H, с); 8,19 (1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 6-1**

(E)-4-метил-2-(4-фенилфенил)этенилпиридин

Смесь 4-фенилбензальдегида (6,45 г), 2,4-лутидина (7,59 г) и уксусной кислоты (10 мл) нагревают при температуре бани 150° С в течение 12 часов и кипятят с обратным холодильником в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении досуха. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент:гексан/этилацетат=9/1-5/1), получая целевое соединение (4,35 г) в виде желтого твердого вещества.



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,38(3H, с); 6,98(1H, д, J=5Гц); 7,12-7,28(2H); 7,34(1H,т, J=8Гц); 7,44(2H,т, J=8Гц); 7,56-7,71(7H); 8,47 (1H, д, J=5 Гц);

**Препаративный пример 6-2**

(E)-2-(4-фенилфенил)этенилпиридин-4-карбоновая кислота

Смесь (E)-4-метил-2-(4-фенилфенил)этенилпиридина (4,24 г), диоксида селена (2,08 г) и пиридина (43 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении досуха. Остаток экстрагируют смесью хлороформ/метанол/водный аммиак (65:25:4). Экстракт концентрируют при пониженном давлении досуха. Остаток распыляют в этилацетате, получая целевое соединение (3,81 г) в виде коричневого порошка.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):7,32-7,53(4H); 7,63 (1H, д, J=5Гц); 7,70-7,84(8H); 7,96 (1H, с); 8,66 (1H, д, J=5Гц).

**Препаративный пример 6-3**

Этил (E)-2-(4-фенилфенил)этенилпиридин-4-карбоксилат

(E)-2-(4-фенилфенил)этенилпиридин-4-карбоновую кислоту (3,60 г), и смесь концентрированной серной кислоты/этанола (9:1) кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов и нейтрализуют при охлаждении льдом. Реакционную смесь распределяют между дихлорметаном и водой, и водный слой один раз экстрагируют дихлорметаном. Органические слои объединяют, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении досуха. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат = 9/1-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

4/1), получая целевое соединение (3,14 г) в виде белого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,43(3H, т, J=6 Гц); 4,45(2H, кв, J=6Гц); 7,22-7,50(4H); 7,60-7,79(8H); 7,97(1H, с), 8,74 (1H, д, J=5Гц);

**Препаративный пример 6-4**

Этил 2-(4-фенилфенил)этилпиридин-4-карбоксилат

Смесь этил (E)-2-(4-фенилфенил)этенилпиридин-4-карбоксилата (1,84 г), 10% палладия на активированном угле (184 мг), диоксана (18 мл) и этанола (9,0 мл) перемешивают при 40°C в течение 5 часов в атмосфере водорода при 5 атм. К данной реакционной смеси добавляют диоксан (9,0 мл) и этанол (9,0 мл), и смесь перемешивают при 50°C в течение 3 часов в атмосфере водорода при 5 атм. К смеси добавляют 10% палладий/активированный уголь (184 мг), и смесь перемешивают в течение 3 часов при тех же условиях. Реакционную смесь фильтруют через Целит и промывают хлороформом/метанолом (4:1). Фильтрат и промывную жидкость объединяют и концентрируют при пониженном давлении досуха, получая целевое соединение (1,97 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,40(3H,т,J=6Гц); 3,12(2H,м); 3,22(2H,м); 4,40(2H, кв, J=6Гц); 7,22-7,36(3H); 7,43 (2H, т, J=8Гц); 7,52(2H, д, J=8Гц); 7,58(2H, д, J=8Гц); 7,67-7,72(2H); 8,72(1H, д, J=5Гц).

**Препаративный пример 6-5**

Этил 2-метил-1-(4-фенилбензил)индолизин-7-карбоксилат



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Сырой продукт этил 2-(4-фенилфенил)этенилпиридин-4-карбоксилата (1,62 г) и бромацетон (803 мг) растворяют в ацетоне (32 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 24 часов и концентрируют при пониженном давлении досуха. Остаток растворяют в этаноле (16 мл). Добавляют гидрокарбонат натрия, и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают водой. Органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат=19/1), получая целевое соединение (383 мг) в виде желто-зеленого твердого вещества. Непрореагировавшее исходное соединение этил 2-(4-фенилфенил)-этилпиридин-4-карбоксилат, (1,04 г) выделяют.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,38(3H,т,J=6Гц); 2,21(3H,с); 4,19(2H, с); 4,35(2H, кв, J=6 Гц); 6,98(1H, д, J=8Гц); 7,18-7,36(4H); 7,40(2H, т, J=8Гц); 7,48( 2H,д, J=8Гц); 7,56(2H, д, J=8Гц); 7,78(1H, д, J=8Гц)); 8,12(1H, с).

**Препаративный пример 6-6**

2-метил-1-(4-фенилбензил)индолизин-7-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, получают целевое соединение (612 мг) в виде желтого порошка из этил 2-метил-1-(4-фенилбензил)-индолизин-7-карбоксилата (710 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,20(3H, с); 4,16 (2H, с); 6,86(1H, д, J=8Гц); 7,22 (2H, д, J=8 Гц); 7,33 (1H, т, J=8Гц); 7,43 (2H, т, J=8Гц); 7,52-7,64 (5H); 8,06(1H, с); 8,17(1H, д,



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

J=8Гц).

**Препаративный пример 7-1**

6-(4,5-дигидро-4,4-диметилоксазол-2-ил)хинолин

Смесь хинолин-6-карбоновой кислоты (4,00 г) и тионилхлорида (10,1 мл) перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре и концентрируют досуха при пониженном давлении. К остатку добавляют дихлорметан (60 мл) и триэтиламин (16 мл), и затем 2-амино-2-метилпропанол (4,12 г) при перемешивании на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Добавляют воду для отделения органического слоя. Водный слой экстрагируют дважды дихлорметаном. Органические слои объединяют, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют досуха при пониженном давлении, получая бледно-коричневое твердое вещество (5,55 г). Туда же добавляют тионилхлорид (16,8 мл) при перемешивании и охлаждении ледяной водой в атмосфере азота, и смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении. Добавляют воду и 1N водный раствор гидроксида натрия для подщелачивания, и смесь экстрагируют трижды этилацетатом. Экстракт сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент:этилацетат), получая целевое соединение (3,26 г) в виде светло-коричневого твердого вещества.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,43(6H, с); 4,20(2H, с); 7,45(1H, дд, J=4Гц,8Гц); 8,11(1H, д, J=8Гц); 8,21(1H, д, J=8Гц); 8,26(1H, д, J=8Гц); 8,43(1H, с); 8,97(1H, м).

**Препаративный пример 7-2**

1-этоксикарбонил-6-(4,5-дигидро-4,4-диметилоксазол-2-ил)-2-диметоксифосфорил-1,2-дигидрохинолин

Смесь 6-(4,5-дигидро-4,4-диметилоксазол-2-ил)хинолина (543 мг) и этилхлорформиата (0,275 мл) перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Добавляют триметилфосфонат (0,340 мл) при охлаждении ледяной водой, и смесь перемешивают в течение 15 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле(элюент: этилацетат, этилацетат/метанол = 20/1), получая целевое соединение (974 г) в виде светло-желтого масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,33(3H, т, J=7Гц); 1,39(6H,с); 3,52(3H,-д,J=10Гц); 3,64(3H, д, J=10Гц); 4,12(2H, с); 4,26-4,38(2H, уш); 5,61-5,75 1H, уш); 6,06-6,14(1H, м); 6,62(1H, м); 7,68(1H, с); 7,78(1H, дд, J=4Гц, 8Гц).

**Препаративный пример 7-3**

1-этоксикарбонил-6-(4,5-дигидро-4,4-диметилоксазол-2-ил)-2-диметоксифосфорил-4-(4-фенилбензил)-1,2-дигидрохинолин

1-этоксикарбонил-6-(4,5-дигидро-4,4-диметилоксазол-2-ил)-2-диметоксифосфорил-1,2-дигидрохинолин (934 мг) растворяют в ТГФ (10 мл), и добавляют 1,6М раствор бутиллитийгексан(1,8 мг) при охлаждении сухим льдом-ацетоном. Смесь перемешивают



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

в течение 1 часа при той же температуре. 4-(иодметил)бифенил (740 мг, 2,52 ммоль) добавляют при охлаждении сухим льдом-ацетоном, и смесь перемешивают при -20°C в течение 1 часа и при 0°C в течение 1 часа. Затем добавляют воду, и смесь перемешивают в течение 0,5 часа при комнатной температуре и экстрагируют трижды этилацетатом. Экстракт сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат, этилацетат/метанол=20/1), получая целевое соединение (738мг) в виде желтого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,32(3H, т, J=7Гц); 1,38(6H,с); 3,49(3H, д, J=10Гц); 3,61(3H, д, J=10Гц); 3,99(2H,уш); 4,10(2H, м); 4,30(2H, м); 5,54-5,74(2H, уш); 7,29-7,60(10H, м); 7,84(1H, м); 7,91(1H, с).

МС(m/z)575.

**Препаративный пример 7-4**

6-(4,5-дигидро-4,4-диметилоксазол-2-ил)-4-(4-фенилбензил)хинолин

Смесь 1-этоксикарбонил-6-(4,5-дигидро-4,4-диметилоксазол-2-ил)-2-диметоксифосфорил-4-(4-фенилбензил)-1,2-дигидрохинолина (738 мг), этанола (20 мл) и 1N водного раствора гидроксида натрия (4 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении. Добавляют воду, и смесь дважды экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, промывают один раз насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют досуха при пониженном дав-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

лении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат), получая целевое соединение (140мг) в виде белого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,42(6H,с); 4,18(2H,с); 4,54(2H, с); 7,18(1H, уш); 7,27-7,46(5H,м); 7,52-7,60 (4H, м); 8,16 1H, д, J=8Гц); 8,29 (1H, д, J=8Гц); 8,73 (1H, уш); 8,83(1H, д, J=7 Гц).

**Препаративный пример 7-5**

4-(4-фенилбензил)хинолин-6-карбоновая кислота

Смесь 6-(4,5-дигидро-4,4-диметилоксазол-2-ил)-4-(4-фенилбензил)хинолина (132 мг), этанола (1 мл) и 3N хлористоводородной кислоты (3 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем добавляют 6N хлористоводородную кислоту (3 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь подщелачивают водным раствором гидроксида натрия и промывают один раз хлороформом. Водный слой доводят до pH 4 1N хлористоводородной кислотой. Полученный в результате осадок собирают фильтрованием и промывают водой, получая целевое соединение (87мг) в виде белого порошка.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 4,61(2H, с); 7,30-7,50(6H, м); 7,57-7,68 (4H, м); 8,12 (1H, д, J=8Гц); 8,21 (1H, д, J=8Гц); 8,83 (1H, с); 8,94 (1H, д, J=4Гц).

**Препаративный пример 8-1**

2,3-диамино-6-хлорпиридин

Таким же образом, как в следующем препаративном примере 9-2 целевое соединение (8,3 г) получают из 2-амино-6-хлор-3-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

нитропиридина (10,2 г) в виде красно-коричневого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):4,77(2H, уш. с); 5,79 (2H, уш.с); 6,34 (1H, д, J=8Гц); 6,69 (1H, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 142(M-H)

**Препаративный пример 8-2**

5-хлор-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Таким же образом, как в следующем препаративном примере 9-3 целевое соединение (6,64 г) получают из 2,3-диамино-6-хлориридина (8,1 г) в виде светло-коричневых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,52(3H, с); 7,22 (1H, д, J=8Гц); 7,91 (1H, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 166(M-1)

т.пл. 254-255°C

**Препаративный пример 8-3**

5-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Таким же образом, как в следующем препаративном примере 9-1 целевое соединение (7,54 г) получают из 5-хлор-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (6,54 г) в виде бледно-пурпурных кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,51(3H, с); 7,32 (1H, д, J=8Гц); 7,83 (1H, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 210(M-1)

т.пл. 239-241°C

**Препаративный пример 8-4**

2-метилимидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

К раствору 5-бром-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридина (1,92 г) в N,N-диметилформамиде (48 мл) добавляют цианид меди (I) (2,04 г), и смесь перемешивают в течение 9 часов при 150°С. После выпаривания растворителя при пониженном давлении к остатку добавляют воду (45 мл) и этилендиамин (2,7 г), и смесь нагревают при 70°С в течение 15 минут. Раствор концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают на короткой колонке с силикагелем, получая целевое соединение (927 мг) в виде коричневого порошка. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол=10/1) дает более чистое соединение.

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,58(3Н, с); 7,76 (1Н, д, J=8Гц); 8,05 (1Н, д, J=8Гц),

Масс (ESI): м/е 157$(M-H)^-$

**Препаративный пример 9-1**

2-амино-6-бром-3-нитропиридин

30% раствор бромистого водорода в уксусной кислоте (10 мл) добавляют к 2-амино-6-хлор-3-нитропиридину (1,0 г) при комнатной температуре, и смесь нагревают при 100°С. Через 24 часа добавляют 30% раствор бромистого водорода в уксусной кислоте (5 мл). Через 48 часов реакционную смесь охлаждают и концентрируют. Остаток нейтрализуют 28% водным аммиаком и трижды экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Остаток кристаллизуют из изопропилового эфира, получая целевое соединения (1,14 г) в виде желтых кристаллов.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):6,90(1H, д, J=8Гц); 8,25 (1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 217(M-1)

**Препаративный пример 9-2**

2,3-диамино-6-бромпиридин

К суспензии 2-амино-6-бром-3-нитропиридина (21,8 г) в этаноле (220 мл) в воде (22 мл) добавляют порошок железа (39,0 г) при комнатной температуре. Добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (0,8 мл), и смесь медленно нагревают при перемешивании для начала реакции. Смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 2 часов, и нерастворимые вещества отфильтровывают, пока смесь еще горячая. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, и к оставшемуся твердому веществу добавляют воду (200 мл) и активированный уголь с последующим нагреванием. Нерастворимое вещество отфильтровывают, пока смесь еще горячая. Воду выпаривают из фильтрата при пониженном давлении, получая целевое соединение (9,00 г) в виде зелено-коричневого порошка. Этанол (100 мл)-воду (100 мл) добавляют к твердому веществу от вышеописанной операции, и смесь нагревают для растворения, и нерастворимое вещество отфильтровывают. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=1/3), получая целевое соединение (8,25 г) в виде черного порошка.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):4,78(2H, уш. с); 5,80 (2H, уш.с); 6,47 (1H, д, J=8Гц); 6,61 (1H, д, J=8Гц).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (ESI): м/е 188, 190$(M+H)^+$

**Препаративный пример 9-3**

5-бром-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин

2,3-диамино-6-бромпиридин (8,16 г) и триэтилортоацетат (12,0 мл) смешивают в уксусной кислоте (41 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 29 часов. Смеси дают остыть, и растворитель выпаривают, получая сырой продукт (10 г). Полученный продукт растворяют в достаточном количестве дихлорметана. Добавляют безводный карбонат калия и активированный уголь, и смесь перемешивают при комнатной температуре. Нерастворимое вещество отфильтровывают, и растворитель выпаривают, получая целевое соединение (7,59 г) в виде бледно-желтого порошка.

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,51(3Н, с); 7,31 (1Н, д, J=8Гц); 7,82 (1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/е 212, 214$(M+H)^+$

**Препаративный пример 10-1**

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил и 1(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил.

Таким же образом, как в следующем далее препаративном примере 14-2, получают соответственно два изомера, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил (138 мг) и 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил (67мг) в виде бледно-коричневых кри-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

сталлов из 2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрила (200 мг)

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил;

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,60(3H, с); 5,55(2H,с); 6,64(1H, д, J=8Гц); 7,14(1H, дд,J=8, 2Гц); 7,48(1H, уш. с); 7,65 (1H, д, J=8Гц); 8,09 (1H, уш.д, J=8Гц)

Масс(ESI):м/z 317(M+1)

т.пл. 180-182°C

1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил;

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,67(3H, уш.с); 5,42(2H,с); 6,46(1H, д, J=8Гц); 7,18(1H, д, J=8Гц); 7,49-7,60(3H, м)

Масс(ESI):м/z 317(M+1)

**Препаративный пример 10-2**

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

К суспензии 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрила (113 мг) в этаноле (0,6 мл) добавляют 30% водный раствор гидроксида натрия (0,3 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 12 часов. Через 12 часов добавляют 30% водный раствор гидроксида натрия (0,5 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждают, pH доводят до 1 с помощью 6N хлористоводородной кислоты, перемешивают в течение 1 часа, и pH доводят до 4 насыщенным вод-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ным раствором гидрокарбоната натрия. Осажденные кристаллы собирают фильтрованием, получая целевое соединение (144 мг) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,51(3H, с); 5,60(2H,с); 6,60(1H,д, J=8Гц); 7,31(1H, уш.д, J=8Гц); 7,76 (1H, уш.с); 8,00(1H, д, J=8Гц); 8,12(1H, д, J=8Гц)

Масс(ESI):м/z 334(M-1),

т.п.>260°C

**Препаративный пример 11-1**

2-хлор-4-фенилбензиловый спирт

К суспензии хлорида лития (482 мг) в безводном 1,4-диоксане (12 мл) добавляют 4-бром-2-хлорбензиловый спирт (1,05 г), фенилтрибутилолово (1,74) и тетракис (трифенилфосфин)палладий (0) (110 мг) в атмосфере азота, и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании. Через 5 часов реакционную смесь охлаждают, и добавляют воду. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия солевым раствором, и сушат над безводным сульфатом магния. Фильтрат концентрируют, и остаток подвергают флэш-хроматографии на колонке силикагеля (силикагель, 50 мл, элюент: гексан-этилацетат=2-1). Элюат промывают гексаном, получая целевое соединение (220 мг) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 4,72(2H,с); 7,32-7,61(8H,м)

т.пл. 69-70°C

**Препаративный пример 11-2**

2-хлор-4-фенилбензиловый спирт



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

К суспензии тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (16 мг) в толуоле (1 мл) добавляют 4-бром-2-хлорбензиловый спирт (100 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивают. Через 10 минут к реакционной смеси добавляют раствор фенилборной кислоты (83мг) в этаноле (0,1 мл) и 2М водный раствор карбоната натрия (0,9 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании. Через 1 час реакционную смесь охлаждают, добавляют этилацетат, и смесь фильтруют через Целит. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, и сушат над безводным сульфатом магния. Фильтрат концентрируют, и остаток подвергают флэш-хроматографии на колонке силикагеля (силикагель, 40 мл, элюент: гексан-этилацетат=3-1), получая неочищенные кристаллы. Кристаллы промывают гексаном, получая целевое соединение (76 мг) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 4,72(2H,с); 7,32-7,61(8H,м).

т.п. 69-70°C

**Препаративный пример 11-3**

2-хлор-1-метансульфонилоксиметил-4-фенилбензол

Таким же образом, как в следующем далее препаративном примере 14-1, целевое соединение (422 мг) получают из 2-хлор-4-фенилбензилового спирта (305 мг) в виде бесцветного масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 3,05(3H,с); 5,39(2H,с); 7,34-7,60(7H,м); 7,66(1H, уш.с).

**Препаративный пример 11-4**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил и 1-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-1Н-имидазо-[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил

Таким же образом, как в следующем далее препаративном примере 14-2, 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил (163 мг) и 1-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил (113 мг) получают соответственно в виде бледно-желтых кристаллов и бледно-желтого аморфного вещества из 2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрила (200 мг).

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,62(3Н, с); 5,64(2Н, с); 6,74(1Н, д, J=8Гц); 7,31-7,56(6Н, м); 7,62-7,70(2Н, м); 8,10(1Н, уш д, J=8Гц)

Масс(ESI):м/z 359(М+1), т.пл. 202-205°С

1-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил;

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,70(3Н, уш.с); 5,52(2Н,с); 6,60(1Н, д, J=8Гц); 7,31-7,60(8Н,м); 7,70(1Н,уш. д, J=1Гц)

Масс (ESI): m/z 359(М+1)

**Препаративный пример 11-5**

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 10-2, целевое соединение (168 мг) получают из 3-(2-хлор-4-фенилбен-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

зил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрила (159 мг) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,55(3Н, с); 5,65 (2Н, с); 6,60(1Н, д, J=8Гц); 7,33-7,55(3Н, м); 7,65 (2Н, уш.д, J=8Гц); 7,85 (1Н, д, J=1Гц); 8,00 (1Н, д, J=8Гц); 8,11 (1Н, д, J=8Гц). Масс (ESI): м/z 376(М-1), т.пл 238-243°С

**Препаративный пример 12-1**

3-(1-бромнафталин-2-ил)метил-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил и 1-(1-бромнафталин-2-ил)метил-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил

Таким же образом, как в следующем далее препаративном примере 14-2, 3-(1-бромнафталин-2-ил)метил-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил (139 мг) и 1(1-бромнафталин-2-ил)метил-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил (96 мг) получают соответственно в виде бледно-коричневых кристаллов и бледно-коричневого аморфного вещества из 2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрила (200 мг).

3-(1-бромнафталин-2-ил)метил-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,58(3Н,с); 5,85(2Н,с); 6,70(1Н, д, J=8Гц); 7,58(1Н, уш.т, J=8Гц); 7,62-7,71(3Н,м); 7,81(1Н, уш.д., J=8Гц); 8,10(1Н, д, J=8Гц); 8,39(1Н, уш.д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 377(М+1) т.п. 215-218°С

1-(1-бромнафталин-2-ил)метил-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил:



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,70(3H,с); 5,69(2H,с); 6,56(1H, д, J=8Гц); 7,49-7,74(5H, м); 7,82(1H, д, J=8Гц); 8,37(1H, д, J=8Гц)

Масс(ESI):м/z 377(M+1)

**Препаративный пример 12-2**

3-(1-бромнафталин-2-ил)метил-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 10-2, целевое соединение (235 мг) получают из 3-(1-бромнафталин-2-ил)метил-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрила (138 мг) в виде бледно-желтых кристаллов

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,40(3H, с); 5,80 (2H, с); 6,51(1H, д, J=8Гц); 7,61 (1H, уш.т, J=8Гц); 7,75 (1H, уш.т, J=8Гц); 7,84 (1H, д, J=8Гц); 8,30(1H, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 394(M-1) т.пл. >250°C

**Препаративный пример 13-1**

2-метил-3-(4-фенилбензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил и 2-метил-1-(4-фенилбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил

Таким же образом, как в следующем далее препаративном примере 14-2, 2-метил-3-(4-фенилбензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил (140 мг) и 2-метил-1-(4-фенилбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил (113 мг) соответственно получают в виде бледно-коричневых кристаллов и бледно-желтого аморфного вещества из 2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрила (200 мг).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

2-метил-3-(4-фенилбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,65(3Н,с); 5,52(2Н,с); 7,22-7,59(9Н,м); 7,65(1Н, д, J=8Гц); 8,05(1Н, д, J=8Гц);

Масс(ESI):м/z 325(М+1) т.пл 225-226°С

2-метил-1-(4-фенилбензил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,72(3Н, уш с); 5,41(2Н, с); 7,10(2Н, д, J=8Гц); 7,32-7,68(9Н, м)

Масс(ESI):м/z 325(М+1)

**Препаративный пример 13-2**

2-метил-3-(4-фенилбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, целевое соединение (133 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 2-метил-3-(4-фенилбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрила (135 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,58(3Н, с); 5,61 (2Н, с); 7,30(2Н, д, J=8Гц); 7,35 (1Н, д, J=8Гц); 7,40-7,49 (2Н, м); 7,59-7,68(4Н, м); 8,00(1Н, д, J=8Гц); 8,10 (1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 342(М-1) т.п >250°С

**Препаративный пример 14-1**

4-бром-2-хлор-1-метансульфонилоксиметилбензол

К раствору 4-бром-2-хлорбензилового спирта (3,56 г) и безводного триэтиламина (3 мл) в безводном дихлорметане (36 мл) по каплям добавляют метансульфонилхлорид (1,4 мл) в ат-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

мосфере азота и при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа, промывают водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Фильтрат концентрируют, получая целевое соединение (4,77 г) в виде светло-коричневого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 3,03(3H, с); 5,29(2H, с); 7,37(1H, д, J=8Гц); 7,47(1H, дд, J=8,1Гц); 7,60(1H, д, J=1Гц).

Масс(ESI):м/z 298 (М-1)

**Препаративный пример 14-2**

3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил и 1-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил

К суспензии 2-метилимидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрила (200 мг) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляют гидрид натрия (70% в минеральном масле, 55 мг) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют 4-бром-2-хлорбензилметансульфонат (450 мг), и смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду, и продукт трижды экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют и промывают последовательно водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривают. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат=5/1), получая два изомера, 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пири-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

дин-5-карбонитрил (Rf 0,4; 233 мг) и 1-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил (Rf 0,1;163 мг) в виде белого порошка и бледно-желтого порошка.

3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,58(3Н,с); 5,52(2Н, с); 6,55(1Н, д, J=8Гц); 7,27(1Н, дд J=8 и 2Гц); 7,61(1Н, д, J=2Гц); 7,64(1Н, д, J=8 Гц); 8,06 (1Н, д, J=8Гц);

Масс(ESI):м/е 359, 361$(M-H)^-$

1-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,67(3Н, с); 5,39(2Н, с); 6,39(1Н, д, J=8Гц); 7,31(1Н, дд, J=8 и 2Гц); 7,53 (2Н, с); 7,65 (1Н, д, J=2Гц);

Масс(ESI): м/е 359, 361 $(M-H)^-$

**Препаративный пример 14-3**

3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

К 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрилу (226 мг) добавляют 6N хлористоводородную кислоту (2,5 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждают льдом и pH доводят до 5 1N водным раствором гидроксида натрия. Осадок собирают фильтрованием. Затем его сушат при пониженном давлении, получая целевое соединение (226 мг) в виде белого порошка.



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,51(3H, с); 5,58 (2H, с); 6,52(1H, д, J=8Гц); 7,43 (1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,85 (1H, д, J=2Гц); 8,00(1H, д, J=8Гц); 8,12(1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/е 378, 380$(M-H)^-$

**Препаративный пример 15-1**

5-бром-3-(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин и 5-бром-1-(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, 5-бром-3-(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (2,30 г) и 5-бром-1-(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин (1,32 г) получают в виде белых порошков из 5-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (2,12 г).

5-бром-3-(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,51(3H,с); 5,49(2H,с); 6,48(1H, д, J=8Гц); 7,16(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,43(1H, д, J=8Гц); 7,65(1H, д, J=2Гц); 7,89(1H, д, J=8Гц);

Масс(ESI):м/е 414, 416, 418(1:2:1, $M+H)^+$

5-бром-1-(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,62(3H,с); 5,34(2H,с); 6,37(1H,д,J=8Гц); 7,19(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,29(1H, с); 7,68(1H, д, J=2Гц).

Масс(ESI):м/е 414, 416, 418(1:2:1, $M+H)^+$

Препаративный пример 15-2



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрил

Таким же образом как в препаративном примере 8-4, целевое соединение (268 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из 5-бром-3-(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (2,07 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,59(3Н,с); 5,04(2Н,с); 6,51(1Н,д, J=8Гц); 7,17(1Н, дд, J=8 и 2Гц); 7,66(1Н,д, J=8Гц); 7,68(1Н, д, J=2Гц); 8,10(1Н, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 361, 363$(M+H)^+$

**Препаративный пример 15-3**

3-(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 14-3, целевое соединение (214 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из 3-(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбонитрила (253 мг)

$^1$Н-ЯМР($DMSO-d_6$):2,54(3Н, с); 5,56 (2Н, с); 6,55(1Н, д, J=8Гц); 7,34 (1Н, дд, J=8 и 2Гц); 7,90 (1Н, д, J=2Гц); 8,04 (1Н, д, J=8Гц); 8,18 (1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/е 378, 380$(M-H)^-$

**Препаративный пример 16-1**

Метил 2-метилиндолизин-6-карбоксилат

Метил 6-метил-3-пиридинкарбоксилат (9,83 г) и бромацетон (11,8 г) перемешивают в ацетоне (98 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 20 часов.



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Растворитель выпаривают при пониженном давлении, и остаток растворяют в метаноле (98 мл). Добавляют гидрокарбонат натрия (16,4 г), и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, добавляют воду, и осадок собирают фильтрованием. Осадок кристаллизуют из гексана-этилацетата, получая целевое соединение (5,94 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,31(3H,с); 3,89(3H,с); 6,29(1H,с); 7,06-7,29(3H, м); 8,63(1H,с).

Масс(ESI):м/е 190 $(M+H)^+$

**Препаративный пример 16-2**

Метил 3-(2,4-дихлорбензоил)-2-метилиндолизин-6-карбоксилат

К суспензии безводного хлорида алюминия (3,18 г) в дихлорметане (19 мл) добавляют 2,4-дихлорбензоилхлорид (2,93 г) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают в течение 10 минут. К этому раствору добавляют метил 2-метилиндолизин-6-карбоксилат (1,89 г), и смесь перемешивают в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь медленно выливают в ледяную воду, и полученный в результате продукт экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают последовательно водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гек-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

сан/этилацетат=5/1), получая целевое соединение (2,39 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,85(3H,с); 3,95(3H,с); 6,39(1H,с); 7,25(1H, с); 7,29(1H, д, J=8Гц); 7,37(1H, д, J=8 Гц); 7,41-7,52 (2H, м); 7,76 (1H, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 362$(M-H)^-$

**Препаративный пример 16-3**

Метил 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилиндолизин-6-карбоксилат

К раствору метил 3-(2,4-дихлорбензоил)-2-метилиндолизин-6-карбоксилата (2,34 г) в тетрагидрофуране (47 мл) по каплям добавляют боран-диметилсульфидный комплекс (10,0 М, 6,5 мл) при охлаждении льдом. Смесь перемешивают в течение 4 часов при комнатной температуре. К той реакционной смеси осторожно по каплям добавляют 1N хлористоводородную кислоту (6,5 мл) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, полученный в результате продукт трижды экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, промывают насыщенным солевым раствором и сушат над сульфатом магния. Растворитель выпаривают, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=5/1), получая целевое соединение (490,4 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,27(3H,с); 3,83(3H,с); 4,28(2H,с); 6,42(1H, д, J=8Гц); 7,01(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,13(1H, д,



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

J=8Гц); 7,24(1H, с); 7,30(1H, д, J=8Гц); 7,44 (1H, д, J=2Гц); 8,29 (1H, с).

Масс(ESI):м/е 348$(M+H)^+$

**Препаративный пример 16-4**

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилиндолизин-6-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (487 мг) получают в виде желтого порошка из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилиндолизин-6-карбоксилата (460 мг)

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,24(3H, с); 4,38 (2H, с); 6,46(1H, с); 6,58 (1H, д, J=8Гц); 7,03 (1H, д, J=8Гц); 7,27 (1H, дд, J=8 и 3Гц); 7,40 (1H, д, J=8Гц); 7,67 (1H, д, J=3Гц) 8,33 (1H, с).

**Препаративный пример 17-1**

Этил 3-(2,4-дихлорбензил)-2-этил-7-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, целевое соединение (210 мг) получают из 2-этил-7-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (300 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,36(3H, т, J=7Гц); 1,42(3H, т, J=7Гц); 2,73(3H, с); 2,79(2H, кв, J=7Гц); 4,45(2H, кв, J=7Гц); 5,61 (2H, с); 6,55(1H, д, J=8 Гц); 7,07(1H, дд, J=8, 1Гц); 7,45(1H, д, J=1Гц); 7,95(1H, с).

Масс(ESI):м/е 394(M+1) т.п. 143-144°C

**Препаративный пример 17-2**

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(2,4-дихлорбензил)-2-этил-7-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (181 мг) получают из этил 3-(2,4-дихлорбензил)-2-этил-7-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (200 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,40(3Н, т, J=7Гц); 2,76(3Н, с); 2,87(2Н, кв, J=7Гц); 5,53(2Н, с); 6,49(1Н, д, J=8Гц); 7,11(1Н, уш д, J=8Гц); 7,49 (1Н, уш с); 8,05(1Н, с).

Масс(ESI):м/е 362(М-1), т.п. 214-216°С

**Препаративный пример 18-1**

Этил 2-этил-7-метил-3-(4-фенилбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, целевое соединение (294 мг) получают из этил 2-этил-7-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (292 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,36(3Н, т, J=7Гц); 1,45(3Н, т, J=7Гц); 2,73(3Н, с); 2,78(2Н, кв, J=7Гц); 4,48(2Н, кв, J=7Гц) 5,61(2Н, с); 7,19-7,29(2Н, м); 7,30-7,45(3Н, м); 7,49-7,57(4Н, м); 7,95(1Н, с);

Масс(ESI):м/е 400(М+1), т.пл. 153-154°С

**Препаративный пример 18-2**

2-этил-7-метил-3-(4-фенилбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (249 мг) получают из этил 2-этил-7-метил-3-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(4-фенилбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (287 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$):1,28(3Н,т,J=7Гц); 2,63 (3Н, с); 2,90(2Н, кв, J=7Гц); 5,61 (2Н, с); 7,24 (2Н, д, J=8Гц); 7,30-7,48 (3Н, м); 7,59-7,68 (4Н, м); 7,78 (1Н, с);

Масс (ESI): м/е 370(М-1), т.пл. 171-174°С

**Препаративный пример 19-1**

Метил-3-(4-бром-2-хлорбензоил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 1-1, целевое соединение (297 мг) получают в виде бледно-зеленых кристаллов из метил 2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (191 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,43(3Н,с); 3,92(3Н,с); 7,38(1Н,д, J=8Гц);7,56 (1Н, д, J=8Гц); 7,65(1Н, с); 7,80(1Н, д, J=8Гц); 8,00 (1Н, д, J=8 Гц); 8,49(1Н, с).

**Препаративный пример 19-2**

Метил-3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 1-2, целевое соединение (271 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(4-бром-2-хлорбензоил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (280 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,47(3Н,с); 3,90(3Н,с); 4,20(2Н,с); 6,55(1Н, д, J=8Гц); 7,14(1Н, дд, J=2,8Гц); 7,58(1Н, д,

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

J=3Гц); 7,83 (1H, д, J=8Гц); 7,93(1H, д, J=8Гц), 8,13(1H, с).

**Препаративный пример 19-3**

3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (237 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (255 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,52(3H, с); 4,22 (2H, с); 6,72(1H, д, J=8Гц); 7,39 (1H, дд, J=2,8Гц);7,77 (1H, с); 7,82(1H, д, J=8Гц); 8,01 (1H, с); 8,03(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 20-1**

Метил 3-(2,4-дихлор-5-фторбензоил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 16-2, целевое соединение (341 мг) получают в виде бледно-зеленых кристаллов из метил 2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилметилата (200 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,47(3H, с); 3,92(3H, с); 7,32(1H, д, J=8Гц); 7,56(1H, д, J=4Гц); 7,82(1H, д, J=8Гц); 8,03(1H, д, J=8Гц); 8,51 (1H, с).

**Препаративный пример 20-2**

Метил 3-(2,4-дихлор-5-фторбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 1-2, целевое соединение (307 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(2,4-дихлор-5-фторбензоил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (318 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,48(3H, с); 3,91(3H, с); 4,19(2H, с); 6,43(1H, д, J=8Гц); 7,50(1H, дд, J=2,7Гц); 7,84(1H, д, J=8Гц); 7,96(1H, дд, J=2,8Гц); 8,10(1H, с).

**Препаративный пример 20-3**

3-(2,4-дихлор-5-фторбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (241 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(2,4-дихлор-5-фторбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (290 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,52(3H, с); 4,27 (2H, с); 6,78(1H, д, J=9Гц); 7,84 (1H, д, J=8Гц); 7,89 (1H, д, J=7Гц); 8,03 (1H, д, J=7Гц); 8,04 (1H, с).

**Препаративный пример 21-1**

Метил 3-((3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)карбонил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 16-2, целевое соединение (389 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (200 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,56(3H,с); 3,87(3H,с); 7,48-7,63(2H,м); 7,82-8,05(4H, м); 8,37(1H,с).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 21-2**

Метил 3-((3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)гидроксиметил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат

Таким же образом, как в следующем далее препаративном примере 35-5, целевое соединение (297 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-((3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)карбонил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (380 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,70(3H,с); 3,91(3H,с); 6,72(1H,с); 7,32-7,43(2H, м); 7,72-7,77(3H, м), 7,90(1H, д, J=8Гц); 8,84(1H, с).

**Препаративный пример 21-3**

Метил 3-((3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)метил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат

Таким же образом, как в следующем далее препаративном примере 35-6, целевое соединение (266 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-((3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)гидроксиметил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (280 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,61(3H,с); 3,92(3H,с); 2,47(2H,с); 7,30(1H, д, J=8Гц); 7,41(1H, т, J=8Гц); 7,60(1H, д, J=7Гц); 7,78-7,82(2H, м); 7,94(1H, дд, J=2,8Гц); 8,41(1H, с).

**Препаративный пример 21-4**

3-((3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)метил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (243 мг) получают в виде белых кристаллов



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

из метил 3-((3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)метил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (250 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,64(3H, с); 4,57 (2H, с); 7,39(1H, т, J=8Гц); 7,49 (1H, т, J=8Гц); 7,76 (1H, д, J=7Гц); 7,84 (1H, д, J=7Гц); 7,87 (1H, д, J=7Гц); 8,02(1H, д, J=8Гц);8,30(1H, с).

**Препаративный пример 22-1**

Метил 3-(1-бромнафталин-2-ил)карбонил-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 16-2, целевое соединение (358 мг) получают в виде бледно-зеленых кристаллов из метил 2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (200 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,30(3H, с); 3,38(3H,с); 7,48(1H, д, J=8Гц); 7,62-7,72(2H, м); 7,80(1H, д, J=8Гц); 7,90-8,03(3H, м); 8,38(1H, д, J=8Гц); 8,73(1H, с).

**Препаративный пример 22-2**

Метил 3-(1-бромнафталин-2-ил)метил-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 1-2, целевое соединение (331 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(1-бромнафто-2-ил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (342 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,49(3H,с); 3,85(3H, с); 4,52(2H,с); 6,84(1H,д, J=8Гц); 7,48(1H, т, J=8Гц); 7,55-7,63 (2H, м);

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7,74(1H, д, J=8Гц); 7,83(1H, д, J=8Гц); 7,93(1H, д, J=8Гц); 8,23(1H, с); 8,39(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 22-3**

3-(1-бромнафталин-2-ил)метил-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (284 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(1-бромнафталин-2-ил)метил-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (315 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,57(3H, с); 4,53 (2H, с); 6,94(1H, д, J=8Гц); 7,57(1H, т, J=7Гц); 7,70 (1H, т, J=7Гц); 7,78 (1H, д, J=8Гц); 7,83 (1H, д, J=8Гц); 7,90(1H, д, J=8Гц); 8,03(1H, д, J=8Гц); 8,08(1H, с); 8,30(1H, д, J=8Гц);

**Препаративный пример 23-1**

4,5-дибром-2-метил-1-(2-триметилсилил)этоксиметил)имидазол

4,5-дибром-2-метилимидазол (4,91 г) растворяют в N,N-диметилформамиде (50 мл) и постепенно добавляют 60% гидрид натрия (901 мг) при охлаждении льдом. Смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре, и постепенно по каплям добавляют 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (3,75 г) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, и к остатку добавляют этилацетат. Остаток промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и затем солевым раствором. Органический слой сушат над без-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

водным сульфатом магния и выпаривают при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=3/1), получая целевое соединение (7,6 г) в виде бесцветного масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,00(9H,с); 0,92(2H, т, J=8Гц); 2,47(3H, с); 3,55 (2H, т, J=8Гц); 5,24(2H, с);

**Препаративный пример 23-2**

4-бром-2-метил-1-(2-(триметилсилил)этоксиметил)имидазол-5-карбоксальдегид

4,5-дибром-2-метил-1-(2-триметилсилил)этоксиметил)имидазол (29,2 г) растворяют в тетрагидрофуране (250 мл) и по каплям добавляют 1,63 N раствор н-бутиллития/гексана (58,1 мл) в течение 20 минут при температуре -55 - 60°C. Смесь перемешивают при -60°C в течение 30 минут, и по каплям добавляют N,N-диметилформамид при -55°C-60°C, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют насыщенный солевой раствор, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=3/1), получая целевое соединение (18,5 г) в виде бледно-желтого масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,00(9H,с); 0,91(2H, т, J=8Гц); 2,52(3H, с); 3,58(2H, т, J=8Гц); 5,70(2H, с); 9,71(1H, с).

**Препаративный пример 23-3**

Этил 2-метил-1-(2-(триметилсилил)этоксиметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

2,68 М этилацетат натрия растворяют в этаноле (50 мл) и добавляют раствор (25 мл) этилтиогликолята в этаноле. Туда же добавляют раствор (150 мл) 4-бром-2-метил-1-(2-(триметилсилил)этоксиметил)имидазол-5-карбоксальдегида (3,16 г) в этаноле, и смесь перемешивают при 80° С в течение 2 часов. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, и добавляют воду. Смесь дважды экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=9/1). К очищенному продукту добавляют гексан, и кристаллы собирают фильтрацией, получая целевое соединение (765 мг) в виде бледно-коричневых кристаллов.

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,00(9Н,с); 0,94(2Н, т, J=8Гц); 1,43(3Н т, 8Гц); 2,15(3Н, с); 3,56(2Н, т, J=8Гц); 4,40(2Н, кв, 8Гц); 5,42(2Н, с); 7,64(1Н,с)

**Препаративный пример 23-4**

Этил 2-метилтиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат

Этил 2-метил-1-(2-(триметилсилил)этоксиметил)-1Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (745 мг) растворяют в этаноле (10 мл), и добавляют 6N хлористоводородную кислоту (10 мл), с последующим кипячением с обратным холодильником при нагревании в течение 1 часа. Добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом, пока раствор не станет слабо щелочным, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и солевым раство-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ром, и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, получая целевое соединение (370 мг) в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,39(3H,т,7Гц); 2,56(3H,с); 4,36(2H,кв, 7Гц); 7,62 (1H, с).

**Препаративный пример 23-5**

Этил 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат и этил 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, этил 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (340 мг) и этил 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (168 мг) получают в виде белых кристаллов из 2-метилтиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилата (350 мг). Структура обоих соединений определена по методу ядерного эффекта Оверхаузера (NOE).

Этил 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,36(3H, т, 7Гц); 2,54(3H, с); 4,32(2H, кв, 8Гц); 5,29(2H, с); 6,62(1H, д, 8Гц); 7,17(1H, дд, 2,8Гц); 7,38(1H, с); 7,47(1H, д, 2Гц).

Этил 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,36(3H, т, 8Гц); 2,60(3H, с); 4,32(2H, кв, 8Гц); 5,23(2H, с); 6,97(1H, д, 8Гц); 7,29 (1H, дд, 2,8Гц); 7,47 (1H, д, 2Гц); 7,80(1H, д, 2Гц).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 23-6**

1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (151 мг) получают в виде белых кристаллов из этил 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилата (170 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,48(3Н, с); 5,48 (2Н, с); 6,97(1Н, д, 8Гц); 7,44 (1Н, дд, 2,8Гц); 7,50 (1Н, с); 7,73 (1Н, д, 2Гц).

**Препаративный пример 23-7**

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (112 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилата (130 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,57(3Н, с); 5,40(2Н, с); 7,50(1Н, д, 8Гц); 7,56 (1Н, дд, 2,8Гц); 7,65 (1Н, с); 7,77 (1Н, д, 2Гц).

**Препаративный пример 24-1**

Этил 6-амино-5-нитроникотинат

Таким же образом, как в препаративном примере 4-5, целевое соединение (9,2 г) получают в виде желтых кристаллов из 6-амино-5-нитроникотиновой кислоты (18,2 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,41(3Н, т, J=7Гц); 4,40(2Н, кв, J=7Гц); 8,95(1Н, д, J=2Гц); 9,01(1Н, с).

Масс(ESI):м/z 210(М-1)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 24-2**

Этил 5,6-диаминоникотинат

К суспензии этил-6-амино-5-нитро-5-никотината (500 мг) и хлорида аммония (50 мг) в воде (0,5 мл) и этаноле (4,5 мл) добавляют восстановленное железо (496 мг) при 50°С и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании. Через 3 часа добавляют восстановленное железо (200 мг), и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют через Целит и промывают хлороформом. Фильтрат промывают водой, и органический слой сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Остаток кристаллизуют из изопропилового эфира, получая целевое соединение (307 мг) в виде красно-коричневых кристаллов.

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,38(3Н, т, J=7Гц); 3,30(2Н, уш с); 4,32(2Н, кв, J=7Гц); 4,70(2Н, уш с); 7,49(1Н, д, J=1Гц); 8,37 (1Н, д, J=1Гц).

Масс(ESI):м/z 182(М+1)

**Препаративный пример 24-3**

Этил 6-амино-5-(1-аза-2-(2,4-дихлорфенил)винил)никотинат

Смесь этил 5,6-диаминоникотината (3,17 г), бензальдегида (4 г) и молекулярного сита, 4Å (15 г) в тетрагидрофуране (60 мл) кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтруют, и остаток концентрируют и кристаллизуют из этилацетата, получая целевое соединение (2,89 г) в виде желтых кристаллов.



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,38(3H,т,J=7Гц); 3,30(2H,уш с); 4,32(2H, кв, J=7Гц); 4,70(2H, уш с); 7,49 (1H, д, J=1Гц); 8,37 (1H, д, J=1Гц). Масс(ESI):м/z 182(M+1)

**Препаративный пример 24-4**

Этил 6-амино-5-(2,4-дихлорбензиламино)никотинат

К суспензии этил 6-амино-5-(1-аза-2-(2,4-дихлорфенил)винил)никотината (2,88 г) в этаноле (30 мл) добавляют боргидрид натрия (644 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивают. Через три часа к реакционной смеси добавляют воду, и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат концентрируют, и остаток кристаллизуют из этилацетата, получая целевое соединение (1,68 г) в виде желтых кристаллов. Маточный раствор концентрируют и кристаллизуют из изопропилового эфира, получая целевое соединение (594 мг) в виде желтых кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,37(3H,т, J=8Гц); 3,49(2H, уш т, J=6Гц); 4,32(2H, кв, J=7Гц); 4,40(2H, д, J=6Гц); 4,69(2H, уш. с); 7,22(1H, д, J=8Гц); 7,31 (1H,д, J=8Гц); 7,39(1H, уш. с); 7,45(1H, д, J=1Гц); 8,35(1H, д, J=8Гц). Масс(ESI):м/е 340(M+1)

**Препаративный пример 24-5**

Этил 1-(2,4-дихлорбензил-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилат

Суспензию этил-6-амино-(2,4-дихлорбензиламино)никотината (300 мг) и уксусной кислоты (132 мг) в полифосфорной кислоте (6 г) нагревают до 100°C. Через два часа реакционную смесь охлаждают и добавляют лед (5 г). Смесь нейтрализуют



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом и фильтруют. Фильтрат концентрируют, и остаток кристаллизуют из изопропилового эфира, получая целевое соединение (288 мг) в виде бледно-коричневых кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,40(3H, т, J=7Гц); 2,64(3H,с); 4,41(2H, кв, J=7Гц); 5,41(2H, с); 6,39(1H, д, J=8Гц);) 7,11( 1H, дд, J=8,2Гц); 7,50 (1H, с); 8,12 (1H, уш с); 9,20(1H, д, J=2Гц).

Масс(ESI):м/z 364(M+1)

**Препаративный пример 24-6**

1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (309 мг) получают в виде бледно-коричневых кристаллов из этил 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилата (337 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,57(3H, с); 5,68 (2H, с); 6,68(1H, д, J=8Гц); 7,34 (1H, дд, J=8,2Гц); 7,74 (1H, д, J=2Гц); 8,35 (1H, д, J=2Гц); 8,91 (1H, с).

Масс(ESI):м/z 334(M-1)

**Препаративный пример 25-1**

Этил 2-хлор-3-пиридилкарбамат

К смеси 3-амино-2-хлорпиридина (10 г) в 1N водном растворе гидроксида натрия (156 мл) и 1,4-диоксана (100 мл) по каплям добавляют этилхлоркарбонат (9 мл) при 10-20°C при ох-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

лаждении льдом. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Через два часа добавляют этилхлоркарбонат (4 мл). Через 4,5 и 6 часов добавляют этилхлоркарбонат (4 мл)и 40 мл водного раствора гидроксида натрия, соответственно. Смесь оставляют на ночь, затем к реакционной смеси добавляют воду, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Экстракт концентрируют, и остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле (силикагель 400 мл, элюент: гексан-этилацетат=5-1), получая целевое соединение (14,8 г) в виде бесцветного твердого вещества.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,34(3H, т, J=7Гц); 4,28(2H, кв, J=7Гц); 7,11(1H, уш с); 7,25(1H, дд, J=8,5Гц); 8,08(1H,д, J=5Гц); 8,50 (1H, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/z 199(M-1)

**Препаративный пример 25-2**

Этил-2-(1-пропин-1-ил)-3-пиридилкарбамат

К суспензии хлорида лития (7 г) в 1,4-диоксане (135 мл) добавляют этил-2-хлор-3-пиридилкарбамат (13,5 г), трибутил(1-пропин-1-ил)олово (22 г) и тетракис (трифенилфосфин)палладий(0) (1,56 г), и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании. Через 1,5 часа реакционную смесь охлаждают, и добавляют воду, а затем экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Экстракт концентрируют, и



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле (силикагель 400 мл, элюент: гексан-этилацетат=2-1), получая целевое соединение (10,9 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,36(3H, т J=7Гц)); 2,19(3H,с); 4,25(2H, кв, J=7Гц); 7,20(1H, дд J=8,5Гц); 7,33(1H, уш с); 8,20(1H, д, J=5Гц); 8,45 (1H, уш д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/z 205(M+1) т.пл. 90-91°C

**Препаративный пример 25-3**

2-метилпирроло[3,2-b]пиридин

К раствору этил-2-(1-пропин-1-ил)-3-пиридилакарбамата (10,9 г) в этаноле добавляют 21% раствор (50 мл) этилата натрия в этаноле, и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании. Через 1,5 часа реакционную смесь охлаждают, и добавляют воду, а затем три раза экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат концентрируют, и остаток кристаллизуют из этилацетата, получая целевое соединение (6,5 г) в виде бледно-коричневых кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,41(3H,с); 6,23(1H, с); 6,97(1H, дд, J=8,5Гц); 7,60(1H, д, J=8Гц); 8,19(1H, уш д, J=5Гц).

Масс(ESI):м/z 133(M+1)

т.пл. 193-195°C

**Препаративный пример 25-4**

3-(2,4-дихлорбензоил)-2-метилпирроло[3,2-b]пиридин

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 16-2, целевое соединение (1,23 г) получают в виде бесцветного твердого вещества из 2-метилпирроло[3,2-b]пиридина (500 мг)

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,75(3H, с); 7,07 (1H, дд, J=8,5Гц)); 7,38(1H, д, J=8Гц); 7,48 (1H, д, J=8Гц)); 7,65 (1H, с); 7,74 (1H, д, J=8Гц); 8,14 (1H, д, J=5Гц).

Масс(ESI):м/z 303(M-1)

**Препаративный пример 25-5**

3-((2,4-дихлорфенил)гидроксиметил)-2-метилпирроло[3,2-b]пиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 35-5, который будет описан позднее, целевое соединение (850 мг) получают в виде бесцветного твердого вещества из 3-(2,4-дихлорбензоил)- 2-метилпирроло[3,2-b]пиридина (1,11 г)

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,28(3H, с); 5,69(1H,д,J=5Гц); 6,30(1H, д, J=5Гц); 6,98 (1H, дд, J=8,5Гц); 7,41-7,48(2H, м); 7,58(1H, д, J=8Гц); 8,05 (1H, д, J=8Гц); 8,20 (1H, д, J=5Гц).

Масс(ESI):м/z 307(M+1), т.пл. 195-197°C

**Препаративный пример 25-6**

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилпирроло[3,2-b]пиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 35-6, который будет описан позднее, целевое соединение (580 мг) получают в виде бесцветного твердого вещества из 3-((2,4-дихлорфенил)гидроксиметил)-2-метилпирроло[3,2-b]пиридина (840 мг)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,39(3H, с); 4,18 (2H, с); 6,98(1H, дд, J=8,5Гц); 7,21-7,33(2H, м); 7,62 (1H, д, J=2Гц); 8,06 (1H, уш д, J=8Гц); 8,38(1H, д, J=5Гц).

Масс (ESI): м/z 291(M+1), т.пл. 228-229°C

**Препаративный пример 25-7**

Этил 3-(2,4-дихлорбензил)- 2-метилпирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2 целевое соединение (405 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилпирроло[3,2-b]пиридина (528 мг)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,50(3H,т,J=7Гц); 2,58(3H,с); 4,21(2H,с); 4,52(2H, кв, J=7Гц); 6,96(1H,д, J=8Гц); 7,02 (1H, дд, J=8,1Гц); 7,19(1H, дд, J=8.5Гц); 7,39(1H, д, J=1Гц); 8,32(1H, д, J=8Гц); 8,49(1H, д, J=5Гц).

Масс(ESI):м/z 363(M+1), т.пл. 92-93°C

**Препаративный пример 25-8**

Этил 3-(2,4-дихлорбензил)- 2-метилпирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата N-оксид

К раствору этил 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилпирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (400 мг) в хлороформе (6 мл) добавляют м-хлорнадбензойную кислоту (462 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергают флэш-хроматографии на силикагеле (силикагель, 40 мл, элюирование с этилацетатом и затем с этилацетатом-метанолом=10-1), и кристаллизуют из



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

эфира, получая целевое соединение (417 мг) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,50(3H, т, J=7Гц); 2,51(3H, с); 4,53(2H, кв, J=7Гц); 4,61(2H, с); 6,96(1H,д,J=8Гц); 7,01-7,11(2H, м); 7,39(1H, с); 8,00-8,09(2H, м);

Масс(ESI):м/z 379(M+1), т.пл. 126-127°C

**Препаративный пример 25-9**

Этил 3-(2,4-дихлорбензил)-5-циано-2-метилпирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат

К суспензии этил 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилпирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата N-оксида (414 мг) в безводном триэтиламине (4 мл) добавляют триметилсилилцианид (704 мг) при комнатной температуре в атмосфере азота, и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают, и добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом, промывают водой и насыщенный солевым раствором. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния. После фильтрации фильтрат концентрируют, и остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле (силикагель, 80 мл, элюируют с гексаном-этилацетатом=5-1), и кристаллизуют из изопропилового эфира, получая целевое соединение (204 мг) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,51(3H, т, J=7Гц); 2,62(3H, с); 4,21(2H, с); 4,55(2H, кв, J=7Гц); 7,05-7,15 (2H, м); 7,58(1H, д, J=8Гц); 8,31(1H, д, J=8Гц).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс(ESI):м/z 388(M+1), т.пл. 112-113°C

**Препаративный пример 25-10**

3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилпирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Раствор этил 3-(2,4-дихлорбензил)-5-циано-2-метилпирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (180 мг) в уксусной кислоте (1 мл) и концентрированной хлористоводородной кислоте (1 мл) кипятят с обратным холодильником при нагревании. Реакции дают протекать в течение ночи, и добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл), с последующим кипячением с обратным холодильником при нагревании в течение 10 часов. Реакционную смесь охлаждают и доводят pH до 7 30% водным раствором гидроксида натрия. После перемешивания в течение 2 часов кристаллы собирают фильтрацией, получая целевое соединение (135 мг) в виде желтых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,37(3H, с); 4,19 (2H, с); 7,05(1H, д, J=8Гц); 7,23(1H, дд, J=8,1Гц); 7,60 (1H, д, J=1Гц); 7,85 (2H, с).

Масс (ESI): м/z 333(M-1), т.пл. 235-236°C

**Препаративный пример 26-1**

5-бром-3-(4-хлор-2-метоксибензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин и 5-бром-1-(4-хлор-2-метоксибензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, целевые соединения 5-бром-3-(4-хлор-2-метоксибензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (200 мг) и 5-бром-1-(4-хлор-2-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

метоксибензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (138 мг) соответственно получают в виде бледно-желтых кристаллов и бледно-коричневого масла из 5-бром-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридина (305 мг).

5-бром-3-(4-хлор-2-метоксибензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,69(3Н, с); 3,86(3Н, с); 5,41(2Н, с); 6,85-6,95(3Н, м); 7,45(1Н,д,J=8Гц)); 7,92(1Н, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/z 368(М+1), т.пл. 149-150°С

5-бром-1-(4-хлор-2-метоксибензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,67(3Н,с); 3,81(3Н, с); 5,25(2Н, с); 6,68(1Н, д, J=8Гц); 6,84-6,91 (2Н, м); 7,26(1Н, д, J=8Гц); 7,38(1Н, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/z 368(М+1)

**Препаративный пример 26-2**

Метил-3-(4-хлор-2-метоксибензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5--b]пиридин-5-карбоксилат

К раствору 5-бром-3-(4-хлор-2-метоксибензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (200 мг) в безводном метаноле (1,8 мл) и безводном N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляют безводный триэтиламин (129 мг), ацетат палладия (35 мг) и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (72 мг), и смесь помещают в автоклав. После четырехкратного замещения на монооксид углерода смесь перемешивают при 85°С и 10 атм. Через 18 часов реакционную смесь охлаждают, и добавляют воду. Смесь экстрагиру-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ют этилацетатом. Органический слой промывают водой (три раза) и насыщенным солевым раствором, затем сушат над безводным сульфатом магния. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле (силикагель, 40 мл, элюент: дихлорметан-метанол=50-1) и кристаллизуют из этанола, получая целевое соединение (148 мг) в виде бледно-желтых кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,70(3H, с); 3,86(3H, с); 4,00(3H, с); 5,53(2H,с); 6,81-6,90(2H, м); 6,98(1H,уш д, J=8Гц); 8,10(1H, д, J=8Гц); 8,17 (1H,д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/z 346(M+1), т.пл. 166-168°C

**Препаративный пример 26-3**

3-(4-хлор-2-метоксибензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (105 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(4-хлор-2-метоксибензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (144 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,52(3H, с); 3,90(3H, с); 5,44(2H, с);6,62(1H, д, J=8Гц); 6,89(1H, дд, J=8,1Гц); 7,15 (1H, д, J=1Гц); 7,98 (1H, д, J=8Гц); 8,09(1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 330(M-1), т.пл. 243-246°C

**Препаративный пример 27-1**

5-бром-3-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин и 5-бром-1-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, смесь (399 мг) 5-бром-3-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина и 5-бром-1-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридина получают в виде бледно-коричневого твердого вещества из 5-бром-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридина (305 мг). Эти изомеры используют в следующей реакции без разделения.

**Препаративный пример 27-2**

Метил 3-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 26-2, метил 3-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (148 мг) получают в виде бесцветных кристаллов, и метил 1-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (87 мг) в виде коричневого порошка из смеси (390 мг) 5-бром-3-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина и 5-бром-1-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридина

Метил 3-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,41(3Н, с); 2,56(3Н, с); 4,00(3Н, с); 5,53(2Н, с); 6,44(1Н, д, J=8Гц); 7,03(1Н, уш д, J=8Гц); 7,22 (1Н, уш с); 8,12)(1Н, д, J=8Гц); 8,19(1Н, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/z 330(М+1), т.пл. 175-176°С



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 1-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,38(3Н, с); 2,65 (3Н,с); 4,01(3Н, с); 5,30(2Н, с); 6,48(1Н, д, J=8Гц); 7,05(1Н, уш д, J=8Гц); 7,26 (1Н, уш с); 7,48(1Н, д, J=8Гц); 8,06(1Н, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/z 330(М+1)

**Препаративный пример 27-3**

3-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (144 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (163 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,52(3Н, с); 2,45 (3Н, с); 2,49(3Н, с); 5,51 (2Н, с); 6,31 (1Н, д, J=8Гц); 7,10(1Н, уш д, J=8Гц); 7,37 (1Н, уш с); 8,00 (1Н, д, J=8Гц); 8,11(1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 314(М-1), т.пл. 219-212°С

**Препаративный пример 28-1**

5-бром-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин и 5-бром-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, 5-бром-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (883 мг) получают в виде бесцветных кристаллов и 5-бром-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(681 мг) в виде бледно-желтых кристаллов из 5-бром-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридина (800 мг).

5-бром-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,52(3Н, с); 5,59(2Н, с); 6,64(1Н, уш д J-8Гц); 7,30-7,47(5Н, м); 7,49-7,54 (2Н, м); 7,66(1Н,уш с); 7,85(1Н, д,J=8Гц).

Масс(ESI):м/z 414(М+1), т.пл. 150-155°С

5-бром-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,67(3Н,с); 5,44(2Н, с); 6,57(1Н, д, J=8Гц); 7,24-7,55 (8Н, м); 7,69(1Н, с).

Масс(ESI):м/z 414(М+1), т.пл. 181-185°С

**Препаративный пример 28-2**

Метил 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 26-2, целевое соединение (504 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 5-бром-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (822 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,60(3Н, с); 4,00(3Н, с); 5,73(2Н, с); 6,71(1Н, д, J=8Гц); 7,30-7,54(6Н, м); 7,67(1Н, уш с); 8,10(1Н, д, J=8Гц); 8,18(1Н, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/z 392(М+1), т.пл. 200-201°С

**Препаративный пример 28-3**

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (403 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (500 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,55(3Н, с); 5,65(2Н, с); 6,60(1Н, д, J=8Гц); 7,33-7,55(3Н, м); 7,65 (2Н, уш д, J=8Гц); 7,85 (1Н, д, J=1Гц); 8,00(1Н, д, J=8Гц); 8,11(1Н,д, J=8Гц).

Масс (ESI): m/z 376(M-1), т.пл. 238-243°С

**Препаративный пример 29-1**

5-броманисальдегид

5-бромсалицилальдегид (25г, 124 ммоль) растворяют в ацетоне (300 мл), и добавляют безводный карбонат калия (17,2 г, 124 ммоль). Смесь нагревают, и по каплям добавляют диметилсульфат (15,7 г, 124 ммоль) в течение 45 минут при осторожном кипячении с обратным холодильником. После завершения добавления по каплям смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа и охлаждают. Ацетон выпаривают при пониженном давлении. Добавляют толуол и воду к остатку, и слой толуола отделяют. Водный слой экстрагируют толуолом. Объединенный органический слой промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение (27,3 г, количественно) в виде бесцветных кристаллов.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 29-2**

(5-бром-2-метоксифенил)ацетон

Смесь 5-броманисальдегида (19,4 г, 90 ммоль), толуола (25 мл), нитроэтана (8,1 г, 108 ммоль) и бутиламина (2,0 г, 27 ммоль) энергично кипятят с обратным холодильником при нагревании, одновременно удаляя образующуюся в реакции воду с помощью дистиллированной насадки Дина-Старка. Во время кипячения с обратным холодильником отдельными порциями добавляют N-бутиламин (4,5 мл) и нитроэтан (4 мл), и реакция протекает в течение 6 часов. Затем реакционную смесь охлаждают и экстрагируют толуолом и 3N хлористоводородной кислотой. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом натрия. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая коричневое масло, содержащее 3-(2-нитропропен-1-ил)-4-метоксибромбензол. Масло растворяют в толуоле (30 мл), и добавляют водный раствор (30 мл) гексагидрата хлорида железа (III) (1,0 г). Туда же добавляют порошок железа (15,1 г, 270 ммоль), и смесь нагревают до 75°C. При энергичном перемешивании смеси в течение 2 часов по каплям добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (37,5 мл, 450 ммоль). После завершения капельного добавления смесь перемешивают в течение 1 часа при 75°C. После охлаждения нерастворимое вещество отфильтровывают, и фильтрат распределяют. Водный слой экстрагируют толуолом. Органические слои объединяют, промывают 3N хлористоводородной кислотой и сушат над безводным сульфатом натрия. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат кон-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

центрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат=4/1), получая целевое соединение (6,9 г,33%) в виде бесцветного масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д. ): 7,36(1H, дд, J=2,4 и 8,7Гц); 7,24(1H,д, J=2,4Гц)); 6,75(1H, д, J=9,0Гц); 3,78(3H, с); 3,63(2H, с);2,15 (3H, с).

**Препаративный пример 29-3**

5-бром-2-метилбензо[b]фуран

(5-бром-2-метоксифенил)ацетон (6,6 г, 28,6 ммоль) растворяют в метиленхлориде (50 мл) и охлаждают до −70°C. Туда же по каплям добавляют 1М раствор (28,6 мл, 28,6 ммоль) трибромида бора в метиленхлориде в течение 15 минут. После завершения капельного добавления смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1,5 часов. Затем реакционную смесь охлаждают льдом, и добавляют воду (50 мл). Нерастворимое вещество отфильтровывают, и фильтрат распределяют между слоями. Водный слой экстрагируют метиленхлоридом. Органические слои объединяют и сушат над безводным сульфатом натрия. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат=30/1), получая целевое соединение (3,45 г, 57%) в виде бесцветной жидкости.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$, δ м.д.): 7,58(1H, д, J=1,8Гц); 7,29(1H, дд, J=1.8 и 8,6Гц); 7,26(1H, д, J=8,3Гц); 6,31(1H, д, J=0,7Гц); 2,45(3H, с).

**Препаративный пример 29-4**

5-карбокси-2-метилбензо[b]фуран

Магний (2,34 г, 97 ммоль) суспендируют в диэтиловом эфире, и по каплям добавляют 5-бром-2-метилбензо[b]фуран (3,4 г, 16,1 ммоль) и метилйодид (6,86 г, 48,3 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) в течение примерно 50 минут таким образом, что может поддерживаться слабо кипячение с обратным холодильником. После капельного добавления смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 30 минут и охлаждают в ацетоновой бане с сухим льдом. Реакционную смесь медленно добавляют при перемешивании в диэтиловый эфир, содержащий распыленный сухой лед. К реакционной смеси добавляют 2N хлористоводородную кислоту, и смесь перемешивают. После распределения органический слой экстрагируют 2N водным раствором гидроокиси натрия (100 мл). Водный слой подкисляют концентрированной хлористоводородной кислотой, и осажденные кристаллы растворяют в диэтиловом эфире. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом натрия. Дессикант отфильтровывают и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение (1,9 г, 67%) в виде бесцветных кристаллов.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.):8,28(1H, д, J=1,5Гц); 8,01 (1H, дд, J=1,7 и 8,5Гц); 7,45(1H, д, J=8,6Гц); 6,46(1H, с); 2,48 (3H,с).

**Препаративный пример 29-5**

5-(Метоксикарбонил)- 2-метилбензо[b]фуран

5-Карбокси-2-метилбензо[b]фуран (1,9 г, 10,7 ммоль) суспендируют в метаноле (50 мл) и добавляют концентрированную серную кислоту (0,1 мл), с последующим кипячением с обратным холодильником при нагревании в течение 14 часов. После охлаждения добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Метанол выпаривают при пониженном давлении, и остаток экстрагируют метил трет-бутиловым эфиром. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом натрия. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент:гексан/этилацетат=9/1), получая целевое соединение (1,66 г, 81%) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 8,20(1H, д, J=1,4Гц); 7,93(1H, дд, J=1,5 и 8,5Гц); 7,42(1H,д,J=8,5Гц); 6,43(1H, д, J= 1Гц); 3,93 (3H, с); 2,47(3H, д, J=0,6Гц).

**Препаративный пример 29-6**

3-(2,4-дихлорбензоил)-5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]фуран

Хлорид алюминия (2,52 г, 18,9 ммоль) суспендируют в метиленхлориде (25 мл), и добавляют 2,4-дихлорбензоилхлорид



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(1,98 г, 9,5 ммоль). Затем добавляют 5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]фуран (1,5 г, 7,9 ммоль), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (дважды) и затем насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом натрия. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение (2,9 г, количественно) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$, δ м.д.): 8,28(1H, д, J=1,4Гц); 8,04(1H, дд, J=1,5 и 8,4Гц); 7,54(1H, д, J=1,8Гц); 7,49(1H,дд, J=0,6 и 8,3Гц); 7,43 (1H, дд, J=1,9 и 7,9Гц)); 7,37(1H, д, J=8,1Гц); 3,91 (3H, с); 2,43(3H, с).

**Препаративный пример 29-7**

3-((2,4-дихлорфенил)гидроксиметил)-5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]фуран

3-(2,4-дихлорбензоил)-5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]фуран (0,84 г, 2,31 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (20 мл), и добавляют раствор (1,0 М, 5 мл, 5 ммоль) боран-тетрагидрофуранового комплекса в тетрагидрофуране. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и затем при 50°С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и к остатку добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение (0,8 г) в виде бесцветного масла. В таком виде этот сырой продукт используют в следующей реакции.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 8,27(1H, с); 7,92(1H, дд, J=1,6 и 8,4Гц); 7,86(1H, д, J=9,2Гц); 7,39(1H, д, J=8,9Гц); 7,36(2H, м); 6,27(1H,д,J=2,9Гц); 3,90 (3H, с); 2,46(3H, с); 2,04(1H, уш.с).

**Препаративный пример 29-8**

3-(2,4-дихлорбензил)-5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]фуран

Трифторуксусную кислоту (50 мл) охлаждают льдом, и постепенно в течение 20 минут добавляют боргидрид натрия (873 мг, 23,1 ммоль) в атмосфере азота при 5-7°C. Туда же по каплям добавляют раствор 3-((2,4-дихлорфенил)гидроксиметил)-5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]фуран в метиленхлориде в течение 20 минут, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 45 минут. После завершения реакции реакционную смесь выливают в ледяную воду, и добавляют 25% водный раствор гидроксида натрия для получения щелочного раствора. Раствор экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Кристаллический остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле,

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

получая целевое соединение (0,58 г, 72% в два этапа) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$, δ м.д.): 7,98(1H, д, J=1,5Гц); 7,95(1H, дд, J=1,8 и 8,7Гц); 7,43(1H,д,J=8,2Гц); 7,42(1H, д, J=2,2Гц); 7,10(1H,дд, J=2,2 и 8,3Гц); 6,96 (1H, д, J=8,3Гц); 4,03(2H, с); 3,89(3H, с); 2,40 (3H, с).

**Препаративный пример 29-9**

5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фуран

Смесь 3-(2,4-дихлорбензоил)-5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]фурана (0,57 г, 1,6 ммоль), метанола (6 мл), тетрагидрофурана (6 мл) и 2М водного раствора гидроксида натрия (8,5 мл) кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 40 минут. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и к остатку добавляют воду. Смесь подкисляют 3N хлористоводородной кислотой, и осажденное твердое вещество экстрагируют горячим этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение (0,54 г, количественно) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.):12,70(1H, уш. с); 7,88 (1H, д, J=1,6 Гц); 7,81(1H, дд, J=1,8 и 8,7Гц); 7,62(1H, д, J=2,1Гц); 7,55 (1H, д, J=8,8Гц); 7,34 (1H, дд, J=2,1 и 8,3Гц); 7,25(1H, д, J=8,3Гц); 4,09(2H, с); 2,44(3H, с).

**Препаративный пример 30-1**

Этил 5-метилсалицилат



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

К раствору 5-метилсалициловой кислоты (9,90 г) в этаноле (100 мл) добавляют концентрированную серную кислоту (1,0 г), и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 21 часа. Реакционную смесь концентрируют, получая масло, в основном содержащее целевое соединение.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,40(3H, т, J=7,1Гц); 2,26(3H, с);4,38 (2H, кв, J=7,1Гц); 6,86(1H,д,J=8,5Гц); 7,23(1H,дд, J=8,4 и 2,3Гц); 7,61 (1H, д, J=1,8Гц); 10,66(1H, с).

**Препаративный пример 30-2**

Этил 2-ацетокси-5-метилбензоат

К этому маслу добавляют уксусную кислоту (40 мл) и уксусный ангидрид (40 мл), и смесь нагревают при 100°C в течение 20 минут. После концентрации добавляют эфир, и смесь промывают водой и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушат над безводным сульфатом магния. Концентрирование остатка дает целевое соединение (9,66 г) в виде желтого масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,37(3H, т, J=7,2Гц); 2,33 (3H,с); 2,38(3H, с); 4,33(2H, кв, J=7,4Гц);6,98(1H, д, J=8,2Гц); 7,34(1H, д, J=8,6Гц); 7,82(3H, с).

**Препаративный пример 30-3**

Этил 3-ацетил-5-метилсалицилат

Хлорид алюминия (8,80 г) добавляют к раствору этил 2-ацетокси-5-метилбензоата (8,50 г) в 1,2-дихлорметане (25 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют лед, и смесь

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (2,28 г) в виде белого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,43(3H, т, J=7,2Гц); 2,32 (3H, с); 2,69(3H,с); 3,92(2H, кв, J=7,2Гц); 7,79(1H,с); 7,86(1H,д, J=2,3Гц); 12,08(1H, с).

**Препаративный пример 30-4**

2-(2,4-Дихлорбензоил)-7-(этоксикарбонил)-3,5-диметил-бензо[b]фуран

Этил 3-ацетил-5-метилсалицилат (2,40 г), 2,2',4'-трихлорацетофенон (2,10 г), йодид калия (1,50 г) и карбонат калия (2,76 г) перемешивают в ацетоне (70 мл) при комнатной температуре в течение 7 часов. Ацетон (примерно 50 мл) выпаривают из реакционной смеси. Добавляют воду (20 мл), и осажденное твердое вещество собирают фильтрацией. Твердое вещество промывают диизопропиловым эфиром и сушат, получая целевое соединение (0,80 г) в виде белого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,20(3H, т, J=7,2Гц); 2,52(3H, с); 2,65 (3H,с); 4,32(2H, кв, J=7,2Гц); 7,39(1H, д, J=8,4Гц); 7,50(1H, с); 7,53(1H, д, J=8,3Гц); 7,67 (1H, с); 7,99(1H, с).

**Препаративный пример 30-5**

7-карбокси-2-(2,4-дихлорбензил)-3,5-диметилбензо[b]фуран

2-(2,4-Дихлорбензоил)-7-(этоксикарбонил)-3,5-диметил-бензо[b]фуран (0,78 г) и гидразинмоногидрат (0,70 г) переме-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

шивают в этиленгликоле (6,5 мл) при 140°C в течение 2 часов. После охлаждения добавляют гидроксид калия (0,75 г), и смесь перемешивают при 150°C в течение 4 часов. После охлаждения добавляют лед и концентрированную хлористоводородную кислоту, и осадок собирают фильтрацией. Осадок промывают водой и диизопропиловым эфиром и сушат, получая целевое соединение (0,66 г) в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.):2,16(3H, с); 2,42 (3H, с); 4,23(2H, с); 7,27(1H, д, J=8,3 Гц); 7,38(1H, дд, J=8,3 и 2,1Гц); 7,57 (2H, 2с); 7,63(1H, д, J=2,1Гц).

**Препаративный пример 31-1**

5-(Метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]фуран

Метил 4-гидроксибензоат (25,51 г), 2,3-дихлорпропен (22,33 г) и карбонат калия (27,65 г) нагревают в 2-бутаноне (150 мл) при 70°C в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрируют, и добавляют воду с последующей экстракцией толуолом. Экстракт промывают насыщенным солевым раствором и концентрируют. К концентрату (34,5 г) добавляют диэтиланилин (100 мл), и смесь перемешивают при 200°C в течение 89 часов. После охлаждения добавляют толуол и концентрированную хлористоводородную кислоту, и слой толуола промывают насыщенным солевым раствором и сушат над сульфатом натрия. После концентрации к остатку (34,5 г) добавляют муравьиную кислоту (80 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 25 часов. После концентрирования добавляют этилацетат и воду. Отделенный слой толуола промывают насыщенным водным рас-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

твором гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (3,30 г)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 2,47(3H, с); 3,93(3H, с); 6,44(1H, с); 7,41(1H, д, J=8,8Гц); 7,94(1H, дд, J=8,6 и 1,7Гц); 8,20(1H,д,J=1,6Гц).

**Препаративный пример 31-2**

5-(Метоксикарбонил)-2-метил-3-(4-фенилбензоил)бензо[b]фуран

Хлорид алюминия (0,80 г) перемешивают в метиленхлориде (10 мл) при комнатной температуре. Туда же добавляют 4-фенилбензоилхлорид (0,67 г) и затем раствор 5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]фурана (0,67 г) в метиленхлориде (5 мл), и смесь перемешивают в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляют лед, и смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (дважды) и насыщенным солевым раствором (один раз), сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая целевое соединение (1,36 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 2,58 (3H, с); 3,88(3H, с); 7,39-8,28(12H, м).

**Препаративный пример 31-3**

5-(Метоксикарбонил)-2-метил-3-(4-фенилбензил)бензо[b]фуран

Во время перемешивания 1М раствора борантетрагидрофурана (8 мл) при комнатной температуре к нему в течение 20 ми-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

нут по каплям добавляют раствор 5-(метоксикарбонил)-2-метил-3-(4-фенилбензоил)бензо[b]фурана (1,36 г) в тетрагидрофуране (20 мл) с последующим перемешиванием при 50°C в течение 50 минут. После охлаждения добавляют этилацетат и 10% водный раствор хлорида аммония, и отделенный органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют.

В отдельной емкости боргидрид натрия (1,51 г) добавляют к трифторуксусной кислоте (50 мл) в течение 10 минут при охлаждении в бане с ледяной водой. Затем по каплям в течение 40 минут добавляют раствор остатка (1,51 г) после вышеупомянутого концентрирования в метиленхлориде (20 мл). После капельного добавления баню убирают, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут. К реакционной смеси добавляют этилацетат и 10% водный раствор гидроксида натрия, и отделенный слой этилацетата промывают 10% водным раствором гидроксида натрия для подщелачивания раствора. Раствор сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая целевое соединение (1,31 г)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$, δ м.д.): 2,46(3H,с); 3,89(3H,с); 4,04(2H, с); 7,22-7,58(10H, м); 7,94(1H,д, J=8,6Гц); 8,09(1H,с).

**Препаративный пример 31-4**

5-Карбокси-2-метил-3-(4-фенилбензил)бензо[b]фуран

5-(Метоксикарбонил)-2-метил-3-(4-фенилбензил)бензо[b]фуран (1,31 г) кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа в смешанном растворителе из 10% водного раствора (10 мл) гидроксида натрия, метанола (10 мл) и тетрагидрофурана



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(10 мл). Реакционную смесь концентрируют, и добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту для подкисления раствора. Осажденное твердое вещество собирают фильтрацией, промывают водой и диизопропиловым эфиром, получая целевое соединение (0,68 г).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 2,52 (3Н, с); 4,07(2Н, с); 7,29-7,36(3Н, м); 7,42(2Н, т, J=7,8Гц); 7,53-7,63(5Н,м); 7,81(1Н, д, J=8,6Гц); 7,99 (1Н, с).

**Препаративный пример 32-1**

2-Ацетил-5-бромбензо[b]фуран

5-Бромсалицилальдегид (10,05 г), бромацетон (8,0 г) и карбонат калия (13,80 г) кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа в 2-бутаноне (100 мл). 2-Бутанон (примерно 50 мл) выпаривают, и добавляют лед. Осадок собирают фильтрацией и промывают водой и гексаном, получая целевое соединение (10,50 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 2,62(3Н,с); 7,44(1Н, с); 7,47(1Н, д,J=8,9Гц); 7,57(1Н, дд, J=8,9 и 2,0Гц); 7,86(1Н,д,J=2,0Гц).

**Препаративный пример 32-2**

5-Бром-2-этилбензо[b]фуран

2-Ацетил-5-бромбензо[b]фуран (10,00 г) и гидразинмоногидрат (800 г) перемешивают в этиленгликоле (60 мл) при 150°С в течение 2 часов. После охлаждения добавляют гидроксид калия (9,00 г), и смесь перемешивают при 150°С в течение 2 часов. После охлаждения добавляют толуол (200 мл) и воду (100 мл), и отделенный слой толуола промывают 10% вод-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ным раствором (100 мл ) хлорида аммония, сушат над сульфатом магния и концентрируют, получая целевое соединение (8,30 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,33(3H, т, J=7,5Гц); 2,79(2H, кв. J=7,5Гц); 6,32(1H,с); 7,24-7,31(2H, м); 7,59(1H, д, J=1,8Гц)

**Препаративный пример 32-3**

5-Карбокси-2-этилбензо[b]фуран

Магний (1,50 г) перемешивают в эфире (30 мл) при комнатной температуре. Туда же по каплям добавляют раствор 5-бром-2-этилбензо[b]фурана (8,30 г) и метилйодид (0,55 г) в эфире (30 мл) в течение 30 минут. Затем смесь кипятят с обратным холодильником в течение 50 минут и охлаждают в бане с ледяной водой. В отдельной емкости распыленный сухой лед перемешивают в эфире и вносят реагент Гриньярда, полученный ранее, в течение примерно 5 минут. К реакционной смеси добавляют 2N хлористоводородную кислоту, и слой эфира отделяют. Раствор подщелачивают 5% водным раствором гидроксида натрия, и отделенный водный слой подкисляют 2N хлористоводородной кислотой. После экстракции эфиром экстракт сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая целевое соединение (2,48 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 1,26(3H, т, J=7,6Гц); 2,80(2H, кв. J=7,5Гц); 6,69(1H, с); 7,56(1H,дд, J=8,6Гц); 7,83(1H, дд, J=8,6 и 1,8Гц); 8,16 (1H, д, J=1,7Гц); 12,73(1H,с)

**Препаративный пример 32-4**

2-Этил-5-(метоксикарбонил)бензо[b]фуран



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

5-Карбокси-2-этилбензо[b]фуран (2,48 г) и концентрированную серную кислоту (0,30 г) перемешивают при нагревании в метаноле (50 мл) при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрируют, и добавляют хлороформ. Смесь промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Слой хлороформа отделяют, сушат над сульфатом магния и концентрируют, получая целевое соединение (2,40 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,35(3H, т, J=7,6Гц); 2,82(2H, кв., J=7,6Гц); 3,93(3H, с); 6.44(1H, с); 7,42(1H,дд, J=8,8Гц); 7,94(1H, дд, J=8,6 и 1,8Гц); 8,22(1H, д, J=1,6Гц).

**Препаративный пример 32-5**

3-(2,4-Дихлорбензоил)-2-этил-5-(метоксикарбонил)бензо[b]фуран

Таким же образом, как в препаративном примере 31-2, целевое соединение (2,28 г) получают из 2-этил-5-(метоксикарбонил)бензо[b]фурана (2,40 г), хлорида алюминия (3,33 г) и 2,4-дихлорбензоилхлорида (2,80 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,30(3H, т, J=7,6Гц); 2,79(2H, кв, J=7,5Гц); 3,91(3H,с); 7,38(1H,д,J=8,2Гц); 7,42(1H, дд, J=8,1 и 1,9Гц); 7,50 (1H, д, J=8,8Гц); 7,54(1H, д, J=1,8 Гц); 8,05(1H,дд, J=8,6 и 1,8Гц); 8,18(1H, д, J=1,8Гц).

**Препаративный пример 32-6**

3-(2,4-Дихлорбензил)-2-этил-5-(метоксикарбонил)бензо[b]фуран

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 31-3, целевое соединение (2,20 г) получают из 3-(2,4-дихлорбензоил)-2-этил-5-(метоксикарбонил)бензо[b]фурана (2,28 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$, δ м.д.): 1,28(3H, т, J=7,6Гц); 2,76(2H, кв, J=7,6Гц); 3,90(3H,с); 4,04(2H,с); 6,92(1H, д, J=8,4Гц); 7,09(1H, дд, J=8,4 и 2,2Гц); 7,42-7,46 (2H, м); 7,96(1H, дд, J=8,6 и 1,7Гц); 7,98(1H, д, J=1,5Гц).

**Препаративный пример 32-7**

5-Карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-этилбензо[b]фуран

Таким же образом, как в препаративном примере 31-4, целевое соединение (1,50 г) получают из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-этил-5-(метоксикарбонил)бензо[b]фурана (2,20 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 1,20(3H, т, J=7,5Гц); 2,81(2H, кв. J=7,5 Гц); 4,11(2H,с); 7,20(1H, д, J=8,4Гц); 7,34(1H,дд, J=8,3 и 2,2Гц)); 7,58(1H, д, J=8,5Гц); 7,63 (1H, д, J=2,2 Гц); 7,83(1H,дд, J=8,6 и 1,7Гц); 7,89(1H, д, J=1,6 Гц); 12,78(1H, уш. с).

**Препаративный пример 33-1**

5-Бром-2-пропионилбензо[b]фуран

Таким же образом, как в препаративном примере 32-1, целевое соединение (7,10 г) получают из 5-бромсалицилальдегида (5,50 г), 1-бром-2-бутанона (5,00 г) и карбоната калия (8,00 г)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$, δ м.д.): 1,26(3H, т, J=7,3Гц); 3,00(2H, кв. J=7,3 Гц); 7,42(1H, с); 7,46(1H, д, J=8,9Гц); 7,56(1H, дд, J=8,8 и 2,0Гц); 7,84 (1H, д, J=2,0Гц).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 33-2**

5-Бром-2-пропилбензо[b]фуран

Таким же образом, как в препаративном примере 32-2, целевое соединение (5,85 г) получают из 5-бром-2-пропилбензо[b]фурана (7,00 г), гидразинмоногидрата (5,00 г) и гидроксида калия (6,00 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,01(3H, т, J=7,4Гц); 1,72-1,81 (2H, м); 2,73 (2H, т, J=7,3Гц); 6,32(1H,с); 7,25-7,30(2H, м); 7,59(1H, д, J=1,8Гц).

**Препаративный пример 33-3**

5-Карбокси-2-пропилбензо[b]фуран

Таким же образом, как в препаративном примере 32-3, целевое соединение (3,01 г) получают из 5-бром-2-пропилбензо[b]фурана (5,85 г), метилйодида (10,0 г) и магния (2,67 г) и сухого льда.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.):0,95(3H,т,J=7,4Гц); 1,67-1,75(2H, м); 2,76(2H, т, J=7,4Гц); 6,70(1H, д, J=0,70Гц); 7,56(1H, д, J=8,5Гц); 7,83 (1H, дд, J=8,6 и 1,7 Гц); 8,15(1H, д, J=1,5Гц).

**Препаративный пример 33-4**

5-Метоксикарбонил-2-пропилбензо[b]фуран

Таким же образом, как в препаративном примере 32-4, целевое соединение (3,22 г) получают из 5-карбокси-2-пропилбензо[b]фурана (3,00 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,02(3H, т, J=7,4Гц); 1,76-1,82(2H, м); 2,76(2H, т, J=7,5Гц); 3,93(3H, с); 6,44 (1H,



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

с); 7,42(1Н, дд, J=8,2Гц);7,94(1Н, дд, J=8,6 и 1,7 Гц); 8,21(1Н, с).

**Препаративный пример 33-5**

3-(2,4-Дихлорбензоил)-5-(метоксикарбонил)-2-пропилбензо[b]фуран

Таким же образом, как в препаративном примере 31-2, целевое соединение (4,29 г) получают из 5-(метоксикарбонил-2-пропилбензо[b]фурана (3,20 г), хлорида алюминия (4,00 г) и 2,4-дихлорбензоилхлорида (3,84 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 0,91(3Н,т,J=7,4Гц); 1,72-1,80 (2Н, м); 2,76(2Н,т,J=7,5Гц); 3,91(3Н, с); 7,38(1Н, д, J=8.1 Гц); 7,42(1Н, дд, J=8,2 и 1,9Гц); 7,50 (1Н, д, J=8,3Гц) 7,54(1Н, д, J=2,0Гц); 8,04(1Н, дд, J=8,7 и 1,8Гц); 8,15 (1Н, д, J=1,9 Гц).

**Препаративный пример 33-6**

3-(2,4-Дихлорбензил)-5-(метоксикарбонил)-2-пропилбензо[b]фуран

Таким же образом, как в препаративном примере 31-3, целевое соединение (2,27 г) получают из 3-(2,4-дихлорбензоил)-5-(метоксикарбонил)-2-пропилбензо[b]фурана (2,42 г)

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.):0,94(3Н,т,J=7,4Гц);1,69-1,77(2Н,м); 2,71 (2Н, т, J=7,5Гц); 3,89(3Н, с); 4,04(2Н, с); 6,91(1Н, д, J=8,4Гц); 7,08(1Н, дд, J=8,3 и 2,1 Гц); 7,43-7,46(2Н, м); 7,94-7,98 (2Н, м).

**Препаративный пример 33-7**

5-Карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-пропилбензо[b]фуран



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 31-4, целевое соединение (2,04 г) получают из 3-(2,4-дихлорбензил)-5-метоксикарбонил)- 2-пропилбензо[b]фурана (2,25 г)

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.):0,87(3H, т, J=7,4Гц); 1,60-1,68(2H, м); 2,76 (2H, т, J=7,4Гц); 4,11 (2H, с); 7,18(1H, д, J=8,4Гц); 7,34(1H, дд, J=8,3 и 2,2Гц); 7,58(1H, д, J=8,7Гц); 7,63(1H, д, J=2,1 Гц); 7,83(1H, дд, J=8,6 и 1,7Гц); 7,89(1H, д, J=1,6 Гц); 12,75(1H, уш.с).

**Препаративный пример 34-1**

Метил 4-((2,2-диметокси)этокси)бензоат

Метил 4-гидроксибензоат (15,52 г), бромацетальдегид диметилацеталь (16,90 г) и 60% гидрид натрия (5,00 г) нагревают в диметилформамиде (50 мл) при 80°C в течение 18 часов. Диметилформамид отгоняют от реакционной смеси, и добавляют толуол и воду. Отделенный слой толуола сушат над сульфитом магния, и растворитель отгоняют, получая целевое соединение (16,00 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 3,47(6H, с); 3,89(3H, с); 4,06(1H, д, J=5,3Гц); 4,73 (1H, д, J=5,2Гц); 6,94(2H, д, J=8,9Гц); 7,99(2H, д, J=8,9Гц).

**Препаративный пример 34-2**

5-(Метоксикарбонил)бензо[b]фуран

Метил 4-((2,2-диметокси)этокси)бензоат (10,00 г), и полифосфорную кислоту (20,00 г) кипятят с обратным холодильником в 1,2-дихлорэтане (50 мл) в течение 1 часа. После охлаждения добавляют лед, и отделенный органический слой промыва-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ют 10% хлористоводородной кислотой. Смесь сушат над сульфатом магния, концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии, получая целевое соединение (0,86 г)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$, δ м.д.): 3,94(3H, с); 6,85(1H, дд, J=2,4 и 0,8Гц); 7,53(1H, д, J=8,6Гц); 7,69(1H,д, J=2,2Гц); 8,03(1H, дд, J=8,7 и 1,7Гц); 8,35 (1H, д, J=1,7Гц);

**Препаративный пример 34-3**

3-(2,4-Дихлорбензоил)-5-(метоксикарбонил)-2-пропилбензо[b]фуран

Таким же образом, как в препаративном примере 31-2, целевое соединение (0,34 г) получают из 5-(метоксикарбонил)бензо[b]фурана (0,85 г), хлорида алюминия (1,11 г) и 2,4-дихлорбензоилхлорида (1,00 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$, δ м.д.): 3,96 (3H, с); 7,38(1H, дд, J=8,3 и 1,9Гц); 7,46(1H, д, J=8,2Гц); 7,50(1H, д, J=2,0Гц); 7,57(1H, д, J=8,9Гц); 7,94 (1H, с); 8,13(1H, дд, J=8,7 и 1,8Гц); 8,94 (1H, д, J=1,4Гц).

**Препаративный пример 34-4**

3-(2,4-Дихлорбензил)-5-(метоксикарбонил)бензо[b]фуран

Таким же образом, как в препаративном примере 16-2, целевое соединение (0,28 г) получают из 3-(2,4-дихлорбензоил)-5-(метоксикарбонил)бензо[b]фурана (0,34 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$, δ м.д.): 3,93(3H,с); 4,11(2H, с); 7,13-7,18(2H, м); 7,41(1H, с); 7,50(1H, д, J=8,8Гц); 8,03(1H, дд, J=8,7 и 1,8Гц); 8,21(1H, д, J=1,7Гц).

**Препаративный пример 34-5**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

5-Карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)бензо[b]фуран

Таким же образом, как в препаративном примере 35-5, целевое соединение (0,26 г) получают из 3-(2,4-дихлорбензил)-5-(метоксикарбонил)бензо[b]фурана (0,28 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 4,13 (2Н, с); 7,17-7,18 (2Н, м); 7,43-7,55 (2Н, м); 7,54(1Н, д, J=8,8Гц); 8,10(1Н,дд, J=8,7 и 1,7Гц), 8,30(1Н,д,J=1,6Гц).

**Препаративный пример 35-1**

5-Бром-2-метилбензо[b]тиофен

4-Бромбензолтиол (10,0 г, 52,8 ммоль) растворяют в ацетоне (100 мл), и добавляют безводный карбонат калия (8,8 г, 63 ммоль) и 2,3-дихлорпропен (7,0 г, 63 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 14 часов. Ацетон отгоняют при пониженном давлении, и к остатку добавляют толуол и воду. Слой толуола отделяют. Органический слой промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия. Десикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая бледно-желтое масло (13,9 г). Масло растворяют в диэтиланилине (45 мл), и смесь перемешивают при 205°с в течение 50 часов при нагревании. Диэтиланилин отгоняют при пониженном давлении, и к остатку добавляют 3N хлористоводородную кислоту и толуол. Слой толуола отделяют, органический слой сушат над безводным сульфатом натрия. Десикант отфильтровывает, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток кристаллизующегося масла растворяют в гексане, и нерастворимое масло удаляют путем декантации. По-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

сле концентрирования при пониженном давлении остаток кристаллизуют из небольшого количества горячего гексана, получая целевое соединение (5,9 г, 58%) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$, δ м.д.): 7,77(1H, д, J=1,9Гц); 7,58(1H, д, J=8,4Гц); 7,33(1H, дд, J=1,9 и 8,4Гц); 6,90(1H,с); 2,58(1H, д, J=1,0Гц).

**Препаративный пример 35-2**

5-Карбокси-2-метилбензо[b]тиофен

Магний (1,93 г, 79 ммоль) диспергируют в диэтиловом эфире, и по каплям добавляют диэтиловый эфир (50 мл), раствор 5-бром-2-метилбензо[b]тиофена (3,0 г, 13,2 ммоль) и метилйодид (5,62 г, 40 ммоль) в течение около 30 минут таким образом, чтобы могло сохраняться слабое кипячение с обратным холодильником. После завершения добавления смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение примерно 50 минут, и реакционную смесь охлаждают льдом. Реакционную смесь постепенно добавляют при перемешивании в диэтиловый эфир, содержащий распыленный сухой лед. Реакционную смесь, содержащую масло, экстрагируют 2N хлористоводородной кислотой, и органический слой экстрагируют 1М водным раствором гидроксида натрия. Водный слой подкисляют 3М хлористоводородной кислотой, и осажденные кристаллы экстрагируют диэтиловым эфиром. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

давлении, получая целевое соединение (2,1 г, 82%) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 12,84 (1H, уш с); 8,30(1H, д, J=1,3Гц); 7,96(1H, д, J=8,4Гц); 7,80(1H, дд, J=1,6 и 8,4Гц), 7,26 (1H, с); 2,57(1H, д, J=1,1Гц).

**Препаративный пример 35-3**

5-(Метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]тиофен

5-Карбокси-2-метилбензо[b]тиофен (2,1г, 10,9 ммоль) диспергируют в метаноле (50 мл), и добавляют концентрированную серную кислоту. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов. После охлаждения добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, метанол отгоняют при пониженном давлении. Остаток экстрагируют метил трет-бутиловым эфиром. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом натрия. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение (2,0 г, 89%) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 8,35(1H, д, J=1,5Гц); 7,91(1H, дд, J=1,5 и 8,4Гц); 7,78(1H, д, J=8,4Гц); 7,04 (1H, м); 3,94(3H, с); 2,60 (3H, д, J=1,2Гц).

**Препаративный пример 35-4**

3-(2,4-Дихлорбензоил)-5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]тиофен

Хлорид алюминия (1,24 г, 9,3 ммоль) диспергируют в метиленхлориде (10 мл), и туда же добавляют 2,4-дихлорбен-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

зоилхлорид (0,97 г, 4,7 ммоль) и затем 5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]тиофен (0,8 г, 3,9 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, и добавляют этилацетат. Смесь экстрагируют. Органический слой промывают дважды насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и один раз солевым раствором и сушат над безводным сульфатом натрия. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение (1,5г, количественно) в виде бледно-желтых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 8,49(1H, д, J=1,3Гц); 8,00(1H, дд, J=1,4 и 8,4Гц); 7,81(1H, д, J=8,4Гц); 7,49(1H, д, J=1,8Гц); 7,47 (1H, д, J=8,3Гц)); 7,40(1H, дд, J=1,9 и 8,3Гц), 3,90(3H, с); 2,43(3H, с).

**Препаративный пример 35-5**

3-((2,4-Дихлорфенил)гидроксиметил)-5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]тиофен

3-(2,4-Дихлорбензоил)-5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]тиофен (600 мг, 1,58 ммоль) растворяют в смешанном растворителе из тетрагидрофурана (10 мл) и метанола (1 мл), и туда же добавляют при охлаждении льдом боргидрид натрия (72 мг, 1,9 ммоль). Смесь перемешивают в течение 40 минут при охлаждении льдом. В реакционную смесь добавляют воду, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

при пониженном давлении, получая целевое соединение (580 мг, 96 %) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 8,46(1H, д, J=1,3Гц); 7,90(1H, дд, J=1,5 и 8,4Гц); 7,77(1H, д, J=8,4Гц); 7,70(1H, д, J=8,4Гц); 7,37 (1H, д, J=2,1Гц); 7,29(1H, дд, J=2,1 и 8,4Гц), 6,44 (1H, д, J=2,8Гц); 3,90(3H, с); 2,52(3H, с); 2,04(1H, уш. с).

**Препаративный пример 35-6**

3-(2,4-Дихлорбензил)-5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]тиофен

Трифторуксусную кислоту (30 мл) охлаждают льдом, и постепенно добавляют боргидрид натрия (537 мг, 14,2 ммоль) при 5-7°C в течение 20 минут в атмосфере азота. Раствор 3-((2,4-дихлорфенил)гидроксиметил)-5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]тиофена в метиленхлориде добавляют по каплям в течение 50 минут, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 70 минут. После завершения реакции реакционную смесь выливают в ледяную воду и трифторуксусную кислоту нейтрализуют 25% водным раствором гидроксида натрия, чтобы сделать раствор щелочным. Раствор экстрагируют этилацетатом, и органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение (0,52 г) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 8,13(1H, д, J=1,4Гц); 7,94(1H, дд, J=1,5 и 8,3Гц); 7,83(1H, д, J=8,3Гц); 7,44(1H, д, J=2,2Гц);

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7,01 (1H, дд, J=2,1 и 8,3 Гц); 6,61(1H, д, J=8,3Гц); 4,20(2H, с); 3,90(3H, с); 2,46(3H, с).

**Препаративный пример 35-7**

5-Карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен

Смесь 3-(2,4-дихлорбензил)-5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]тиофена (0,52 г, 1,42 ммоль), метанола (5 мл), тетрагидрофурана (5 мл) и 2М водного раствора гидроксида натрия (7 мл) кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и к остатку добавляют воду. Затем смесь подкисляют 2N хлористоводородной кислотой, и осадок экстрагируют и горячего этилацетата. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение (0,45 г, 90% в два этапа) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 12,91 (1H, уш с); 8,01(1H, д, J=8,5Гц); 8,00(1H,с); 7,82(1H, дд, J=1,7 и 8,3Гц); 7,66(1H, д, J=2,0Гц); 7,25(1H, дд, J=2.1 и 8,4 Гц); 6,77 (1H, д, J=8,4 Гц); 4,24 (2H, с); 2,50(3H, с).

**Препаративный пример 36-1**

2-Бромфенил(н-бутан-2-он-1-ил)тиоэфир

2-Бромтиофенол (3,5 мл), 1-бром-2-бутанон (3,1 мл) и карбонат калия (6,90 г) перемешивают в ацетоне при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь добавляют к воде (100 мл). Смесь экстрагируют толуолом (100 мл), сушат

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

над безводным сульфатом магния и концентрируют, получая целевое соединение (8,46 г) в виде масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,07(3H, т, J=7,3 Гц); 2,66(2H, кв, J=7,3Гц); 7,05-7,09 (1H, м); 7,27-7,29(2H, м); 7,55(1H, д, J=8,4Гц).

**Препаративный пример 36-2**

7-Бром-3-этилбензо[b]тиофен

Полифосфорную кислоту (15,0 г) добавляют к 2-бромфенил(н-бутан-2-он-1-ил)тиоэфиру (6,81 г), и смесь перемешивают при 160°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляют лед, и смесь экстрагируют толуолом. Экстракт промывают 10% водным хлоридом аммония и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют, получая целевое соединение (4,43 г) в виде масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,36(3H, т, J=7,5Гц); 2,84(2H, кв, J=7,5Гц); 7,16 (1H, с); 7,27(1H, т, J=7,8Гц); 7,50(1H, д, J=7,6Гц); 7,70 (1H, д, J=7,9Гц).

**Препаративный пример 36-3**

7-Карбокси-3-этилбензо[b]тиофен

Магний (2,67 г) перемешивают в эфире (15 мл) при комнатной температуре. Раствор 7-бром-3-этилбензо[b]тиофена (4,40 г) и метилйодида (7,76 г) в эфире (50 мл) добавляют по каплям в течение 30 минут. Затем проводят кипячение с обратным холодильником в течение 50 минут, и реакционную смесь охлаждают в бане с ледяной водой. Используя отдельный реакционный сосуд распыленный сухой лед перемешивают в эфире, и

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

в сосуд вносят реагент Гриньярда, приготовленный ранее в течение примерно 5 минут. К реакционной смеси добавляют 2N хлористоводородную кислоту для подкисления раствора, и эфирный слой отделяют. Раствор подщелачивают 5% водным раствором гидроксида натрия. Отделенный водный слой подкисляют 2N хлористоводородной кислотой. После экстракции эфиром экстракт сушат над безводным сульфатом натрия, получая целевое соединение (3,22 г) в виде кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,40(3H, т, J=7,3Гц); 2,91(2H, кв, J=7,5Гц); 7,25 (1H, с); 7,52(1H, т, J=7,6Гц); 8,02(1H, дд, J=7,9 и 0,9Гц); 8,25 (1H, д, J=7,4Гц).

**Препаративный пример 36-4**

3-Этил-7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен

7-Карбокси-3-этилбензо[b]тиофен (3,20 г) и концентрированную серную кислоту перемешивают в метаноле (100 мл) при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрируют, и добавляют хлороформ. Смесь промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Хлороформ отделяют, остаток сушат над сульфатом магния и концентрируют, получая целевое соединение (3,04 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,39(3H, т, J=7,5Гц); 2,89(2H, кв, J=7,5Гц); 4,02 (3H, с); 7,22(1H, с); 7,47(1H, т, J=7,8Гц); 7,95(1H, дд, J=7,9 и 0,9Гц); 8,12(1H, д, J=7,5Гц).

**Препаративный пример 36-5**

2-(2,4-Дихлорбензоил-3-этил-7-метоксикарбонил)бензо[b]тиофен



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Хлорид алюминия (2,48 г) перемешивают в метиленхлориде (10 мл), и по каплям в течение 5 минут добавляют раствор 2,4-дихлорбензоилхлорида (1,94 г) в метиленхлориде (10 мл). После перемешивания в течение 2 часов к реакционной смеси добавляют лед, и смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт дважды промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и один раз насыщенным водным раствором хлорида аммония и сульфата натрия. Концентрирование дает целевое соединение (3,12г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,32 (3H, т, J=7,5Гц); 3,28(2H, кв, J=7,5Гц); 3,99 (3H, с); 7,37(1H, дд,J=8,3 и 2,0 Гц); 7,45(1H, д, J=8,2Гц); 7,49 (1H, д, J=1,9Гц); 7,56(1H,т, J=7,9 Гц); 8,16 (1H, д, J=8,2 Гц); 8,26 (1H, д, J=7,4 Гц).

**Препаративный пример 36-6**

7-Карбокси-2-(2,4-дихлорбензил)-3-этилбензо[b]тиофен

2-(2,4-Дихлорбензоил)-3-этил-7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен (2,85 г) и гидразингидрат (3,50 г) перемешивают в этиленгликоле (30 мл) при 160°C в течение 1 часа. После охлаждения добавляют гидроксид калия (3,30 г) и смесь перемешивают при 160°C в течение 2 часов. После охлаждения добавляют лед и концентрированную хлористоводородную кислоту, и смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат над сульфатом натрия и концентрируют, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (1,98 г) в виде белых кристаллов.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,20(3H, т, J=7,6Гц); 2,88(2H, кв, J=7,6Гц); 4,31 (2H, с); 7,12 (1H, д, J=8,4Гц); 7,17(1H, дд, J=8,4 и 2,1 Гц); 7,42 (1H, д, J=2,1Гц); 7,50(1H, т, J=7,8 Гц); 7,95 (1H, дд, J=7.9 и 0,8 Гц); 8,16 (1H, дд, J=7,8 и 0,8Гц).

**Препаративный пример 37-1**

Этил 3-(2,4-дихлорбензиламино)-4-нитробензоат

Смесь 3-фтор-4-нитробензойной кислоты (5,20 г), 2,4-дихлорбензиламина (14,8 г) и толуола (35 мл) кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 24 часов. Смесь нагревают до комнатной температуры, и добавляют воду и этилацетат. Смесь перемешивают, и осажденные кристаллы собирают фильтрацией. Слой хлороформа из фильтрата отделяют, и растворитель отгоняют. К остатку добавляют эфир, и осажденные кристаллы собирают фильтрацией. Кристаллы объединяют, промывают эфиром и сушат. Получая 3-(2,4-дихлорбензиламино)-4-нитробензойную кислоту. Туда же добавляют серную кислоту (2,3 г), и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в этаноле в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрируют и выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом, промывают насыщенным солевым раствором и сушат. Растворитель отгоняют, и остаток кристаллизуют из смешанного растворителя из этилацетата и гексана. Кристаллы собирают фильтрацией и сушат, получая целевое соединение (4,0 г).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(CDCl$_3$,δ м.д.): 1,38(3H, т, J=7,1Гц); 4,37(2H, кв, J=7,1 Гц); 4,66(2H, д, J=5,9Гц); 7,22-7,32 (3H, м); 7,46(1H, д, J=2,0Гц); 7,48(1H, д, J=1,7Гц); 8,25(1H, д, J=8,8Гц); 8,37(1H, уш.с).

**Препаративный пример 37-2**

Этил 4-амино-3-(2,4-дихлорбензиламино)бензоат

Этанол (7 мл), тетрагидрофуран (7 мл) и воду (28 мл) добавляют к этил 3-(2,4-дихлорбензиламино)4-нитробензоату (1,40 г), и добавляют гидросульфит натрия (4,50 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 50°C в течение 20 часов. Реакционную смесь экстрагируют хлороформом и водой, и органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат и концентрируют, получая целевое соединение (1,4 г, в виде сырого продукта). В таком виде сырой продукт используют в следующей реакции.

**Препаративный пример 37-3**

1-(2,4-Дихлорбензиламино)-2-гидрокси-6-(этоксикарбонил)бензимидазол

Раствор сырого этил 4-амино-3-(2,4-дихлорбензиламино)бензоата (1,4 г) и тетраметоксиметана (2,60 г) в уксусной кислоте (4 мл) перемешивают при 60°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрируют, и к полученному остатку добавляют этанол (10 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (0,5 г). Смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 2 часов. Смесь нагревают до комнатной температуры и нейтрализуют насыщенным водным раствором

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

гидрокарбоната натрия. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. Осажденное клееобразное вещество собирают и суспендируют в этаноле, фильтруют и сушат, получая целевое соединение (0,400 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 1,27(3H, т, J=7,1Гц); 4,24(2H, кв, J=7,1Гц); 5,12 (2H, с); 7,04 (1H, д, J=8,4Гц); 7,12(1H, д, J=8,2Гц); 7,37 (1H,дд, J=2,1 и 8,4Гц); 7,51(1H, с); 7,67-7,72 (2H, м); 11,37(1H, уш. с).

**Препаративный пример 37-4**

1-(2,4-Дихлорбензиламино)-6-(этоксикарбонил)-3-метил-2-бензимидазолон

Гидрат натрия (0,080 г, 60% суспензии в масле) добавляют к раствору 1-(2,4-дихлорбензиламино)-2-гидрокси-6-(этоксикарбонил)бензимидазола (0,396 г) в N,N'-диметилформамиде (4 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют метилйодид (0,307 г), и смесь перемешивают в течение 2 часов. Осажденные кристаллы собирают фильтрацией, промывают водой и этанолом и сушат, получая целевое соединение (0,348 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 1,28(3H, т, J=7,1Гц); 3,41 (3H, с); 4,25(2H, кв, J=7,1Гц); 5,17(2H, с); 7,05(1H, д, J=8,4Гц); 7,32(1H, д, J=8,3Гц); 7,36(1H, д, J=8,4 Гц); 7,57(1H, с); 7,69(1H, с); 7,76(1H, д, J=8,3Гц);

**Препаративный пример 37-5**

6-Карбокси-1-(2,4-дихлорбензиламино)-3-метил-2-бензимидазолон

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Десяти процентный гидроксид натрия (0,650 г) добавляют к смеси 1-(2,4-дихлорбензиламино)-6-(этоксикарбонил)-3-метил-2-бензимидазолона (0,308 г), этанола (4 мл), тетрагидрофурана (8 мл) и воды (4 мл), и смесь перемешивают при 60°C в течение 2,5 часов. Часть реакционной смеси концентрируют и нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Осажденные кристаллы фильтруют и сушат, получая целевое соединение (0,276 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 3,41 (3H, с); 5,16 (2H, с); 7,03(1H, д, J=8,4Гц); 7,29(1H,д,J=8,2 Гц); 7,36(1H,дд,J=2,1 и 8,4 Гц); 7,55(1H, д, J=1,4Гц); 7,69 (1H, д, J=2,1Гц); 7,75(1H, дд, J=1,4 и 8,3 Гц).

**Препаративный пример 38-1**

1-(2,4-Дихлорбензил)-6-(этоксикарбонил)бензотриазол

Этил 4-амино-3-(2,4-дихлорбензиламино)бензоат (0,89 г) и концентрированную серную кислоту (1,0 г) перемешивают в смешанном растворителе из уксусной кислоты (20 мл), воды )10 мл) и тетрагидрофурана (20 мл). Туда же добавляют нитрит натрия (3,0 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель отгоняют, и добавляют воду для отделения слой толуола. Смесь промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Слой толуола концентрируют, получая целевое соединение (0,64 г) в виде сырого продукта.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,43(3H, т, J=7,2Гц); 4,43(2H, кв, J=7,1Гц); 5,97(2H, с); 6,94 (1H, д, J=8,4Гц); 7,18(1H, дд,



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

J=8,4 и 2,1 Гц); 7,48 (1H, д, J=2,0Гц); 8,06(1H, дд, J=8.7 и 1,3Гц); 8,12(1H, дд, J=8,9 и 0,9Гц); 8,23(1H, д, J=1,0Гц).

**Препаративный пример 38-2**

6-Карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)бензотриазол

1-(2,4-Дихлорбензил)-6-(этоксикарбонил)бензотриазол (0,60 г) кипятят с обратным холодильником при нагревании в смешанном растворителе из 5% водного раствора гидроксида натрия (6 г) и этанола (20 г) в течение 0,5 часа. После охлаждения к реакционной смеси добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (4 мл) и воду (10 мл), и смесь экстрагируют этилацетатом, концентрируют и сушат, получая целевое соединение (0,50 г) в виде сырого продукта.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 6,13(2H, с); 7,24(1H, д, J=8.3Гц); 7,43-7,46(1H, м); 7,70-7,72 (1H, м); 7,95(1H, д, J=8,8Гц); 8,14(1H,д,J=8,6Гц); 8,47(1H, с).

**Препаративный пример 39-1**

4-Этил-3-нитробензойная кислота

4-Этилбензойную кислоту (20 г, 133 ммоль) охлаждают льдом и по каплям в течение 40 минут добавляют дымящую азотную кислоту (94%, d=1,50, 50 мл). Смесь перемешивают при 4-5°C в течение 1,25 часа. Полученную желтую суспензию выливают в охлажденную льдом воду, и осажденные кристаллы собирают фильтрацией. Кристаллы растворяют в этаноле, и добавляют воду для перекристаллизации, получая целевое соединение (24,6 г, 94,8%) в виде бесцветных кристаллов.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 8,59(1H, д, J=1,6Гц); 8,24(1H, дд, J=1,6 и 8,0Гц); 7,52(1H, д, J=8,0Гц); 3,00(2H, кв, J=7,5Гц); 1,33 (3H, т, J=7,5Гц).

**Препаративный пример 39-2**

3-Амино-4-этилбензойная кислота

4-этил-3-нитробензойную кислоту (5,0 г, 27,4 ммоль) растворяют в метаноле (50 мл), и туда же добавляют катализатор Pd-C (5%, 250 мг). Смесь перемешивают в атмосфере водорода при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 1 часа. После завершения реакции катализатор отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученные кристаллы промывают метил трет-бутиловым эфиром/гексаном и сушат, получая целевое соединение (3,2 г, 70,6%).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 12,40(1H, уш с); 7,21(1H, д, J=1,6Гц); 7,07(1H, дд, J=1,6 и 7,6Гц); 6,99(1H, д, J=7,7Гц); 5,06(2H,уш с); 2,45(2H, кв, J=7,4Гц); 1,11 (3H, т, J=7,4Гц).

**Препаративный пример 39-3**

6-Карбокси-3-метил-1H-индазол

К хлороформу (75 мл), который пропущен через колонку окиси алюминия, добавляют комплекс трифторидбородиэтиловый эфир (3,75 г, 26,4 ммоль), и смесь охлаждают при -12°C. Раствор 3-амино-4-этилбензойной кислоты (2,5 г, 15,1 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) добавляют по каплям в течение 20 минут. После завершения добавления добавляют трет-бутилнитрит (1,87 г, 18,1 ммоль) и смесь нагревают до 5° C.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Смесь перемешивают при 5°C в течение 1,5 часов. Затем добавляют ацетат калия (7,4 г, 75,4 ммоль) и 18-краун-6-эфир (400 мг, 1,51 ммоль), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 40 часов. Коричневую реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют этилацетат/ацетон (7/3, 100 мл) и 1N хлористоводородную кислоту (25 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда же добавляют насыщенный солевой раствор (25 мл). Нерастворимое вещество отфильтровывают, и фильтрат распределяют между слоями. Водный слой экстрагируют этилацетатом/ацетоном (7/3, 40 мл), и объединенный органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Осушающий агент отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученное коричневое масло (4,3 г) растворяют в этилацетате, и затем добавляют хлористый водород - диэтиловый эфир (6 л хлористого водорода в 40 мл эфира) и диэтиловый эфир (100 мл) . Осажденное твердое вещество собирают фильтрацией. Полученное твердое вещество экстрагируют этилацетатом/ацетоном (7/3, 100 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл), и водный слой затем экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом магния. Осушающий агент отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывают диэтиловым эфиром, получая целевое соединение (0,46 г, 17%) в виде коричневых кристаллов.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 12,94(2H, уш с); 8,04(1H, с); 7,77(1H, д, J=8, 3Гц); 7,62(1H, дд, J=1,1 и 8,4Гц); 2,48(3H, с).

**Препаративный пример 39-4**

6-(Метоксикарбонил)-3-метил-1H-индазол

6-Карбокси-3-метил-1H-индазол (359 мг, 2,11 ммоль) растворяют в метаноле (50 мл), и добавляют концентрированную серную кислоту (0,1 мл). Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 22 часов. После охлаждения добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и метанол отгоняют при пониженном давлении. Остаток экстрагируют этилацетатом, и органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом натрия. Осушающий агент отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение (340 мг, 87%) в виде коричневых кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 8,18(1H, с); 7,82(1H, д, J=8,4Гц); 7,72(1H, д, J=8,4Гц); 3,96(3H, с); 2,61(3H, с).

**Препаративный пример 39-5**

1-(2,4-Дихлорбензил)-6-(метоксикарбонил)-3-метил-1H-индазол

6-(Метоксикарбонил)-3-метил-1H-индазол (0,40 г, 2,1 ммоль) растворяют в диметилформамиде (15 мл), и смесь охлаждают льдом. Добавляют гидрид натрия (85 мг, 60% суспензии в масле, 2,1 ммоль в виде NaH), и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут. Добавляют 2,4-дихлорбензилхлорид (0,45 г,



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

2,31 ммоль), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом/водой. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом натрия. Осушающий агент отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученный кристаллический остаток отделяют о очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент:гексан/этилацетат=9/1), получая целевое соединение (0,54 г, 74 %) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 8,06(1H, д, J=1,1Гц); 7,82(1H, дд, J=1,1 и 8,4Гц); 7,72(1H, д, J=8,3Гц); 7,42(1H, д, J=2,0Гц); 7,08 (1H, дд, J=2,0 и 8,3Гц); 6,60(1H, д, J=8,4Гц); 5,63(2H, с); 3,94(3H, с); 2,61(3H,с).

**Препаративный пример 39-6**

6-Карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-1H-индазол

1-(2,4-Дихлорбензил)-6-(метоксикарбонил)-3-метил-1H-индазол (0,2 г, 0,57 ммоль) суспендируют в этаноле (10 мл), и добавляют 1M водный раствор гидроксида натрия (2 мл). Смесь перемешивают при нагревании при 90°C в течение 40 минут. После исчезновения исходного соединения, этанол отгоняют при пониженном давлении. Остаток подкисляют 1N хлористоводородной кислотой (3 мл) и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом натрия. Осушающий агент отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении,

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

получая целевое соединение (0,19 г, 99%) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$, δ м.д.): 8,14(1H, с); 7,87(1H, дд, J=1,1 и 8,4Гц); 7,76(1H, д, J=8,2Гц); 7,43(1H, д, J=2,1Гц); 7,10(1H, дд, J=2,1 и 8,3Гц); 6,67 (1H, д, J=8,3Гц); 5,65(2H, с); 2,63(3H, с).

**Препаративный пример 40-1**

3-Этил-7-(метоксикарбонил)-2,4-(1H, 3H)-хиназолидион

Смесь диметил 2-аминотерфталата (4,18 г), этил изоцианата (2,58 мл) и триэтиламина (1,0 мл) в толуоле (20 мл) нагревают при 70°C в течение 15 часов. После концентрирования добавляют метанол (50 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (10 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. После концентрирования остаток промывают водой (50 мл) и метанолом (50 мл) и сушат, получая целевое соединение (2,23 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 1,14(3H, т, J=7,1Гц); 3,88 3H, с); 3,92(2H, кв, J=7,1Гц); 7,69(1H, дд, J=8,3 и 1,4Гц); 7,75(1H, д, J=1,2Гц); 8,03 (1H, д, J=8,2Гц); 11,58(1H, уш.с).

**Препаративный пример 40-2**

1-(2,4-Дихлорбензил)-3-этил-7-(метоксикарбонил)-2,4-(1H, 3H)-хиназолиндион

Смесь 3-этил-7-(метоксикарбонил)-2,4-(1H, 3H)-хиназолиндиона (2,17 г), 2,4-дихлорбензилхлорида (2,05 г), йодида калия (1,45 г), и карбонат калия (5,0 г) в ацетоне (80 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

часов. После охлаждения к реакционной смеси добавляют воду (50 мл), и осадок собирают фильтрацией. Осадок промывают водой (30 мл) и метил трет-бутиловым эфиром (30 мл) и сушат, получая целевое соединение (2,60 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 1,20(3H, т, J=7,0Гц); 3,83(3H, с); 4,02(2H, кв, J=7,0 Гц); 5,38 (2H, с); 7,16(1H, д, J=8,5Гц); 7,29-7,31 (1H, м); 7,51(1H, с); 7,75(1H, д, J=2,0Гц); 7,80(1H, д, J=8,1Гц); 8,22(1H, д, J=8,1Гц);

**Препаративный пример 40-3**

7-Карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-3-этил-2,4-(1H,3H)-хиназолиндион

1-(2,4-Дихлорбензил)-3-этил-7-(метоксикарбонил)-2,4-(1H, 3H)-хиназолиндион (2,36 г) в смеси с 5% водным раствором гидроксида натрия (10 г) и метанолом (30 г) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения к реакционной смеси добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (3,9 г), и осадок собирают фильтрацией. Осадок промывают водой (100 г) и толуолом (20 мл) и сушат, получая целевое соединение (2,27 г) в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.):1,19(3H, т, J=7,0Гц); 4,02 (2H, кв, J=7,0Гц); 5,37(2H, с); 7,14 (1H, д, J=8,4Гц); 7,30 (1H, дд, J=8,4 и 2,1Гц); 7,48 (1H, с); 7,75(1H, д, J=2,1Гц); 7,78(1H, д, J=8,0Гц); 8,20(1H, д, J=8,1Гц).

ИК(Нуйол): 1724, 1704, 1662 см$^{-1}$; т.пл. 238-240°C.

**Препаративный пример 41-1**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(2,4-Дихлорбензил)-7-(метоксикарбонил)-2,4-(1Н, 3Н)-хиназолиндион

Смесь диметил 2-аминотерфталата (4,18 г) N,N'-карбонилдиимидазола (3,89 г) и N-метилморфолина (4,0 мл) в тетрагидрофуране (30 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 21 часа. После концентрирования реакционной смеси добавляют ацетонитрил (70 мл) и 2,4-дихлорбензиламин (5,47 г), и смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. Осажденное твердое вещество промывают водой (50 мл) и ацетонитрилом (50 мл) и сушат, получая целевое соединение (4,64 г).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 3,90(3Н, с); 5,09(2Н, с); 7,15(1Н, д, J=8,4Гц); 7,30(1Н, дд, J=8,4 и 2,1Гц); 7,65(1Н, д, J=2,2Гц); 7,71(1Н, дд, J=8,3 и 1,4Гц); 7,81(1Н, с); 8,06(1Н, д, J=8,4Гц); 11,8(1Н, уш с)

**Препаративный пример 41-2**

3-(2,4-Дихлорбензил)-7-(метоксикарбонил)-1-метил-2,4(1Н, 3Н)-хиназолиндион

Смесь 3-(2,4-дихлорбензил)-7-(метоксикарбонил)-2,4-(1Н, 3Н)-хиназолиндиона (2,30 г), метилйодида (2,13 г) и карбоната калия (2,07 г) в ацетоне (30 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения реакционную смесь концентрируют, и остаток промывают водой (60 мл) и метил третбутиловым эфиром (20 мл) и сушат, получая целевое соединение (2,25 г) в виде белых кристаллов.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 3,58(3H, с); 3,93 (3H, с); 5,14(2H, с); 7,17(1H, д, J=8,4Гц); 7,29(1H, дд, J=8,4 и 2,0Гц); 7,65(1H, д, J=2,0Гц); 7,84(1H, дд, J=8,2 и 1,2Гц); 7,91 (1H, с); 8,18(1H, д, J=8,2Гц).

**Препаративный пример 41-3**

7-Карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-1-метил-2,4(1H,3H)-хиназолиндион

3-(2,4-дихлорбензил)-7-(метоксикарбонил)-1-метил-2,4(1H,3H)-хиназолиндион (2,02 г) в смеси с 5% водным раствором гидроксида натрия (10 г) и метанолом (30 г) кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения к реакционной смеси добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (5,5 г), и осадок собирают фильтрацией. Осадок промывают водой (50 г) и метанолом (50 г) и сушат, получая целевое соединение (1,90 г) в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 3,58(3H, с); 5,14(2H,с); 7,16(1H, д, J=8,5Гц); 7,29(1H, дд, J=8,4 и 2,1Гц); 7,65(1H, д, J=2,1Гц); 7,82(1H, д, J=8,2Гц); 7,91 (1H, с); 8,16(1H, д, J=8,2Гц),

ИК(Нуйол): 1712, 1691, 1667 см$^{-1}$, т.пл. 308-310°C.

**Препаративный пример 42-1**

3-(2,4-Дихлорбензил)-7-(метоксикарбонил)-4(3H)-хиназолинон

Раствор диметил 2-аминотерфталата (4,18 г) и N,N-диметилформамида диметилацеталя (4,77 г) в диметилформамиде (20 мл) нагревают при 135°C в течение 2 часов. Реакционную

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

смесь концентрируют, получая масло (5,40 г). К 2,70 г этого масла добавляют 2,4-дихлорбензиламин (3,52 г), и смесь нагревают при 100°C в течение 5 минут. После охлаждения остаток промывают водой (50 мл) и 2-пропанолом (50 мл) и сушат, получая целевое соединение (3,10 г) в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 3,99(3H, с); 5,26(2H, с); 7,24-7,27(2H, м);7,42(1H, д, J=8,4Гц);7,44(1H,д, J=2,2Гц); 8,12(1H, дд, J=8,3 и 1,7Гц); 8,25(1H, с); 8,35(1H, д, J=8,4Гц); 8,39(1H д, J=1,4Гц).

**Препаративный пример 42-2**

7-Карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-4(3H)-хиназолинон

3-(2,4-дихлорбензил)-7-(метоксикарбонил)-4(3H)-хиназолинон (2,00 г) в смеси с 5% водным раствором гидроксида натрия (20 мл) и метанолом (20 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения к реакционной смеси добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту, и осадок собирают фильтрацией. Осадок промывают водой (50 г) и толуолом (30 мл) и сушат, получая целевое соединение (1,50 г) в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 5,25 (2H,с); 7,19(1H, д, J=8,4Гц); 7,37(1H, дд, J=8,4 и 2,3Гц); 7,68(1H, д, J=2,1Гц); 8,03(1H, дд, J=8,2 и 1,5Гц); 8,18 (1H, с); 8,23(1H, д, J=8,4Гц); 8,58(1H, с).

ИК(Нуйол): 1724, 1679, 1660 см$^{-1}$, т.пл. 244-246°C.

**Препаративный пример 43-1**

Диметил 2-((2,4-дихлорфенил)ацетиламино)терефталат



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Смесь диметил 2-аминотерефталата (2,09 г), 2,4-дихлорфенилуксусной кислоты (2,05 г), N,N-диметиламинопиридина (1,32 г) и дициклогексилкарбодиимида (2,22 г) в тетрагидрофуране (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов и затем при 80°C в течение 4 часов. После охлаждения осадок отфильтровывают, и фильтрат промывают 1N хлористоводородной кислотой. К полученному органическому слою добавляют хлороформ, и смесь промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, и остаток промывают водой и метанолом, получая целевое соединение (2,54 г) в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 3,81(3H, с); 3,86(3H, с); 3,93 (2H, с); 7,45(1H, дд, J=8,3 и 2,1Гц); 7,51(1H, д, J=8,3Гц); 7,73(1H, дд, J=8,2 и 1,7Гц); 7,97(1H, д, J=8,2Гц); 8,74(1H, д, J=1,7Гц); 10,64(1H, с).

**Препаративный пример 43-2**

2-(2,4-Дихлорбензил)-3-метил-7-(метилкарбамоил)-4(3H)-хиназолинон

Диметил 2-((2,4-дихлорфенил)ацетиламино)терефталат (0,96г) и 40% водный раствор метиламина (5 мл) в смеси с метанолом (20 мл) и тетрагидрофураном (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. После концентрирования реакционной смеси к остатку добавляют метанол (20 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (5 мл) и смесь перемешивают при 50°C в течение 30 минут. Реакционную смесь

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

концентрируют, получая целевое соединение (0,90 г) в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 3,05(3H, д, J=4,9Гц); 3,56 (3H, с); 4,28(2H, с); 6,24(1H, уш с); 7,12(1H, д, J=8,4Гц); 7,22(1H, дд, J=8,3 и 2,1Гц); 7,48(1H, д, J=2,2Гц); 7,86 (1H, дд, J=8,2 и 1,7Гц); 7,90(1H, д, J=1,6Гц); 8,32(1H, д, J=8,4Гц).

**Препаративный пример 43-3**

7-Карбокси-2-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-4(3H)-хиназолинон

-2-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-7-(метилкарбамоил)-4(3H)-хиназолинон (0,88 г) в смеси с концентрированной серной кислотой (2,0 г) и водой (2,0 мл) перемешивают при 100°C в течение 7 часов. После охлаждения реакционной смеси добавляют воду (5 мл). Осадок собирают фильтрацией, промывают метанолом и сушат, получая целевое соединение (0,69 г) в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 3,58(3H,с); 4,37(2H, с); 7,37-7,44(2H, м); 7,66(1H, д, J=2,0Гц); 7,87(1H, д, J=1,4Гц); 7,94(1H, дд, J=8,2 и 1,6Гц); 8,20(1H, д, J=8,3Гц).

ИК(Нуйол): 1719, 1676 $см^{-1}$; т.пл. 266-271°C.

**Препаративный пример 44-1**

6-(Этоксикарбонил)-3-(2,4-дихлорбензил)-3,4-дигидро-2-метилхиназолина гидрохлорид

Смесь этил 3-метил-4-нитробензоата (2,09 г), N-бромсукцинимида (2,78 г) и азабисизобутиронитрила (AIBN)



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(0,12 г) в четыреххлористом углероде (10 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 12 часов. После охлаждения осадок отфильтровывают, и фильтрат концентрируют. К остатку добавляют 2,4-дихлорбензиламин (2,76 г), карбонат калия (2,76 г) и толуол (20 мл), и смесь перемешивают при нагревании при 100°C в течение 1,5 часов. После охлаждения реакционную смесь промывают водой, и к слою толуола добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (5 мл). Полученное твердое вещество собирают фильтрацией, промывают водой и толуолом и сушат, получая продукт этил 3-(2,4-дихлорбензиламино)метил-4-нитробензоата гидрохлорид (2,74г).

К сырому продукту добавляют гидросульфит натрия (17 г), тетрагидрофуран (20 мл), этанол (20 мл) и воду (80 мл), и смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения слой тетрагидрофурана отделяют и концентрируют. К остатку, содержащему этил 4-амино-3-(2,4-дихлорбензиламино)метилбензоат в качестве основного компонента, добавляют уксусную кислоту (20 мл) и уксусный ангидрид (20 мл), и смесь нагревают при 100°C в течение 1 часа. После концентрирования реакционной смеси, содержащей этил 4-ацетиламино-3-(2,4-дихлорбензиламино)метилбензоат в качестве основного компонента, добавляют метанол (20 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (5 мл), смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют, получая сырой продукт целевого соединения (0,68 г).

**Препаративный пример 44-2**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

6-(Карбокси)-3-(2,4-дихлорбензил)-3,4-дигидро-2-метилхиназолина гидрохлорид

6-(Этоксикарбонил)-3-(2,4-дихлорбензил)-3,4-дигидро-2-метилхиназолина гидрохлорид (0,68 г) в смеси с 10% водным раствором гидроксида натрия (5 мл) и этанола (10 мл) перемешивают при 60°C в течение 1 часа. После того, как реакционная смесь охладится, добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (5 мл), и осадок собирают фильтрацией. Осадок промывают толуолом и 2-пропанолом и сушат, получая целевое соединение (0,41 г) в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 3,55(3H,с); 4,74(2H,с); 4,90(2H, с); 7,31(1H, д, J=8,3Гц); 7,49(1H, дд, J=8,4 и 2,2Гц); 7,64(1H, д, J=8,4Гц); 7,71 (1H,с); 7,76(1H, д, J=2,0Гц); 7,89 (1H, д, J=8,3Гц); 12,96(1H, уш. с).

ИК(Нуйол): 1718 см$^{-1}$, т.пл. 277°C (разложение)

**Препаративный пример 45-1**

Диметил 2-((2,4-дихлорбензил)амино)терефталат

Диметил 2-аминотерефталат (10,45 г), 2,4-дихлорбензилхлорид (11,74 г), йодид калия (8,33 г) и карбонат калия (13,82 г) в смешанном растворителе из толуола (50 мл) и воды (30 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 20 часов. После охлаждения добавляют толуол (50 мл), и осажденные желтые кристаллы собирают фильтрацией. Кристаллы промывают водой и толуолом и сушат, получая целевое соединение (7,87 г). Маточную жидкость концентрируют и кри-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

сталлизуют из этилацетата, получая вторичные кристаллы (4,43 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 3,88(3H, с); 3,90(3H, с); 7,19-7,27 (4H, м); 7,42(1H, д, J=2,0Гц); 7,99(1H, д, J=8,8Гц); 8,20-8,28(1H, м);

**Препаративный пример 45-2**

Диметил 2-((N-ацетил)-(2,4-дихлорбензил)амино)терефталат

Смесь диметил 2-(2,4-дихлорбензил)аминотерефталата (12,00 г), N,N-диметиланилина (7,92 г) и ацетилхлорида (5,5 мл) в толуоле (140 мл) нагревают при 50°C в течение 15 часов. После охлаждения добавляют лед и концентрированную хлористоводородную кислоту для подкисленной реакционной смеси, и слой толуола отделяют. Слой толуола промывают последовательно водой и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток кристаллизуют из 2-пропанола, получая целевое соединение (8,40 г) в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 3,88(3H, с); 3,90(3H, с); 7,19-7,27 (4H, м); 7,42(1H, д, J=2,0Гц); 7,99(1H, д, J=8,8Гц); 8,20-8,28(1H, м).

**Препаративный пример 45-3**

2-((N-ацетил)-(2,4-дихлорбензил)амино)терефталевая кислота

Смесь диметил 2-((N-ацетил)-(2,4-дихлорбензил)амино)терефталата (2,05 г) и 10% водного раствора гидроксида натрия



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(8,00 г) в метаноле (20 мл) нагревают при 60°C в течение 1 часа. После охлаждения добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту для подкисленной реакционной смеси, и осажденное твердое вещество собирают фильтрацией. Твердое вещество промывают водой (60 мл) и сушат, получая целевое соединение (1,87 г) в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 1,73 (3H, с); 4,30(1H, д, J=10,30Гц); 5,28(1H, д, J=10,30Гц); 7,37(1H, дд, J=8,3 и 2,0Гц); 7,41(1H, д, J=8,4Гц); 7,52(1H, д, J=2,0Гц); 7,55(1H, с); 7,97-7,99 (2H, м).

**Препаративный пример 45-4**

2-((N-Ацетил)-(2,4-дихлорбензил)амино)-1,4-дикарбамоилбензол

Смесь 2-((N-ацетил)-(2,4-дихлорбензил)амино)терефталевой кислоты (1,80 г) и N,N'-карбонилдиимидазола (1,62 г) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда же добавляют 25% аммиачную воду (50 мл). Смесь перемешивают в течение 10 минут и концентрируют. Остаток промывают водой и 2-пропанолом и сушат, получая целевое соединение (1,56 г) в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 1,80(3H, с); 4,27(1H, д, J= 15,75Гц); 5,28(1H, д, J=15,75Гц); 7,37(1H, дд, J=8,4 и 2,1Гц); 7,44(1H, д, J=8,4Гц); 7,50(1H, уш с); 7,54(1H, д, J=2,1Гц); 7,55(1H, д, J=1,5Гц); 7,59(1H, д, J=8.0Гц); 7,66(1H, уш. с); 7,88 (1H, д, J=7.9 Гц); 8,01 (1H, уш с); 8,04(1H, уш. с).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 45-5**

7-Карбамоил-1-(2,4-дихлорбензил)-2-метилхиназолин-4-он

2-((N-Ацетил)-(2,4-дихлорбензил)амино)-1,4-дикарбамоилбензол (1,50 г) в смеси с концентрированной хлористоводородной кислотой (10 мл) и метанолом (30 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 30 минут. После концентрирования целевое соединение (1,46 г) получают в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 2,70 (3H,с); 5,70(2H, с); 7,16(1H, д, J=8,4Гц); 7,35(1H, дд, J=8,4 и 2,1Гц); 7,77(1H, уш с),7,86(1H, уш с); 8,09(1H, д, J=8,2Гц); 8,32(1H, д, J=8,2Гц); 8,37(1H, уш с)

**Препаративный пример 45-6**

7-Карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-4(1H)-хиназолинон

7-Карбамоил-1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-4(1H)хиназолинон (1,40 г) в смеси с концентрированной серной кислотой (6 мл) и водой (6 мл) нагревают при 100°C в течение 1 часа. После охлаждения осажденное твердое вещество собирают фильтрацией, промывают водой, сушат и концентрируют, получая целевое соединение (1,46 г) в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 2,54 (3H, с); 5,56(2H, с); 6,94(1H, д, J=8,5Гц); 7,32(1H, д, J=8,5Гц); 7,74(1H, с); 7,81(1H, д, J=1,9Гц); 7,96(1H, д, J=8,2Гц); 8,20 (1H,д, J=8.2Гц)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 46-1**

Метил 4-бромметил-3-нитробензоат

Смесь метил 3-нитро-4-метилбензоата (4,147 г), N-бромсукцинимида (7,12 г) и азабисизобутиронитрила (AIBN) (0,40 г) в четыреххлористом углероде (30 мл) перемешивают при 70°C в течение 42 часов. После охлаждения нерастворимое вещество отфильтровывают и фильтрат концентрируют, получая масло (7,40 г), содержащее целевое соединение.

**Препаративный пример 46-2**

2-((N-Ацетил)аминометил)-5-((N-ацетил)карбамоил)-1-нитробензол

Неочищенный метил 4-бромметил-3-нитробензоат (7,40 г), полученный выше, в 25% водной аммиачной воде (140 мл) и метаноле (70 мл) перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют, и добавляют уксусную кислоту (50 мл) и уксусный ангидрид (50 мл). После кипячения с обратным холодильником в течение 30 минут реакционную смесь охлаждают, и добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток промывают хлороформом, получая целевое соединение.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 1,91 (3H, с); 2,34(3H, с); 4,57(2H, д, J=5,9Гц); 7,63(1H, д, J=8,3Гц); 8,19(1H, д, J=8,2Гц); 8,48-8,53(2H, м); 11,26(1H, уш.с).

**Препаративный пример 46-3**

2-((N-Ацетил)аминометил)-5-((N-ацетил)карбамоил)анилин



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

2-((N-Ацетил)аминометил)-5-((N-ацетил)карбамоил)-1-нитробензол (1,00 г) и гидросульфит натрия (7,0 г) в смеси с тетрагидрофураном (5 мл), этанолом (5 мл) и водой (20 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения органический слой отделяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (1,06 г).

**Препаративный пример 46-4**

7-(Ацетилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1,4-дигидро-2-метилхиназолина гидрохлорид

5-(Ацетилкарбамоил)-2-ацетиламинометил)анилин (1,06 г), карбонат калия (1,40 г), йодид калия (0,8 г) и 2,4-дихлорбензилхлорид (1,40 г) в смеси с диметилформамидом (15 мл) и водой (10 мл) перемешивают при 90°C в течение 15 часов. После концентрирования реакционной смеси добавляют воду, и смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт концентрируют, и добавляют метанол (5 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту ( 5 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют и очищают с помощью тонкослойной хроматографии, получая целевое соединение (0,46 г).

**Препаративный пример 46-5**

7-Карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-1,4-дигидро-2-метилхиназолина 1/2 сульфат

К гидрохлориду 7-ацетилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1,4-дигидро-2-метилхиназолина (0,46 г) добавляют воду (1,2



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

г) и концентрированную серную кислоту (1,0 г), и смесь нагревают при 70°C в течение 90 минут. После охлаждения добавляют лед, и осажденное твердое вещество собирают фильтрацией. Осадок промывают водой и 2-пропанолом и сушат, получая целевое соединение (0,145 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 2,24(3H, с); 4,67(2H, с); 5,14(2H, с); 7,14(1H, с); 7,23(2H, т, J=7,2Гц); 7,38(1H, д, J=8,4Гц); 7,65(1H, д, J=7,2Гц); 7,75(1H, с).

**Препаративный пример 47-1**

1-(2,4-Дихлорбензил)-7-(этоксикарбонил)-3-метил-2(1H)-хиноксалинон

Смесь этил 4-амино-3-(2,4-дихлорбензиламино)бензоата (1,90 г) и метилпирувата (0,55 мл) в толуоле (15 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют. Остаток промывают метанолом и сушат, получая целевое соединение (0,50 г) в виде желтых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 1,28(3H, т, J=7,2Гц); 2,53(3H, с); 4,28(2H, кв.J=7,1Гц); 5,49(2H, с); 6,99(1H, д, J=8,6Гц); 7,27(1H, дд, J=8,4 и 2,1Гц); 7,63 (1H, с); 7,76(1H, д, J=2,1Гц); 7,84-7,91(1H, м).

**Препаративный пример 47-2**

7-Карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-2(1H)-хиноксалинон

1-(2,4-Дихлорбензил)-7-(этоксикарбонил)-3-метил-2(1H)-хиноксалинон (0,50 г) в смеси 5% водного раствора гидроксида



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

натрия (3 г) и метанола (20 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения к реакционной смеси добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (4 мл) и воду (10 мл), и осадок собирают фильтрацией. Осадок промывают водой (30 г) и сушат, получая целевое соединение (0,36 г) в виде желтых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 2,52 (3H, с); 5,47(2H, с); 6,92(1H, д, J=8,4Гц); 7,26(1H, дд, J=8,4 и 2,0Гц); 7,62 (1H, с); 7,76(1H, д, J=2,0Гц); 7,84-7,89 (1H, м).

**Препаративный пример 48-1**

1-(2,4-Дихлорбензил)-7-(этоксикарбонил)-2,3(1H,4H)хиноксалиндион

К раствору этил 4-амино-3-(2,4-дихлорбензиламино)бензоата (1,53 г) и диметиланилина (0,71 г) в толуоле добавляют оксалилдихлорид (0,51 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 часов к реакционной смеси добавляют лед. Слой толуола отделяют и промывают 6N хлористоводородной кислотой. Слой толуола концентрируют, и остаток промывают метил трет-бутиловым эфиром и сушат, получая целевое соединение (1,03 г) в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 1,24(3H, т, J=7,2Гц); 4,21(2H, кв, J=7,1Гц); 5,34(2H, с); 7,24-7,32(3H, м); 7,30(1H, д, J=2,1Гц); 7,73(1H, дд, J=8,3 и 1,7Гц); 7,75(1H, д, J=2,1Гц); 12,38(1H, уш. с).

**Препаративный пример 48-2**

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

1-(2,4-Дихлорбензил)-7-(этоксикарбонил)-4-метил-2,3(1H,4H)-хиноксалиндион

Смесь 1-(2,4-дихлорбензил)-7-(этоксикарбонил)хиноксалин-2,3 диона (0,90 г), метилйодида (0,49 г) и карбоната калия (0,63 г) в ацетоне (20 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения реакционную смесь, концентрируют. Остаток промывают водой (150 мл) и метил трет-бутиловым эфиром (100 мл) и сушат, получая целевое соединение (0,84 г) в виде белых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 1,25(3H, т, J=7,1Гц); 3,59(3H, с); 4,23 (2H, кв, J=7,1 Гц); 5,37 (2H, с); 7,24(1H, д, J=8,5Гц); 7,30(1H, дд, J=8,5 и 2,1Гц); 7,42 (1H, д, J=1,6Гц); 7,56 (1H, д, J=8,6Гц); 7,76(1H, д, J=2,1Гц); 7,80(1H,дд, J=8,6 и 1,6Гц).

**Препаративный пример 48-3**

7-Карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-4-метил-2,3(1H,4H)-хиноксалиндион

1-(2,4-Дихлорбензил)-7-(этоксикарбонил)-4-метил-2,4(1H,4H)-хиноксалиндион (0,80 г) в смеси 3% водного раствора гидроксида натрия (10 г) и метанола (15 г) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения к реакционной смеси добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (4 мл) и воду (10 мл), и осадок собирают фильтрацией. Осадок промывают водой (50 г) и метил трет-бутиловым эфиром (30 мл) и сушат, получая целевое соединение (0,56 г) в виде желтых кристаллов.



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 3,59 (3H, с); 5,35(2H, с); 7,20(1H, д, J=8,5Гц); 7,29(1H, дд, J=8,5 и 2,2Гц); 7,41(1H, д, J=1,6Гц); 7,54(1H, д, J=8,7Гц); 7,76(1H, д, J=2,2Гц); 7,80(1H, дд, J=8,6 и 1,7 Гц).

ИК(Нуйол): 1716, 1681, 1659 $см^{-1}$, т.пл. 320-322°С.

**Препаративный пример 49-1**

4-(2,4-Дихлорбензил)-3-(этоксикарбонил)-5-этилимидазо[1,2-b]пиразол

К раствору этил 3-(этоксикарбонил)-5-этилимидазо[1,2-b]пиразола (0,348 г), который получили способом, описанным в патентной публикации Японии, не прошедшей экспертизы, № 163267/1993, в N,N-диметилформамиде добавляют гидрид натрия (60% в масле, 0,100 г), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. 2,4-Дихлорбензилхлорид (0,870 г) добавляют к реакционной смеси, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрируют до сухого состояния, и остаток растворяют в этилацетате. Органический слой промывают водой и сушат. Растворитель выпаривают, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ/этилацетат=2/1), получая целевое соединение (0,510 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,19-1,25(6H,м); 2,45(2H, кв); 4,18 (2H, кв, J= 7,1 Гц); 5,73(2H, с); 6,57(1H, д, J=8,4Гц); 7,12(1H, дд, J=8,4 и 2,0Гц); 7,18(1H, с); 7,41(1H, д, J=2,0Гц); 8,02 (1H, с).

**Препаративный пример 49-2**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-Карбокси-4-(2,4-дихлорбензил)-5-этилимидазо[1,2-b]пиразол

Целевое соединение (0,445 г) получают из 4-(2,4-дихлорбензил)-3-(этоксикарбонил)-5-этилимидазо[1,2-b]пиразола (0,510 г)

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 1,13 (3H, дт, J=7,3 и 1,7Гц); 2,45(2H, кв, J=7,3Гц); 5,75(2H, с); 6,50(1H, д, J=8,3Гц); 7,34(1H, д, J=8,4Гц); 7,66 (2H, д, J=8,3Гц); 7,83(1H, с); 11,82 (1H, уш.с).

**Препаративный пример 50-1**

5-(4-Цианофениламино)метилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион

Смесь пара-аминобензонитрила (2,00 г), кислоты Meldrum'a (2,56 г), этилортоформата (2,76 г) и этанола (10 мл) нагревают при 120°C (температура бани) для выпаривания этанола. К полученному оранжевому твердому веществу добавляют этилацетат. Твердое вещество распыляют, собирают фильтрацией и промывают этилацетатом, получая целевое соединение (3,28 г) в виде белого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,77(6H, с); 7,34(2H, д, J=8Гц); 7,73(2H, д, J=8Гц); 8,67(1H, д, J=15Гц); 11,24(1H, уш.).

**Препаративный пример 50-2**

4-Гидрокси-6-хинолинкарбонитрил

Смесь бифенила (10 мл) и дифенилового эфира (30 мл) нагревают при 250°C и туда же добавляют 5-(4-цианофениламино)метилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (3,28 г).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Смесь перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают до 80°C при перемешивании, и добавляют гексан (100 мл). Смесь перемешивают в ледяной бане в течение 0,5 часов. Полученное твердое вещество собирают фильтрацией и промывают гексаном, получая целевое соединение (1,86 г) в виде желто-коричневого порошка.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 6,15(1H, д, J=7Гц); 7,67(1H, д, J=8Гц); 7,96-8,04(2H, м); 8,42(1H, д, J=4Гц)

**Препаративный пример 50-3**

4-Хлор-хинолинкарбонитрил

Оксихлорид фосфора (0,518 мл) добавляют к ДМФ (9 мл) при внутренней температуре 5-7°C при перемешивании при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 часа. 4-Гидрокси-6-хинолинкарбонитрил (860 мг) добавляют при перемешивании при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при охлаждении льдом в течение 1 часа. Добавляют 1N водный раствор гидроксида натрия (18 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Осадок собирают фильтрацией и промывают водой, получая бледно-коричневый порошок. Полученный порошок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент:хлороформ-метанол=50/1), получая целевое соединение (800 мг) в виде бледно-желтого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 7,62(1H, д, J=7Гц); 7,93(1H, д, J=8Гц); 8,23(1H, д, J=8Гц); 8,65(1H, д, J=4Гц); 8,92 (1H, д, J=7Гц)

**Препаративный пример 50-4**

Метил 4-метокси-6-хинолинкарбоксилат



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

К суспензии 4-хлор-6-хинолинкарбонитрила (910 мг) в метаноле (50 мл) по каплям медленно добавляют концентрированную серную кислоту (5 мл) при перемешивании при охлаждении льдом. Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 15 часов, и добавляют концентрированную серную кислоту (10 мл). Смесь продолжают нагревать при кипячении с обратным холодильником в течение 24 часов. Туда же добавляют водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом, чтобы сделать реакционную смесь щелочной. Реакционную смесь экстрагируют один раз хлороформом. Органический слой промывают один раз водой и насыщенным солевым раствором, соответственно, и сушат над сульфатом магния. Органический слой концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении, получая белое твердое вещество. Твердое вещество распыляют с помощью устройства IPE, получая целевое соединение (910 мг) в виде белого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 3,98 (3H, с); 4,08(3H, с); 6,80(1H, д, J=7Гц); 8,05(1H, д, J=8Гц); 8,29(1H, д, J=8Гц); 8,83(1H, д, J=7Гц); 8,97 (1H, д, J=4Гц)

**Препаративный пример 50-5**

Метил 4-бром-6-хинолинкарбоксилат

К раствору метил 4-метокси-6-хинолинкарбоксилата (910 мг) в ДМФ (7 мл) добавляют трибромид фосфора (1,57 мл) при перемешивании при охлаждении льдом. К смеси добавляют ДМФ (7 мл), и смесь нагревают при 80°C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляют воду (50 мл), и реакционную смесь делают слабощелочной с помощью 1N водным раствором гидроксида



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

натрия. Полученный в результате осадок собирают фильтрацией и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ-метанол=100/0-100/1), получая целевое соединение (420 мг) в виде желтого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 4,03(3H, с); 7,78(1H, д, J=7Гц); 8,15(1H, д, J=8Гц); 8,36(1H, д, J=8Гц); 8,77(1H, д, J=7Гц); 8,95 (1H, д, J=4Гц)

**Препаративный пример 50-6**

4-(4-Фенилфенилокси)-6-хинолинкарбоновая кислота

60% Гидрид натрия (38 мг) суспендируют в диметилимидазолиноне (1 мл.) 4-Фенилфенол (160 мг) добавляют при перемешивании при охлаждении водой, и смесь перемешивают при охлаждении водой в течение 0,5 часа. Метил 4-бром-6-хинолинкарбоксилат (100 мг) добавляют при охлаждении водой, и смесь перемешивают при 100°C в течение 5 часов и затем при 140°C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляют воду (10 мл), и смесь экстрагируют один раз этилацетатом. pH водного слоя доводят до 4 с помощью 1N хлористоводородной кислоты, и полученное в результате твердое вещество собирают фильтрацией, получая целевое соединение (73 мг) в виде бледно-коричневого порошка.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 6,78 (1H,д, J=7Гц); 7,37-7,53(5H,м); 7,72 (2H, д, J=8Гц); 7,84(1H, д, J=8Гц); 8,11(1H, д, J=8Гц); 8,29 (1H, д, J=8Гц); 8,82(1H, д, J=7Гц); 8,97(1H, с)

**Препаративный пример 50-7**

4-Бром-6-хинолинкарбоновая кислота



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 4-бром-6-хинолинкарбоксилат (6,00 г) растворяют в метаноле (60 мл) и тетрагидрофуране (40 мл). К раствору добавляют 1N водный раствор гидроксида натрия (30 мл) с перемешиванием при комнатной температуре, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляют 1N водный раствор гидроксида натрия (20 мл), и смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. Доводят pH реакционной смеси до 4 с помощью 1N хлористоводородной кислоты. Полученное в результате твердое вещество собирают фильтрацией и промывают водой и эфиром, получая 4-бром-6-хинолинкарбоновую кислоту (4,65 г) в виде белого порошка.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 8,06 (1H, д, J=7Гц); 8,18(1H, д, J=8Гц); 8,30(1H, д, J=8Гц); 8,77(1H, с); 8,83(1H, д, J=7Гц)

**Препаративный пример 50-8**

4-(4-Фенилбензилокси)-6-хинолинкарбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 50-6, целевое соединение (1,04 г) получают в виде белого порошка из 4-бром-6-хинолинкарбоновой кислоты (731 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 5,49 (2H, с); 7,26(1H, д, J=7Гц); 7,35-7,51(3H, м) 7,64-7,79 (6H, м); 8,04(1H, д, J=8Гц); 8,21(1H, д, J=8Гц); 8,80(1H, с); 8,86 (1H, д, J=7Гц)

**Препаративный пример 51-1**

Метил 3-(4-фенилбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 1-1, целевое соединение (263 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (200 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,52(3H, с); 3,87(3H, с); 7,39-7,51(3H, м); 7,63-7,72 (4H, м); 7,84(1H, д, J=8Гц); 7,92-7,97(2H, м); 8,00(1H, дд, J=2,8Гц); 8,30(1H, с)

**Препаративный пример 51-2**

Метил 3-((4-фенилфенил)метил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 1-2, целевое соединение (177 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(4-фенилбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (240 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,55 (3H, с); 3,90(3H, с); 4,23(2H, с); 7,20-7,24 (2H, м); 7,28-7,57(7H, м); 7,80(1H, д, J=8Гц); 7,92(1H, дд, J=2,8Гц); 8,30(1H, с)

**Препаративный пример 51-3**

3-((4-Фенилфенил)метил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (134 мг) получают в виде светло-желтых кристаллов из метил 3-((4-фенилфенил)метил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (153 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,59(3H, с); 4,23(2H, с); 7,23-7,34 (3H, м); 7,42(2H, т, J=7Гц); 7,52-7,61 (4H, м); 7,83(1H, д, J=8Гц); 7,92(1H, д, J=8Гц); 8,20(1H, с)

**Препаративный пример 52-1**

Метил 3-(2-хлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 16-2, целевое соединение (220 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (200 мг)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,40(3H, с); 3,89(3H, с); 7,38-7,52(4H, м); 7,80(1H, д, J=8Гц); 8,00(1H, д, J=8Гц); 8,52(1H, с)

**Препаративный пример 52-2**

Метил 3-((2-хлорфенил)гидроксиметил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 35-5, целевое соединение (189 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(2-хлорбензоил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (207 мг)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,52 (3H, с); 3,89(3H, с); 6,51 (1H, с); 7,20-7,38 (3H, м); 7,68(1H, дд, J=2,8Гц); 7,76(1H, дд, J=2,8Гц); 7,90 (1H, с); 8,51 (1H, с)

**Препаративный пример 52-3**

Метил 3-(2-хлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 35-6, целевое соединение (162 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-((2-хлорфенил)-гидроксиметил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (170 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,47 (3H, с); 3,89(3H, с); 4,26(2H, с); 6,69 (1H, д, J=7Гц); 7,02(1H, т, J=7Гц); 7,13(1H, т, J=7Гц); 7,42(1H, д, J=7Гц); 7,82 (1H, д, J=8Гц); 7,93(1H, д, J=8Гц); 8,17 (1H, с)

**Препаративный пример 52-4**

3-(2-Хлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (137 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(2-хлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (145 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,52 (3H, с); 4,27(2H,с); 6,80(1H, д, J=7Гц); 7,17(1H, т, J=7Гц); 7,23(1H, т, J=7Гц); 7,51(1H, д, J=8Гц); 7,83 (1H, дд, J=2,8Гц); 8,02(1H, д, J=8Гц); 8,04(1H, с)

**Препаративный пример 53-1**

3-Нитро-4-пропилбензойная кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 39-1, целевое соединение (31,0 г) получают в виде белых кристаллов из 4-пропилбензойной кислоты (25,0 мг) и дымящей азотной кислоты (60 мл)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,02(3H, т, J=7,4Гц); 1,67-1,76(2H, м); 2,94(2H, т, J=7,8Гц); 7,49(1H, д, J=8,0Гц); 8,22(1H, дд, J=8,0 и 1,7Гц); 8,59 (1H, д, J=1,8Гц)

**Препаративный пример 53-2**

Метил 3-амино-4-пропилбензоат

К 3-нитро-4-пропилбензойной кислоте (31,0 г) добавляют серную кислоту (1,0 г) и метанол (300 мл), и смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 24 часов. После охлаждения к реакционной смеси добавляют 5% палладий на угле (0,60 г) и смесь перемешивают в атмосфере водорода (нормальное давление) в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтруют через Целит и концентрируют. К остатку добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и смесь экстрагируют толуолом. Слой толуола сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая целевое соединение (28,7 г) в виде коричневого масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,00(3H, т, J=7,4Гц); 1,62-1,71 (2H, м); 2,50(2H, т, J=7,7Гц); 3,72(2H,уш с); 3,88 (3H, с); 7,09(1H, д, J=7,8Гц); 7,34 (1H,д, J=1,7Гц); 7,39 (1H, дд, J=7,8 и 1,7 Гц)

**Препаративный пример 53-3**

3-Этил-6-(метоксикарбонил)-1H-индазол

К раствору метил 3-амино-4-попилбензоата (5,07 г) в уксусной кислоте (150 мл) по каплям добавляют раствор нитрита натрия (2,07 г) в воде (5 мл) в течение 5 минут. После перемешивания в течение 20 минут реакционную смесь концентриру-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ют, и затем к остатку добавляют толуол и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Отделенный слой толуола сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остатку дают постоять до частичного отвердевания. Твердое вещество промывают гексаном и сушат, получая целевое соединение (2,44 г) в виде коричневого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,43(3H, т, J=7,6Гц); 3,04(2H, кв, J=7,67 Гц); 3,97(3H, с); 7,75 (1H, дд, J=8,4 и 0,8Гц); 7,81(1H, дд, J=8,4 и 1,3Гц); 8,19(1H, д, J=0,9)

**Препаративный пример 53-4**

1-(2,4-Дихлорбензил)-3-этил-6-(метоксикарбонил)-1H-индазол

Таким же образом, как в препаративном примере 39-5, сырой продукт целевого соединения (3,73 г) получают из 3-этил-6-(метоксикарбонил)-1H-индазола (1,84 г), 60 % гидрида натрия (0,36 г) и 2,4-дихлорбензилхлорида. Сырой продукт используют в следующем этапе без очистки.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 1,42(3H, т, J=7,6Гц); 3,04(2H, кв, J=7,6Гц); 3,94(3H, с); 5,65(2H, с); 6,56(1H, д, J=8,4Гц); 7,07(1H, дд, J=8,4 и 2,0Гц); 7,43 (1H, д, J=2,1Гц); 7,76(1H, д, J=8,4Гц); 7,81 (1H, дд, J=8,4 и 1,0Гц); 8,05(1H,д, J=1,0Гц)

**Препаративный пример 53-5**

6-Карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-3-этил-1H-индазол

Таким же образом, как в препаративном примере 39-6, целевое соединение (2,10 г) получают в виде коричневых кри-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

сталлов из неочищенного 1-(2,4-дихлорбензил)-3-этил-6-(метоксикарбонил)-1Н-индазола (3,70 г).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 1,29(3Н, т, J=7,6Гц); 2,94(2Н, кв, J=7,5Гц); 5,73(2Н, с); 6,77(1Н, д, J=8,4Гц); 7,33(1Н, дд, J=8,4 и 2,0Гц); 7,65-7,69 (2Н, м); 7,87(1Н, д, J=8,4Гц); 8,23(1Н, с)

**Препаративный пример 54-1**

6-Карбамоил-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин

Смесь 3-бром-4-(2,4-дихлорфенил)-2-бутанона (2,14 г), который синтезируют в соответствии со способом, описанном в GB205177A, и 6-аминоникотинамида (2,10 г) в диметилформамиде (5 мл) перемешивают при 100°С в течение 64 часов. После концентрирования реакционной смеси остаток промывают водой и толуолом и сушат, получая сырой продукт целевого соединения (2,00 г) в виде коричневого твердого вещества. Сырой продукт используют в следующем этапе без дальнейшей очистки.

**Препаративный пример 54-2**

6-Карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин

Сырой продукт 6-карбамоил-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (2,00 г) в смеси концентрированной серной кислоты (8,0 г) и воды (8,0 г) перемешивают при 100°С в течение 1 часа. После охлаждения реакционной смеси добавляют лед, и осадок собирают фильтрацией. Осадок промывают водой и сушат, получая сырой продукт целевого соединения

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(1,50 г) в виде коричневого твердого вещества. Сырой продукт используется в следующем этапе без дальнейшей очистки.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,31 (3H, с); 4,45 (2H, с); 6,88(1H, д, J=8,4Гц); 7,30(1H, дд, J=8,3 и 2,1Гц); 7,56(1H, д, J=8,8Гц); 7,61-7,66(1H, м); 7,67 (1H, д, J=2,2Гц); 8,63 (1H, с)

**Препаративный пример 55**

Метил 2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 26-2, целевое соединение (330 мг) получают в виде белых кристаллов из 5-бром-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (1,06 г)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,80 (3H, с); 4,03(3H, с); 8,07(2H, д, J=8Гц)

**Препаративный пример 56-1**

Метил 3-(2,3-дихлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, целевое соединение (70 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,62(3H, с); 4,00(3H, с); 5,72(2H, с); 6,50(1H, д, J=8Гц); 7,07(1H, т, J=8Гц); 7,43(1H, д, J=8Гц); 8,17(2H, кв, J=8Гц)

**Препаративный пример 56-2**

Метил 3-((3-хлорбензо[b]тиофен-2-илметил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, целевое соединение (111 мг) получают в виде белых кристаллов



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

из метил 2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (106 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,68(3Н, с), 4,03(3Н, с); 5,88(2Н, с); 7,35-7,48 (2Н, м); 7,68(1Н, д, J=8Гц); 7,83(1Н, д, J=8Гц); 8,04(1Н, д, J=8Гц); 8,16(1Н, д, J=8Гц)

**Препаративный пример 57-1**

3-(2,3-Дихлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (55 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(2,3-дихлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (63 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$, ): 2,52(3Н, с); 5,65(2Н, (с); 6,46(1Н, д, J=8Гц); 7,25(1Н, т, J=8Гц); 7,63(1Н, д, J=8Гц); 8,02(1Н, д, J=8Гц); 8,16 (1Н, д, J=8Гц)

**Препаративный пример 57-2**

3-(3-Хлорбензо[b]тиофен-2-ил)метил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (82 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-((3-[illegible]хлорбензо[b]тиофен-2-ил)метил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (95 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,65 (3Н, с); 5,90 (2Н, с); 7,42-7,55(2Н, м); 7,81(1Н, д, J=8,[illegible]Гц); 7,93(1Н, д, J=8Гц); 8,02(1Н, д, J=8Гц); 8,13 (1Н, д, J=8Гц)

**Препаративный пример 58-1**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 3-( 2 -хлор-4-фенилфенил)метил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат

Целевое соединение (288 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (484 мг).

**Препаративный пример 58-2**

3-((2-Хлор-4-фенилфенил)метил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (237 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-((3-хлор-4-фенилфенил)метил)-2- метилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (273 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,55 (3H, с); 4,31 (2H, с); 6,84(1H, д, J=8Гц); 7,32-7,48(4H, м); 7,62-7,66(2H, м); 7,81(1H, с); 7,83(1H, д, J=8Гц); 8,04(1H, д, J=8Гц); 8,08(1H, с)

**Препаративный пример 59**

3-Хлорбензо[b]тиофен-2-метиленхлорид

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (220 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-хлорбензо[b]тиофен-2-метанола (200 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 4,92(2H, с); 7,39-7,50(2H, м); 7,78-7,83(2H, м)

**Препаративный пример 60-1**

1-(2-Хлор-4-фенилбензил)-6-(метоксикарбонил)-3-метил-1H-индазол

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 39-5, сырой продукт целевого соединения (1,10 г) получают из 6-(метоксикарбонил)-3-метил-1Н-индазола (0,475 г), 60% гидрида натрия (0,10 г) и 2-хлор-4-фенилбензилбромида (0,70 г). Сырой продукт используется в следующем этапе без очистки.

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$, δ м.д.): 2,64 (3Н, с);3,94(3Н,с); 5,73(2Н, с); 6,74(1Н,д, J=8,1Гц); 7,31(1Н, дд, J=8,1 и 1,8Гц); 7,33-7,38(1Н, м); 7,42(2Н, т, J=7,5Гц); 7,50-7,53(2Н, м), 7,64-7,67(2Н, м); 7,74(1Н, д, J=8,4Гц); 7,82 (1Н,дд, J=8,4 и 1,3Гц); 8,13(1Н, с)

**Препаративный пример 60-2**

6-Карбокси-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-1Н-индазол

Таким же образом, как в препаративном примере 39-6, целевое соединение (0,85 г) получают из 1-(2-хлор-4-фенилбензил)-6-(метоксикарбонил)-3-метил-1Н-индазола (1,10 г).

$^1$Н-ЯМР($DMSO-d_6$): δ м.д. 2,67(3Н, с); 5,77 (2Н, с); 6,91(1Н, д, J=8,1Гц); 7,37(1Н,т,J=7,3Гц); 7,44(2Н, т, J=7,5Гц); 7,54(1Н, дд, J=8,2 и 1,7Гц); 7,65(2Н, д, J=7,5Гц); 7,67-7,71(1Н, м); 7,77(1Н, д, J=1,7Гц); 7,84(1Н, д, J=8,4Гц); 8,28(1Н, с)

**Препаративный пример 61-1**

1-(4-Бром-2-хлорбензил)-6-(метоксикарбонил)-3-метил-1Н-индазол.

Таким же образом, как в препаративном примере 39-5, сырой продукт целевого соединения (2,00 г) получают из 6-( метоксикарбонил)-3-метил-1Н-индазола (0,63 г), 60% гидрида на-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

трия (0,13 г) и 4-бром-2-хлорбензилхлорида (1,30 г). Сырой продукт используют в следующем этапе без очистки.

**Препаративный пример 61-2**

1-(4-Бром-2-хлорбензил)-6-карбокси-3-метил-1Н-индазол

Таким же образом, как в препаративном примере 39-6, целевое соединение (1,00 г) получают из неочищенного 1-(4-бром-2-хлорбензил)-6-(метоксикарбонил)-3-метил-1Н-индазола (2,00 г).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 2,50(3Н, с); 5,70 (2Н, с); 6,77(1Н, д, J=8,4Гц); 7,46(1Н, дд, J=8,3 и 2,0Гц); 7,68(1Н, дд, J=8,4 и 1,0Гц); 7,77(1Н, д, J=2,0Гц); 7,82(1Н, д, J=8,5Гц); 8,24(1Н, с)

**Препаративный пример 62-1**

3-(4-Бром-2-хлорбензоил)-5-(метоксикарбонил)-2-метил-бензо[b]фуран

Таким же образом, как в препаративном примере 31-2, целевое соединение (3,09 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]фурана (1,90 г), 4-бром-2-хлорбензоилхлорида (2,80 г) и хлорида алюминия (2,67 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 2,43 (3Н, с), 3,924 (3Н, с); 7,31(1Н, д, J=8,2Гц); 7,49(1Н, д, J=8,6 Гц); 7,59(1Н,д, J=8,1Гц) 7,70(1Н, д, J=1,4Гц); 8,05(1Н, д, J=8,5Гц); 8,28 (1Н, с)

**Препаративный пример 62-2**

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(4-Бром-2-хлорбензил)-5-(метоксикарбонил)-2-метил-бензо[b]фуран

Таким же образом, как в препаративном примере 31-3, бледно-желтое масло, (4,00 г), содержащее целевое соединение, как основной компонент, получают из 3-(4-бром-2-хлорбензоил)-5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]фурана (3,09 г). Масло используется в следующем этапе без очистки.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$, δ м.д.): 2,40 (3H, с); 3,89(3H, с); 4,01 (2H, с); 6,89 (1H, д, J=8,5Гц); 7,25(1H, д, J=8,3Гц); 7,42(1H, д, J=8,7Гц); 7,57(1H, д, J=1,9Гц); 7,94 (1H, дд, J=8,5 и 1,5Гц); 7,98 (1H,с)

**Препаративный пример 62-3**

3-(2-Хлор-4-фенилбензил)-5-(метоксикарбонил)-2-метил-бензо[b]фуран

К неочищенному 3-(4-бром-2-хлорбензил)-5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]фурану (4,00 г) добавляют раствор фенилборной кислоты (1,34 г) в этаноле (3 мл), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,40 г), карбонат натрия (1,59 г), воду (7,50 г) и толуол (30 мл), и смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 80 минут. После охлаждения нерастворимое вещество удаляют фильтрацией через Целит, и фильтрат промывают этилацетатом и водой. Насыщенный солевой раствор добавляют к фильтрату. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют, полу-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

чая масло (3,50 г), содержащее целевое соединение, как основной компонент. Масло используется в следующем этапе без очистки.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,δ м.д.): 2,44(3H, с), 3,89(3H, с); 4,12(2H, с); 7,09-8,09(11H, м)

**Препаративный пример 62-4**

5-Карбокси-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метилбензо[b]фуран

Таким же образом, как в препаративном примере 31-4, целевое соединение (1,22 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из неочищенного 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-5-(метоксикарбонил)- 2-метилбензо[b]фурана (3,50 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 2,48(2H, с); 4,15(2H, с); 7,30(1H, д, J=8,1Гц); 7,36 (1H, т, J=7,3Гц); 7,44(2H, т, J=7,6Гц); 7,56(1H, дд, J=8,0 и 1,9Гц); 7,57 (1H, д, J=8,6Гц); 7,66( 2H, д, J=7,4Гц); 7,75(1H, д, J=1,9Гц); 7,82(1H, дд, J=8,6 и 1,7Гц); 7,95(1H, д, J=1,5 Гц)

**Препаративный пример 63**

3-(4-Бром-2-хлорбензил)-5-карбокси-2-метилбензо[b]фуран

Таким же образом, как в препаративном примере 31-4, целевое соединение (0,67 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-5-(метоксикарбонил)-2-метилбензо[b]фурана (1,15 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,44 (3H, с); 4,08(2H, с), 7,18(1H, д, J=8,3Гц); 7,47(1H, дд, J=8,3 и 2,0Гц); 7,56(1H, д, J=8,5Гц); 7,74(1H, д, J=2,1Гц); 7,82 (1H, дд, J=8,6 и 1,7Гц); 7,89(1H, д, J=1,6 Гц)



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 64-1**

Метил 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2 метил 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (2,20 г) и метил 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (2,00 г) получают в виде бледно-желтого порошка из метил 2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (2,68 г) и 2,4-дихлорбензилхлорида (3,29 г)

Метил 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,53 (3Н, с), 3,99(3Н, с); 5,63(2Н, с); 6,60(1Н, д, J=8Гц); 7,10(1Н, дд, J=8 и 2Гц); 7,47(1Н, д, J=2Гц); 8,07(1Н, д, J=8Гц); 8,14 (1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/е 350$(M+H)^+$

Метил 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,64(3Н, с), 4,02(3Н, с); 5,41(2Н, с); 6,43(1Н, д, J=8Гц); 7,14(1Н, дд, J=8 и 2Гц); 7,50(1Н,д,J=2Гц); 7,54(1Н, д, J=8Гц); 8,08 (1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/е 350$(M+H)^+$

**Препаративный пример 64-2**

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(2,4-Дихлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (1,98 г) получают в виде белого порошка из метил 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (2,17 г).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,51 (3Н, с); 5,60 (2Н, с); 6,60(1Н, д, J=8,Гц); 7,32(1Н, д, J=8Гц); 7,76(1Н, с); 8,00(1Н,д, J=8Гц); 8,13(1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/е 334$(M-H)^-$

**Препаративный пример 65-1**

2-Хлор-4-(тиофен-2-ил)бензиловый спирт

Таким же образом, как в препаративном примере 11-2, целевое соединение (196 мг) получают в виде бледно-желтого масла из 4-бром-2-хлорбензилового спирта (500 мг) и 2-тиофенбороновой кислоты (318 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,93(1Н, т, J=8Гц); 4,79(2Н, д, J=8Гц); 7,09(1Н, т, J=3Гц); 7,29-7,34(2Н, м); 7,46-7,54 (2Н, м); 7,61(1Н, с)

**Препаративный пример 65-2**

2-Хлор-1-(метансульфонилокси)метил)-4-(тиофен-2-ил)бензол

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение получают из 2-хлор-4(тиофен-2-ил)бензилового спирта (196 мг). Это соединение используют в следующем этапе без очистки.

**Препаративный пример 65-3**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат получают в виде аморфного вещества (120 мг) и метил 1-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат получают в виде аморфного вещества (86 мг) из метил 2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (148 мг) и 2-хлор-1-((метансульфонилокси)метил-4-(тиофен-2-ил)бензола (210 мг).

Метил 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,58 (3Н, с); 4,00(2Н, с); 5,69(2Н, с); 6,65 (1Н, д, J=8Гц); 7,08(1Н, т, J=4Гц); 7,25-7,36 (3Н, м); 7,69(1Н, д, J=2Гц); 8,08(1Н, д, J=8Гц); 8,16 (1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 398(М+1)

Метил 1-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$ ): 2,68(3Н, с); 4,01(2Н, с); 5,45(2Н, с); 6,50(1Н, д, J=8Гц); 7,09(1Н, т, J=4Гц); 7,28-7,39(3Н,м); 7,58 (1Н, д, J=8Гц); 7,70(1Н, уш с); 8,08 (1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 398(М+1)

**Препаративный пример 65-4**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-[2-Хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-2, целевое соединение (61 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (70 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,53 (3Н, с); 5,62 (2Н, с); 6,60(1Н, д, J=8Гц); 7,14(1Н, т, J=4Гц); 7,49(1Н, д, J=8Гц); 7,59(2Н, д, J=4Гц); 7,87 (1Н, д, J=2Гц); 8,01(1Н,д, J=8Гц); 8,14(1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 382(М-1) т.пл. 247-248°С

**Препаративный пример 66-1**

*Метил* 3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил]бензил-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

К суспензии метил 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (50 мг, 0,126 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) добавляют N-хлорсукцинимид (19 мг, 0,138 ммоль) при комнатной температуре. Спустя тридцать минут к реакционной смеси добавляют дихлорметан (0,5 мл), получая чистый прозрачный раствор. Через четыре часа добавляют N-хлорсукцинимид (19 мг, 0,138 ммоль). Реакционную смесь оставляют на ночь и затем концентрируют. Остаток очищают с помощью п-ТСХ )хлороформ/метанол=40/1), получая целевое соединение (52 мг, 95,7%) в виде бесцветного масла.

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,56 (3Н, с); 3,99(2Н, с); 5,69(2Н,с); 6,64 (1Н, д,J=8Гц); 6,89(1Н, т, J=4Гц); 7,06(1Н, д, J=4 Гц);



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7,22(1H, д, J=8Гц); 7,58 (1H, с); 8,08(1H, д, J=8Гц); 8,16(1H, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 432(M+1)

**Препаративный пример 66-2**

3-[2-Хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (33 мг) получили в виде бесцветных кристаллов из метил 3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (50 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,53 (3Н,с); 5,62 (2Н, с); 6,59(1Н, д, J=8Гц); 7,18(1Н, д, J=4Гц); 7,42(1Н, д, J=8Гц); 7,49(1Н, д, J=4Гц); 7,87 (1Н, с); 8,01(1Н, д, J=8Гц); 8,14(1Н,д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 416(M-1) т.пл. 242-243°С

**Препаративный пример 67-1**

2-Хлор-4-винилбензиловый спирт

Таким же образом, как в препаративном примере 11,1, целевое соединение (1,23 г) получают в виде бесцветного твердого вещества из 4-бром-2-хлорбензилового спирта (2,0 г) и трибутил(винил)олова) (3,32 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$,): 1,91(1Н, т, J=7 Гц); 4,78(2Н, д, J=7Гц); 5,30(1Н, д, J=10Гц); 5,76(1Н, д, J=16Гц); 6,65 (1Н, дд, J=16,10Гц); 7,30(1Н,д, J=8Гц); 7,39-7,47(2Н, м)

**Препаративный пример 67-2**

2-Хлор-1-((метансульфонилокси)метил)-4-винилбензол



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение получают из 2-хлор-4-винилбензилового спирта (600 мг). Это соединение используют в следующей ступени без очистки.

**Препаративный пример 67-3**

Метил 3-(2-хлор-4-винилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-хлор-4-винилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-хлор-4-винилбензил)-2-метил-3Н- имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат получают в виде бледно-желтых кристаллов (387 мг), и метил 1-(2-хлор-4-винилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат получают в виде аморфного вещества (264 мг) из метил 2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (478 мг) и 2-хлор-1-((метансульфонилокси)метил-4-винилбензола (678 мг).

Метил 3-(2-хлор-4-винилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,53 (3Н, с); 4,00(2Н, с); 5,30(1Н, д, J=10Гц); 5,67 (2Н, с); 5,73(1Н, д, J=16Гц); 6,56-6,67 (2Н, м); 7,13 (1Н, д, J=8Гц); 7,47(1Н, д, J=2Гц); 8,07 (1Н, д, J=8Гц); 8,16(1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 342(М+1), т.пл. 185-186°С

Метил 1-(2-хлор-4-винилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,66(3H, с); 4,01 (2H, с); 5,34(1H, д, J=10Гц); 5,43(2H, с); 5,76(1H, д, J=16Гц); 6,47(1H, д, J=10Гц); 6,61(1H, дд, J=16,10Гц); 7,15(1H, д, J=8Гц); 7,50 (1H, с); 7,56(1H, д, J=8Гц); 8,08 (1H, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 342(M+1)

**Препаративный пример 67-4**

Метил 3-(2-хлор-4-этилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

К раствору метил 3-(2-хлор-4-винилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (230 мг, 0,67 ммоль) в 1,4-диоксане (4,6 мл) добавляют диоксид платины (23 мг), и смесь подвергают каталитическому восстановлению при нормальной температуре. Спустя шесть часов реакционную смесь фильтруют через Целит, и фильтрат концентрируют, получая черные кристаллы. Полученные кристаллы подвергают флэш-хроматографии на силикагеле (силикагель 40 мл, элюент: хлороформ/этилацетат = 5/1-4/1) и кристаллизуют из диизопропилового эфира, получая целевое соединение (213 мг) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,20(3H, д, J=8Гц); 2,53 (3H, с); 2,60(2H, кв, J=8Гц); 3,99 (3H, с); 5,65 (2H, с); 6,53(1H, д, J=8Гц); 6,92(1H, д, J=8Гц); 7,28 (1H, с); 8,05(1H, д, J=8Гц); 8,14(1H, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 344(M+1) т.пл. 172-173°C

**Препаративный пример 67-5**

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(2-Хлор-4-этилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (61 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-этилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (209 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 1,14 (3Н, д, J=8Гц); 2,50(3Н, с); 2,59(2Н, кв, J=8Гц); 5,59(2Н, с); 6,45 (1Н, д, J=8Гц); 7,06(1Н, д, J=8Гц); 7,14 (1Н, с); 8,00(1Н, д, J=8Гц); 8,12(1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 328(М-1) т.пл. 194-196°С

**Препаративный пример 68**

3-(2-Хлор-4-винилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (128 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-винилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (150 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,5 (3Н, с); 5,32(1Н, д, J=10Гц); 5,60(2Н, с); 5,89(1Н, д, J=16Гц); 6,54(1Н, д, J=8Гц); 6,70(1Н, дд, J=16,10 Гц); 7,32 (1Н, д, J=8Гц); 7,71(1Н, с); 8,01 (1Н,д, J=8Гц); 8,14(1Н,д, J=8Гц);

Масс (ESI): м/z 326(М-1) т.пл. 229-230°С

**Препаративный пример 69-1**

2-Хлор-1-((метансульфонилокси)метил)-4-метилбензол

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (383 мг) получают в виде бесцветного масла из 2-хлор-4-метилбензилового спирта (259 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,35(3H,с); 2,98(3H, с); 5,31(2H, с); 7,11(1H, д, J=8Гц); 7,26(1H, с); 7,36(1H, д, J=8Гц)

**Препаративный пример 69-2**

Метил 3-(2-хлор-4-метилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-Хлор-4-метилбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-хлор-4-метилбензил)-2-метил-3H-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилат (74 мг) и метил 1-(2-хлор-4-метилбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (80 мг) получают в виде белых порошков из метил 2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (152 мг) и 2-хлор-1-((метансульфонилокси)метил)-4-метилбензола (230 мг)

Метил 3-(2-хлор-4-метилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,29(3H, с); 2,51(3H, с); 3,99(3H, с); 5,64 (2H, с); 6,51(1H, д, J=8Гц); 6,90(1H, д, J=8Гц); 7,24 (1H, с); 8,05(1H, д, J=8 Гц); 8,13(1H, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/е 330$(M+H)^+$

Метил 1-(2-хлор-4-метилбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,32(3H, с); 2,65(3H, с); 4,01(3H, с); 5,40(2H, с); 6,41(1H, д, J=8Гц); 6,94(1H, д, J=8Гц); 7,28(1H, с); 7,54(1H, д, J=8Гц); 8,06(1H, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/е 330$(M+H)^+$

**Препаративный пример 69-3**

3-(2-Хлор-4-метилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (98 мг) получают в виде белого порошка из метил 3-(2-Хлор-4-метилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (68 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,26 (3H, с); 2,49(3H, с); 5,59(2H, с); 6,41(1H, д, J=8Гц); 7,02(1H, д, J=8Гц); 7,39(1H,с); 8,00(1H, д, J=8Гц); 8,11(1H, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/Е 314$(M-H)^-$

**Препаративный пример 70-1**

4-Бром-1-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил-2-хлорбензол

К раствору 4-бром-2-хлорбензилового спирта (14,48 г) в N,N-диметилформамиде (72 мл) добавляют имидазол (5,34 г) и трет-бутилхлордифенилсилан (19,8 г) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляют воду, и полученный в результате продукт дважды экстрагируют гексаном. Органические слои объединяют и промывают последовательно водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором и сушат над безводным



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

сульфатом магния. Растворитель выпаривают, и остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле (гексан), получая целевое соединение (29,22 г) в виде бесцветного масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,10(9H,с); 4,75(2H, с); 7,32-7,50(8H, м); 7,55-7,72 (5H, м)

**Препаративный пример 70-2**

1-((трет-Бутилдифенилсилилокси)метил)-2-хлор-4-(н-пентил)бензол

Тетрагидрофуран (5 мл) добавляют к магнию (438 мг, стружка) в атмосфере аргона и по каплям добавляют небольшое количество раствора 4-бром-((третбутилдифенилсилилокси)метил)-2-хлорбензола (7,92 г) в тетрагидрофуране (10 мл). Убедившись в наступлении реакции, реакционную смесь разбавляют тетрагидрофураном (6,5 мл) и нагревают до 60°C. Оставшееся исходное вещество добавляют по каплям в течение 45 минут. После завершения капельного добавления реакционную смесь кипятят при нагревании в течение 30 минут, получая раствор (примерно 0,6 М) 4-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)-3-хлорфенилмагний бромида в тетрагидрофуране.

Затем 1-йодпентан (910 мг) добавляют к суспензии комплекса бромид меди - диметилсульфид (62 мг) в гексаметилфосфор триамиде (0,3 мл) в атмосфере азота, и смесь нагревают до 60°C. Туда же по каплям добавляют вышеупомянутый раствор 5 мл) 4-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил-3-хлорфенилмагний бромида в тетрагидрофуране через 10 минут после удаления непрореагировавшего магния. После завершения капельного добавления реакционную смесь кипятят с обратным холодильником



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

при нагревании в течение 2 часов. Водный аммония хлорид добавляют к реакционной смеси, и полученный в результате продукт трижды экстрагируют гексаном. Органические слои объединяют, промывают последовательно водой и насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают, и остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле (гексан), получая целевое соединение (914 мг) в виде бесцветного масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,89 (3H, т, J=7Гц); 1,11(9H, с); 1,22-1,40(4H, м); 1,52-1,68(2H, м); 2,52-2,62(2H, м); 4,80(2H, с); 7,07-7,16(2H, м); 7,31-7,48(6H, м); 7,61(1H, д, J=8Гц); 7,64-7,74 (4H, м); 7,64-7,74(4H, м).

**Препаративный пример 70-3**

2-Хлор-4-(н-пентил)бензиловый спирт

Раствор (1,0 М, 2,4 мл) тетрабутиламмония фторида/тетрагидрофурана добавляют к раствору 1-((третбутилдифенилсилилокси)метил)-2-хлор-4-(н-пентил)бензола(890 мг) в тетрагидрофуране (4,5 мл) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляют воду, и полученный в результате продукт трижды экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют и промывают последовательно разбавленной хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат =7/1),

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

получая целевое соединение (345 мг) в виде бесцветного масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,88(3H, т, J=7Гц); 1,21-1,41(4H, с); 1,51-1,66 (2H, м); 1,90(1H, уш т, J=7Гц); 2,51-2,63 (2H, м); 4,74(2H, д, J=7Гц); 7,08(1H, д, J=8Гц); 7,19 (1H, с); 7,35(1H, д, J=8Гц)

**Препаративный пример 70-4**

2-Хлор-1-((метансульфонилокси)метил)-4-(н-пентил)бензол

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (530 мг) получают в виде бесцветного масла из 2-хлор-4-(н-пентил)бензилового спирта (333 мг)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,89(3H, т, J=7Гц); 1,22-1,44(4H, с); 1,51-1,67(2H, м); 2,52-2,64(2H, м); 2,99(3H, с); 5,31(2H, с); 7,12(1H, д, J=8Гц); 7,25 (1H, с); 7,38(1H, д, J=08Гц); 7,38(1H, д, J=8Гц)

**Препаративный пример 70-5**

Метил 3-(2-хлор-4-(н-пентил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-хлор-4-(н-пентил)бен-зил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-хлор-(н-пентил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (147 мг) и метил 1-(2-хлор-4-(н-пентил)бензил-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (176 мг) получают в виде бледно-желтых порошков из метил 2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (230 мг) и 2-хлор-1-((метансульфонилокси)метил)-4-(н-пентил)бензола (440 мг).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 3-(2-хлор-4-(н-пентил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,88(3Н, т, J=7Гц); 1,19-1,40(4Н, с); 1,48-1,64 (2Н, м); 2,48-2,59(2Н, м); 2,53(3Н, с); 3,99(3Н, с); 5,65(2Н,с); 6,52(1Н, д, J=8Гц); 6,90(1Н, д, J=8Гц); 7,25(1Н, с); 8,07(1Н, д, J=8Гц); 8,14(1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/Е 386$(M+H)^+$

Метил 1-(2-хлор-4-(н-пентил)бензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,88(3Н, т, J=7Гц); 1,19-1,40 (4Н, м);1,50-1,64(2Н,М); 2,49-2,61 (2Н, м); 2,65(3Н, с); 4,01(3Н,с); 5,40(2Н, с);6,42 (1Н, дд, J=8Гц); 6,93(1Н, д, J=8Гц); 7,29(1Н,с); 7,55(1Н, д, J=8Гц); 8,07(1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/Е 386$(M+H)^+$

**Препаративный пример 70-6**

3-(2-Хлор-4-(н-пентил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (119 мг) получают в виде белого порошка из метил 3-(2-хлор-4-(н-пентил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пи-ридин-5-карбоксилата (135 мг).

$^1$Н-ЯМР($DMSO-d_6$): 0,84(3Н, т, J=7Гц); 1,13-1,37 (4Н, м); 1,43-1,60(2Н, м); 2,44-2,60(2Н, м); 2,50(3Н, с); 5,58(2Н,с); 6,45(1Н, д, J=8Гц); 7,03(1Н, д, J=8Гц); 7,39(1Н, с); 8,01(1Н, д, J=8Гц); 8,12(1Н, д, J=8Гц);

Масс (ESI): м/Е 370$(M-H)^-$

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 71-1**

1-((трет-Бутилдифенилсилилокси)метил)-2-хлор-4-изобутилбензол

Таким же образом, как в препаративном примере 70-2, целевое соединение (1,644 г, 76%) получают в виде бесцветного масла из 4-бром-1-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)-2-хлорбензола и изобутилйодида.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,90(6H, д, J=7Гц); 1,10(9H,с); 1,75-1,96(1H, м); 2,44(2H, д, J=7Гц); 4,80(2H, с); 7,03-7,11(2H, м); 7,30-7,46(6H, м); 7,56-7,74(5H, м).

**Препаративный пример 71-2**

2-Хлор-4-изобутилбензиловый спирт

Таким же образом, как в препаративном примере 70-3, целевое соединение (568 мг) получают в виде бесцветного масла из 1-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)-2-хлор-4-изобутилбензола (1,71 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,90(6H, д, J=7Гц); 1,74-1,95(1H, м); 1,18(1H, уш т, J=7Гц); 2,44(2H, д, J=7Гц); 4,75(2H, д, J=7Гц); 7,05 (1H, д, J=8Гц); 7,16(1H, с); 7,35(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 71-3**

2-Хлор-4-изобутил-1-(метансульфонилокси)метил)бензол

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (458 мг) получают в виде бесцветного масла из 2-хлор-4-изобутилбензилового спирта (293 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,90(6H, д, J=7Гц); 1,75-1,96 (1H, м); 2,48(2H, д, J=7Гц); 3,00(3H, с); 5,31(2H, м); 7,09(1H, д, J=8Гц); 7,22 (1H, с); 7,39(1H, д, J=8Гц).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 71-4**

Метил 3-(2-хлор-4-изобутилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-хлор-4-изобутилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14=2, метил 3-(2-хлор-4-изобутилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (124 мг) и метил 1-(2-хлор-4-изобутилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (152 мг) получают в виде бледно-желтых порошков из метил 2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (212 мг) и 2-хлор-4-изобутил-1-((метансульфонилокси)метил)бензол (390 мг).

Метил 3-(2-хлор-4-изобутилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5 b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,88(6Н, д, J=7Гц); 1,71-1,90(1Н, м); 2,40(2Н, д, J=7Гц); 2,52(3Н, с); 3,99(3Н, с); 5,64(2Н, с); 6,53(1Н,д,J=8Гц); 6,87(1Н, д, J=8Гц); 7,21 (1Н, с); 8,05(1Н, д, J=8Гц); 8,13(1Н, д, J=8Гц);

Масс (ESI): м/Е 372$(M+H)^+$

Метил 1-(2-хлор-4-изобутилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,88(6Н, д, J=7Гц); 1,71-1,92(1Н, м);2,42(2Н, д, J=7Гц); 2,65(3Н, с); 4,00(3Н, с); 5,41(2Н,с); 6,41(1Н,д, J=8Гц); 6,90(1Н, д, J=8Гц); 7,24(1Н, с); 7,55(1Н, д, J=8Гц); 8,07(1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/е 372$(M+H)^+$



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 71-5**

3-(2-Хлор-4-изобутилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (122 мг) получают в виде белого порошка из метил 3-(2-хлор-4-изобутилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (116 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 0,82(6Н, д, J=7Гц); 1,68-1,89(1Н, м); 2,42(2Н, д, J=7Гц); 2,50(3Н, с); 5,59(2Н, с); 6,44(1Н, д, J=8Гц); 7,01(1Н, д, J=8Гц); 7,36 (1Н, с); 8,00(1Н, д, J=8Гц); 8,12(1Н,д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/Е 356$(M-H)^-$

**Препаративный пример 72-1**

1-((трет-Бутилдифенилсилилокси)метил)-2-хлор-4-(циклогексилметил)бензол

Таким же образом, как в препаративном примере 70-2, целевое соединение (797 мг, 56%) получают в виде бесцветного масла из 4-бром-1-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)2-хлорбензола и циклогексилметилйодида.

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,82-1,75(11Н, м); 1,11((9Н, с); 2,45(2Н, д,J=7Гц); 4,79(2Н, с); 7,03-7,11(2Н, м); 7,31-7,48(6Н, м); 7,61(1Н, д, J=8Гц); 7,63-7,73(4Н, м).

**Препаративный пример 72-2**

2-Хлор-4-(циклогексилметил)бензиловый спирт

Таким же образом, как в препаративном примере 70-3, целевое соединение (378 мг) получают в виде бесцветного масла



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

из 1-((трет-бутилдифенилмсилилокси)метил)-2-хлор-4-(циклогексилметил)бензола (1,03 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,82-1,74(11H, м); 1,87(1H, уш т, J=7Гц); 2,44 (2H, д, J=7Гц); 4,74(2H, д, J=7Гц); 7,04(1H, д, J=8Гц); 7,15(1H, с); 7,34(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 72-3**

2-Хлор-4-(циклогексилметил)-1-((метансульфонилокси)метил)бензол

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (543 мг) получают в виде бесцветного масла из 2-хлор-4-(циклогексилметил)бензилового спирта (365 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,80-1,75(11H, м); 2,46(2H, д, J=7Гц); 2,99(3H, с); 5,30(2H, с); 7,08(1H, д, J=8Гц); 7,20(1H, с); 7,38 (1H, д,J=8Гц).

**Препаративный пример 72-4**

Метил 3-(2-хлор-4-(циклогексилметил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (170 мг) и метил 1-(2-хлор-4-(циклогексилметил)бензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-хлор-4-(циклогексилметил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (170 мг) и метил 1-(2-хлор-4-(циклогексилметил)бензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (222 мг) получают в виде бледно-желтых порошков из метил 2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (229

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

мг) и 2-хлор-4-(циклогексилметил)-1-((метансульфонилокси)метил)бензола (469 мг).

Метил 3-(2-хлор-4-циклогексилметил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,80-1,74(11Н, м); 2,40(2Н,д,J=7Гц); 2,53(3Н, с); 3,99(3Н, с); 5,64(2Н, с); 6,52(1Н, д, J=8Гц); 6,86(1Н, д, J=8Гц); 7,21(1Н, с); 8,05(1Н, д, J=8Гц); 8,13(1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/Е 412$(M+H)^+$

Метил 1-(2-хлор-4-(циклогексилметил)бензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,80-1,75(11Н, м); 2,43(2Н, д, J=7Гц); 2,65(3Н, с); 4,01(3Н, с); 5,04(2Н,с); 6,40(1Н, д, J=8Гц); 6,89(1Н, д, J=8Гц); 7,24 (1Н, с); 7,56(1Н, д, J=8Гц); 8,07(1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/Е 412$(M+H)^+$

**Препаративный пример 72-5**

3-(2-Хлор-4-(циклогексилметил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (180 мг) получают в виде белого порошка из метил 3-(2-хлор-4-(циклогексилметил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (156 мг).

$^1$Н-ЯМР($DMSO-d_6$): 0,78-1,68 (11Н, М); 2,42 (2Н, д, J=7Гц); 2,50(3Н, С); 5,58(2Н, с): 6,44(1Н, д, J=8Гц);

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7,00(1H, д, J=8Гц); 7,35(1H, с); 8,01(1H, д, J=8Гц); 8,13 (1H, д, J=8Гц);

Масс (ESI): м/Е 396$(M-H)^-$

**Препаративный пример 73-1**

4-Бром-1-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-хлор-бензол

Таким же образом, как в препаративном примере 70-1, целевое соединение (6,10 г) получают в виде бесцветного масла из 4-бром-2-хлорбензилового спирта (4,42 г).

$^1$H-ЯМР(CDC1): 0,12 (6H,с); 0,95(9H, с); 4,71(2H,с); 7,37-7,50(3H, м).

**Препаративный пример 73-2**

4-((трет-Бутилдиметилсилилокси)метил-3-хлорбензальдегид

Раствор (1,6М, 8,3 мл) н-бутиллития/гексана добавляют к раствору 4-бром-1-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-хлорбензола (4,03 г) в тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота при -60°С, и смесь перемешивают в течение 45 минут. Реакционную смесь один раз нагревают до 0°С и затем охлаждают до -40°С, и 1-формилпиперидин (1,63 г) добавляют по каплям в течение 3 минут. Затем реакционную смесь нагревают до 0°С в течение 2 часов. Водный хлорид аммония добавляют к реакционной смеси, и полученный в результате продукт дважды экстрагируют гексаном. Органические слои объединяют, промывают последовательно разбавленной хлористоводородной кислотой, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают, и остаток подвергают колоночной



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=30/1), получая целевое соединение (2,49 г) в виде бесцветного масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,16(6H,с); 0,98(9H,с); 4,83(2H, с);7,70-7,86(3H, м); 9,96(1H, с).

Масс (ESI): м/Е 283$(M-H)^-$

**Препаративный пример 73-3**

(Е)-1-((трет-Бутилдиметилсилилокси)метил)-2-хлор-4-(2-фенилэтенил)бензол

Гидрид натрия (70% в минеральном масле, 81 мг) добавляют к смеси 4-((третбутилдиметилсилилокси)метил)-3-хлорбензальдегида (571 мг) и диэтилбензилфосфоната (502 мг) в N,N-диметилформамиде (2 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре, и смесь перемешивают при 40°С в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляют воду, и полученный в результате продукт трижды экстрагируют эфиром. Органические слои объединяют, промывают водой и насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают, и остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=50/1), получая целевое соединение (448 мг) в виде бесцветного масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,14(6H, с); 0,97(9H, с); 4,80(2H, с); 7,03(1H, д, J=16Гц); 7,10(1H, д,J=16Гц); 7,26-7,58(8H, м).

**Препаративный пример 73-4**

(Е)-2-Хлор-4-(2-фенилэтенил)бензиловый спирт

Таким же образом, как в препаративном примере 70-3, целевое соединение (422 мг) получают в виде белого порошка из

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(E)-1-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-хлор-4-(2-фенилэтенил)бензола (745 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,91(1H, уш т, J=7Гц); 4,79(2H, д, J=7Гц); 7,02(1H, д, J=16Гц); 7,12(1H, д, J=16Гц); 7,24-7,55 (8H, м).

**Препаративный пример 73-5**

(E)-2-Хлор-1-((метансульфонилокси)метил)-4-(2-фенилэтенил)бензол

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (583 мг) получают в виде белого твердого вещества из (E)-2-хлор-4-(2-фенилэтенил)бензилового спирта (412 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 3,01(3H, с); 5,34(2H, с); 7,02(1H, д, J=16Гц); 7,14(1H, д, J=16Гц); 7,27-7,61(8H, м).

**Препаративный пример 73-6**

Метил (E)-3-(2-хлор-4-(2-фенилэтенил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил (E)-1-(2-хлор-4-(2-фенилэтенил)бензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил (E)-3-(2-хлор-4-(2-фенилэтенил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (163 мг) и метил (E)-1-(2-хлор-4-(2-фенилэтенил)бензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (194 мг) получают в виде белых порошков из метил 2-метил-1H- имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (250



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

мг) и (Е)-2-хлор-1-((метансульфонилокси)метил)-4-(2-фенилэтенил)бензола (518 мг).

Метил (Е)-3-(2-хлор-4-(2-фенилэтенил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,54 (3Н, с); 3,99(3Н, с); 5,68(2Н, с); 6,61(1Н,д, J=8Гц ); 6,97(1Н, д, J=16Гц); 7,08(1Н, д, J=16Гц); 7,16-7,62(7Н, м); 8,08(1Н, д, J=8Гц); 8,14 (1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/Е 418$(M+H)^+$

Метил (Е)-1-(2-хлор-4-(2-фенилэтенил)бензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,65(3Н, с); 4,01 (3Н, с); 5,44(2Н, с); 6,48 (1Н, д, J=8Гц); 6,97(1Н, д, J=16Гц); 7,10(1Н, д, J=16Гц); 7,19-7,64(8Н, м); 8,08(1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/Е 418$(M+H)^+$

**Препаративный пример 73-7**

(Е)-3-(2-хлор-4-(2-фенилэтенил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (149 мг) получают в виде белого порошка из метил(Е)-3-(2-хлор-4-(2-фенилэтенил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (158 мг).

$^1$Н-ЯМР($DMSO-d_6$): 2,52 (3Н, с); 5,63(2Н, с); 6,59(1Н, д, J=8Гц); 7,16-7,48(6Н, м); 7,53-7,63(2Н, м); 7,84(1Н, с); 8,01(1Н, д, J=8Гц); 8,14(1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/Е 402$(M-H)^-$

**Препаративный пример 74-1**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

2-Хлор-4-гидроксибензойная кислота

4-Амино-2-хлорбензойную кислоту (10,01 г) гомогенно растворяют в 12,5% серной кислоте (400 мл) путем нагревания смеси до 70°C и охлаждают льдом. Водный раствор нитрита натрия (4,24 г/вода 12 мл) по каплям добавляют к этой суспензии в течение 5 минут при температуре не более 8°C. Спустя 5 минут этот раствор постепенно выливают в воду (500 мл) при температуре 80°C, при которой в растворе происходит энергичное образование пузырей газа, и раствор становится красным. Реакционную смесь продолжают перемешивать при 80°C в течение 1 часа. После охлаждения полученный в результате продукт три раза экстрагируют эфиром. Органические слои объединяют, промывают последовательно разбавленной хлористоводородной кислотой, водой и насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают и добавляют небольшое количество диизопропилового эфира для проведения кристаллизации, причем получают целевое соединение (6,32 г) в виде оранжевого порошка.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 6,79 (1H, дд, J=8 и 2Гц); 6,88(1H, д, J=2Гц); 7,77(1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/Е 171$(M-H)^-$

**Препаративный пример 74-2**

Бензил 4-бензилокси-2-хлорбензоат

Карбонат калия (1,67 г) и бензилбромид (1,73 г) добавляют к раствору 2-хлор-4-гидроксибензойной кислоты (695 мг) в N,N-диметилформамиде (3,5 мл), и смесь перемешивают в течение 14 часов при комнатной температуре. К реакционной сме-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

си добавляют 1N хлористоводородную кислоту, и полученный в результате продукт три раза экстрагируют эфиром. Органические слои объединяют, промывают последовательно водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната калия и насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают, и остаток перекристаллизуют из диизоприлового эфира/гексана, получая целевое соединение (1,13 г) в виде бледно-желтого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 5,09(2H, с); 5,32(2H, с); 6,87(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,05(1H, д, J=2Гц); 7,29-7,50(10H, м); 7,91 (1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/Е 353$(M+H)^+$

**Препаративный пример 74-3**

4-бензилокси-2-хлорбензойная кислота

Этанол (8,8 мл), 1,4-диоксан (2,2 мл) и 1N водный раствор гидроксида натрия (4,7 мл) добавляют к бензил 4-бензилокси-2-хлорбензоату (1,12 г). Смесь перемешивают при 70°C в течение 1,5 часов. Растворитель выпаривают, и к остатку добавляют воду для его растворения. После промывания эфиром водный слой подкисляют 1N хлористоводородной кислотой, и полученный в результате осадок собирают фильтрацией, получая целевое соединение (810 мг) в виде бледно-желтого порошка.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 5,20 (2H, с); 7,06(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,18(1H, д, J=2Гц); 7,29-7,50(5H, м); 7,82(1H, д, J=8Гц);

Масс (ESI): м/Е 261$(M-H)^-$

**Препаративный пример 74-4**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

4-бензилокси-2-хлорбензиловый спирт

К раствору 4-бензилокси-2-хлорбензойной кислоты (788 мг) в тетрагидрофуране (7,9 мл) добавляют по каплям борандиметилсульфидный комплекс (10,0 М, 0,6 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота, и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 2,5 часов. Реакционной смеси дают остыть до комнатной температуры, и по каплям осторожно добавляют 1N хлористоводородную кислоту (1,5 мл) с последующим перемешиванием в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют воду, и полученный в результате продукт три раза экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, промывают последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают, получая целевое соединение (778 мг) в виде белого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,83(1H, уш т, J=7Гц); 4,70(2H, д, J=7 Гц); 5,05(2H, с); 6,88(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,01 (1H, д, J=2Гц); 7,28-7,46 (6H, м).

**Препаративный пример 74-5**

4-Бензилокси-2-хлорбензилхлорид

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (639 мг) получают в виде бесцветного масла из 4-бензилокси-2-хлорбензилового спирта (523 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 4,67(2H, с); 5,05 (2H, с); 6,87(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,02(1H, д, J=2Гц); 7,28-7,44(6H, м).

**Препаративный пример 74-6**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (130 мг) и метил 1-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (141 г) получают в виде бледно-желтых порошков из метил 2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (229 мг) и 4-бензилокси-2-хлорбензилхлорида (509 мг).

Метил 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,53(3Н, с); 4,00(3Н, с); 5,01 (2Н,с); 5,62(2Н, с); 6,63(1Н, д, J=8Гц); 6,72(1Н,дд, J=8 и 2Гц); 7,06(1Н, д, J=2Гц); 7,30-7,42 (5Н, м); 8,04(1Н, д, J=8Гц); 8,13(1Н, д, J=8Гц)

Масс(ESI):м/Е 422$(M+H)^+$

Метил 1-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,66 (3Н, с); 4,01(3Н, с); 5,02(2Н,с); (5,38(2Н,с);6,48(1Н, д, J=8Гц); 6,75(1Н, дд, J=8 и 2Гц); 7,08(1Н,д,J=2Гц); 7,28-7,47(5Н, м); 7,54(1Н, д, J=8Гц); 8,06 (1Н, д, J=8Гц)

Масс(ESI):м/Е 422$(M+H)^+$

**Препаративный пример 74-7**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(4-Бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (110 мг) получают в виде белого порошка из метил 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (116 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,39 (3Н, с); 5,08(2Н, с); 5,51(2Н,с); 6,41(1Н, д, J=8 Гц); 6,88(1Н, дд, J=8 и 2Гц); 7,23(1Н, д, J=2Гц);7,28-7,45(5Н, м); 7,85(2Н, с).

Масс(ESI):м/Е 406$(M-H)^-$

**Препаративный пример 75-1**

Метил 3-(2-хлор-4-метоксибензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-хлор-4-метоксибензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-хлор-4-метоксибензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (62 мг) и метил 1-(2-хлор-4-метоксибензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (62 мг) получают в виде белых порошков из метил 2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (145 мг) и 2-хлор-4-метоксибензилбромида (215 мг).

Метил 3-(2-хлор-4-метоксибензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,52(3H, с); 3,77(3H, с); 4,00(3H, с); 5,61 (2H, с); 6,65(2H, с); 6,97(1H, с); 8,04(1H, д, J=8Гц); 8,12(1H, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/Е 346$(M+H)^+$

Метил 1-(2-хлор-4-метоксибензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,65(3H, с); 3,78(3H, с); 4,01(3H, с); 5.38(2H, с); 6,51 (1H, д, J=8Гц); 6,68(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,00(1H, д, J=2Гц); 7,54(1H, д, J=8Гц); 8,04 (1H, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/Е 346$(M+H)^+$

**Препаративный пример 75-2**

3-(2-хлор-4-метоксибензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (83 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из метил 3-(2-хлор-4-метоксибензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (78 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,50 (3H, с); 3,55(3H, с); 5,53(2H, с);6,58(1H, д, J=8 Гц); 6,81(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,13(1H, д, J=2Гц); 7,99(1H, д, J=8Гц); 8,11 (1H, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/Е 330$(M-H)^-$

**Препаративный пример 76-1**

Изоприл 2-хлор-4-изопропоксибензоат

Таким же образом, как в препаративном примере 74-2, целевое соединение (839 мг) получают в виде бледно-коричневого

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

масла из 2-хлор-4-гидроксибензойной кислоты (500 мг) и изопропилйодида (1,18 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,36(12H, м); 4,59(1H, м); 4,59(1H, м); 5,24(1H, м); 6,78(1H, д, J=8Гц); 6,93(1H, с); 7,82(1H, дд, J=8Гц).

**Препаративный пример 76-2**

2-Хлор-4-изопропоксибензиловый спирт

Алюмогидрид лития (100 мг) добавляют к раствору изопропил 2-хлор-4-изопропоксибензоата (675 мг) в эфире (6,8 мл), и смесь перемешивают в течение 2 часов. К реакционной смеси по каплям добавляют последовательно воду (0,8 мл), 1N водный раствор гидроксида натрия (0,8 мл) и воду (2,4 мл) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляют эфир и воду, и органический слой отделяют. Полученный в результате продукт экстрагируют эфиром из водного слоя. Органические слои объединяют, промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают, получая целевое соединение (513 мг) в виде коричневого масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,32(6H, д, J=6Гц); 1,97(1H, д, J=6Гц); 4,52(1H, м); 4,70(2H, д, J=6Гц); 6,78(1H, дд, J=2Гц); 6,92 (1H, д, J=2Гц); 7,33(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 76-3**

2-Хлор-4-изопропоксибензилхлорид

Пиридин (0,5 мл) и тионилхлорид (0,18 мг) последовательно добавляют к раствору 2-хлор-4-изопропоксибензилового спирта (401 мг) в дихлорметане (2 мл) при охлаждении льдом,



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

и смесь перемешивают в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляют воду, и полученный в результате продукт три раза экстрагируют гексаном. Органические слои объединяют, промывают последовательно 1N хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают, получая целевое соединение (353 мг) в виде желтого масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,32(6H, д, J=7Гц); 4,52(1H, с, J=7Гц); 4,65 (2H, с); 6,76(1H, д, J=8 и 2Гц); 6,91(1H, д, J=2Гц); 7,32 (1H, д, J=8,5Гц).

**Препаративный пример 76-4**

Метил 3-(2-хлор-4-изопропоксибензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-хлор-4-изопропоксибензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-хлор-4-изопропоксибензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (73 мг) и метил 1-(2-хлор-4-изопропоксибензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (80 мг) получают в виде белых порошков из метил 2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (194 мг) и 2-хлор-4-изопропоксибензилхлорида (340 мг).

Метил 3-(2-хлор-4-изопропоксибензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,29(6H, д, J=7Гц); 2,54(3H, с); 4,00(3H, с); 4,47(1H, септ, J=7Гц); 5,61(2H, с); 6,62(2H, с); 6,95(1H, с); 8,05(1H, д, J=8Гц); 8,13(1H, д, J=8Гц)

Масс(ESI):м/Е 374$(M+H)^+$

Метил 1-(2-хлор-4-изопропоксибензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,30(6H, д, J=7Гц); 2,65 (3H, с); 4,00 (3H, с); 4,48(1H, септ, J=7Гц); 5,35(2H, с); 6,47 (1H, д, J=8Гц); 6,64(1H, дд, J=8 и 2Гц); 6,98 (1H, д, J=2Гц); 7,54(1H, д,J=8Гц); 8,06(1H, д, J=8Гц)

Масс(ESI):м/Е 374$(M+H)^+$

**Препаративный пример 76-5**

3-(2-Хлор-4-изопропоксибензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (66 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из метил 3-(2-хлор-4-изопропоксибензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (67 мг).

$^1$H-ЯМР($DMSO-d_6$): 1,23 (6H, д, J=7Гц); 2,50(3H, с); 4,60(1H, септ, J=7Гц); 5,53(2H, с); 6,52(1H, д, J=8Гц); 6,79(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,11 (1H, д, J=2Гц); 8,01(1H, д, J=8Гц); 8,12(1H, д, J=8Гц)

Масс(ESI):м/Е 358$(M-H)^-$

**Препаративный пример 77-1**

н-Бутил 4-(н-бутокси)-2-хлорбензоат

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 74-2, целевое соединение (839 мг) получают в виде бледно-коричневого масла из 2-хлор-4-гидроксибензойной кислоты (500 мг) и н-бутилйодида (1, 28 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,98(6Н, т, J=6Гц); 1,48(4Н, м); 1,76(4Н, м); 3,99 (2Н, т, J=6Гц); 4,30(2Н, т, J=6Гц); 6,80(1Н, д, J=8Гц); 6,95 (1Н, с); 7,86(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 77-2**

4-(н-Бутокси)-2-хлорбензиловый спирт

Таким же образом, как в препаративном примере 80-2, который будет приведен ниже, целевое соединение (513 мг) получают в виде бледно-коричневого масла из н-бутил 4-(н-бутокси)-2-хлорбензоата (835 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$):0,98(3Н, т, J=6Гц); 1,48 (2Н, м); 1,76(2Н, м);1,86(1Н,т,J=6Гц); 3,95(2Н, т, J=6Гц); 4,71(2Н, д, J=6Гц); 6,80(1Н, д, J=8Гц); 6,93(1Н, с); 7,34(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 77-3**

4-(н-Бутокси)-2-хлорбензилхлорид

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (505 мг) получают в виде бесцветного масла из 4-(н-бутокси)-2-хлорбензилового спирта (475 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,98(3Н, т, J=7Гц); 1,38-1,56(2Н, м); 1,68-1,82(2Н, м); 3,95(2Н, т, J=7Гц); 4,67(2Н, с); 6,78(1Н, дд, J=8 и 2Гц); 6,92(1Н, д, J=2Гц); 7,33 (1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 77-4**

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 3-(4-(н-бутокси)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(4-(н-бутокси)-2-хлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(4-н-бутокси)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (105 мг) и метил 1-(4-(н-бутокси)-2-хлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (111 мг) получают в виде бледно-желтых порошков из метил 2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (230 мг) и 4-(н-бутокси)-2-хлорбензилхлорида (443 мг).

Метил 3-(4-(н-бутокси)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,96(3Н, т, J=7Гц); 1,38-1,54(2Н, м); 1,65-1,81(2Н, м); 2,52(3Н, с); 3,90(2Н, т, J=7Гц); 4,00(3Н, с); 5,60(2Н, с); 6,63(2Н, с); 6,95(1Н, с); 8,04(1Н,д,J=8Гц); 8,13(1Н, д, J=8Гц),

Масс(ESI):м/Е 388$(M+H)^+$

Метил 1-(4-(н-бутокси)-2-хлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,95(3Н, т, J=7Гц); 1,38-1,53(2Н, м);1,66-1,81(2Н, м); 2,65)3Н, с); 3,92(2Н, т, J=7Гц); 4,01(3Н, с); 5,37(2Н, с); 6,48(1Н, д, J=8Гц); 6,67(1Н, дд, J=8 и 2Гц); 6,99 (1Н, д, J=2Гц); 7,55(1Н,д, J=8Гц); 8,06(1Н,д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/Е 388$(M+H)^+$

**Препаративный пример 77-5**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(4-(н-Бутокси)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (90 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из метил 3-(4-(н-бутокси)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (90 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 0,90 (3Н, т, J=7Гц); 1,30-1,48(2Н, м); 1,57-1,71)(2Н, м); 2,50(3Н, с); 3,94(2Н, т, J=7Гц); 5,54(2Н, с); 6,53(1Н, д, J=8Гц); 6,80(1Н, дд, J=8 и 2Гц); 7,13 (1Н, д, J=2Гц);8,00(1Н,д,J=8Гц); 8,11(1Н, д, J=8Гц)

Масс(ESI):м/Е 372(М-Н)$^-$

**Препаративный пример 78-1**

Циклогексилметил 2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензоат

Таким же образом, как в препаративном примере 74-2, целевое соединение (1,14 г) получают в виде бледно-коричневого масла из 2-хлор-4-гидроксибензойная кислота (500 мг) и циклогексилметилбромида (1,23 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,08(4Н, м); 1,26(6Н, м); 1,78(12Н, м); 3,78(2Н, д,J=6Гц); 4,12(2Н, д, J=6Гц); 6,80(1Н, д, J=8Гц); 6,96(1Н, с); 7,88(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 78-2**

2-Хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензиловый спирт

Таким же образом, как в препаративном примере 80-2, который будет приведен ниже, целевое соединение (903 мг) полу-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

чают в виде бледно-коричневого масла из циклогексилметил 2-хлор-4-((циклогексилметил)оксибензоата (1,13 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,85-1,90(11H, м); 3,44(1H, д, J=6Гц); 3,73(2H, д, J=6Гц); 4,70(2H, д, J=6Гц); 6,79(1H, дд, J=8,1Гц); 6,92 (1H, д, J=1Гц); 7,33(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 78-3**

2-Хлор-4-((циклогексил)метилокси)бензилхлорид

Таким же образом, как в препаративном примере 76-3, целевое соединение (844 мг) получают в виде бесцветного масла из 2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензилового спирта (855 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,82-1,91(11H, м); 3,72(2H, д, J=7Гц); 4,66(2H, с); 6,78(1H, дд, J=8 и 2Гц); 6,92(1H, д, J=2Гц); 7,32(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 78-4**

Метил 3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (58 мг) и метил 1-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (58 мг) и метил 1-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (36 мг) получают в виде бесцветных масел из метил 2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

карбоксилата (194 мг) и 2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензилхлорида (403 мг).

Метил 3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,90-1,90(11Н, м); 2,52(3Н, с); 3,69(2Н, д, J=7Гц); 3,99(3Н, с); 5,61(2Н, с); 6,62(2Н, с); 6,95(1Н, с); 8,04(1Н, д, J=8Гц); 8,13(1Н, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/Е 428$(M+H)^+$

Метил 1-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,92-1,92(11Н, м); 2,64(3Н, с); 3,69(2Н, д, J=7Гц); 4,00(3Н, с); 5,37(2Н, с); 6,48(1Н, д, J=8Гц); 6,65(1Н, дд, J=8 и 2Гц); 6,98(1Н, д, J=2Гц); 7,53 (1Н, д, J=8Гц); 8,04(1Н, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/Е 428$(M+H)^+$

**Препаративный пример 78-5**

3-(2-Хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (53 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из метил 3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (53 мг).

$^1$Н-ЯМР($DMSO-d_6$): 0,90-1,82 (11Н, м); 2,50(3Н,с); 3,76(1Н, д, J=7Гц); 5,53(2Н,с); 6,54(1Н, д, J=8Гц); 6,80(1Н, дд, J=8Гц и 2Гц); 7,12(1Н, д, J=2Гц); 8,00(1Н,д, J=8Гц); 8,11(1Н, д, J=8Гц).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс(ESI):м/Е 412(M-H)$^-$

**Препаративный пример 79-1**

2-Хлор-4-((2(N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил)окси)бензальдегид

К раствору 2-[N-(2-гидроксиэтил)-N-метиламино]пиридина (3,87 г) в сухом N,N-диметилформамиде (39 мл) добавляют гидрид натрия (60% в масле, 1,12 г), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют 2-хлор-4-фторбензальдегид (4,43 г), и смесь перемешивают в течение 3 дней. Смесь разбавляют этилацетатом и промывают водой. Водный слой дважды экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, сушат над сульфатом магния и концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=9/1), получая целевое соединение (3,30 г) в виде бледно-желтого масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 3,13(3H, с); 4,01(2H, т, J=6Гц); 4,28(2H, т, J=6Гц); 6,52(1H, д, J=8Гц); 6,60(1H, дд, J=8,5Гц); 6,90(1H, дд, J=8,2Гц); 7,02(1H, д, J=8,2Гц); 7,48(1H, т, J=8Гц); 7,87(1H, д, J=8Гц); 8,18(1H, д, J=5Гц); 10,00(1H, с).

**Препаративный пример 79-2**

2-Хлор-4-((2-(N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил)окси)бензиловый спирт

Боргидрид натрия (58 мг) добавляют к раствору 2-хлор-4-((2-(N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил)окси)бензальдегида (438 мг) в этаноле (3 мл) при комнатной температуре, и смесь

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

перемешивают в течение 2 часов. 1N хлористоводородную кислоту (1,5 мл) добавляют по каплям к реакционной смеси для разложения излишнего реагента, и всю смесь разбавляют этилацетатом. Добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия для нейтрализации смеси, и полученный в результате продукт дважды экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают, получая целевое соединение (437 мг) в виде бесцветного масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$,): 3,12(3H, с); 3,97(2H, т, J=5Гц); 4,17(2H, т, J=5Гц); 4,70(2H, с); 6,51(1H,д,J=8Гц); 6,58(1H, дд, J=8 и 5Гц); 6,79 (1H, дд, J=8 и 2Гц); 6,97(1H, д, J=2Гц); 7,32(1H, д, J=8Гц); 7,46(1H, т, J=8Гц); 8,16(1H, д, J=5Гц).

Масс(ESI):м/Е 293$(M+H)^+$

**Препаративный пример 79-3**

2-Хлор-4-((2-(N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил) окси)бензилхлорид

Таким же образом, как в препаративном примере 76-3, целевое соединение (662 мг) получают в виде бледно-желтого масла из 2-хлор-4-((2-(N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил)окси)бензилового спирта (557 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 3,13(3H, с); 3,99(2H,т,J=5Гц); 4,19(2H, т, J=5Гц); 4,65(2H, с); 6,51(1H, д, J=8Гц); 6,58(1H, дд, J=8 и 5Гц); 6,79 (1H,дд, J=8 и 2Гц); 7,00(1H,д, J=2Гц); 7,31(1H, д, J=8Гц); 7,47(1H, т, J=8Гц); 8,17(1H, д, J=5Гц).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 79-4**

Метил 3-(2-Хлор-4-((2-(N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-хлор-4-((2-(N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил)окси)бензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-Хлор-4-((2-(N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (156 мг) и метил 1-(2-Хлор-4-((2-(N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил)окси)бензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (160 мг) получают в виде бесцветных масел из метил 2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (290 мг) и 2-хлор-4-((2-(N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил)окси)бензилхлорида (577 мг).

Метил 3-(2-хлор-4-((2-(N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,51(3Н, с); 3,11(3Н, с); 3,95(2Н, т, J=5Гц); 3,99(3Н, с); 4,14(2Н, т, J=5Гц); 5,60(2Н, с); 6,49(1Н, д, J=8Гц); 6,55 (1Н, дд, J=8 и 5Гц); 6,63(2Н, с); 7,02(1Н, с); 7,44(1Н, т, J=8 Гц); 8,04(1Н, д, J=8Гц); 8,13(1Н, д, J=8Гц); 8,15(1Н,д, J=5Гц).

Масс(ESI):м/Е 466$(M+H)^+$

Метил 1-(2-Хлор-4-((2-(N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил)окси)бензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,64(3Н, с); 3,11(3Н,с) 3,95(2Н,т,J=5Гц); 4,01(3Н, с); 4,15(2Н, т, J=5Гц); 5,35 (2Н, с); 6,45-6,60(3Н, м); 6,68



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,08(1H, д, J=2Гц); 7,44 (1H, т, J=8Гц); 7,52(1H, д, J=8Гц); 8,01(1H,д, J=8Гц); 8,04(1H, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/Е 466$(M+H)^+$

**Препаративный пример 79-5**

3-(2-Хлор-4-((2-(N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (114 мг) получают в виде белого порошка из метил 3-(2-хлор-4-((2-(N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата(143 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,50 (2H,с); 3,03 (3H, с); 3,87 (2H, т, J=5Гц); 4,13(2H, т, J=5Гц); 5,53 (2H, с); 6,50-6,65(3H, м); 6,82(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,20(1H, д, J=2); 7,49 (1H, т, J=8Гц); 7,99(1H,д, J=8Гц); 8,06(1H, д, J=5Гц); 8,10(1H,д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/Е 450$(M-H)^-$

**Препаративный пример 80-1**

Метил 2-хлор-4-(метилтио)бензоат

Тиометоксид натрия (459 мг) добавляют к раствору метил 4-бром-2-хлорбензоата (1,25 г) в N,N-диметилформамиде (10 мл) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают в течение 2 часов. 1N хлористоводородную кислоту добавляют к реакционной смеси, и полученный в результате продукт три раза экстрагируют эфиром. Органические слои объединяют, промывают последовательно водой и насыщенным солевым раствором и сушат над



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают, и остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=10/1), получая целевое соединение (835 мг) в виде бесцветного масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,49(3H, с); 3,90(3H, с); 7,11(1H, т, J=8Гц); 7,23(1H, с);7,78 (1H, д, J=8Гц)

**Препаративный пример 80-2**

2-хлор-4-(метилтио)бензиловый спирт

Метил 2-хлор-4-(метилтио)бензоат (806 мг) добавляют по каплям к суспензии алюмогидрида лития (139 мг) в тетрагидрофуране (8 мл) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляют эфиром, и по каплям добавляют 1N хлористоводородную кислоту (10 мл). Полученный в результате продукт три раза экстрагируют эфиром. Органические слои объединяют, промывают последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают, получая целевое соединение (725 мг) в виде бесцветного масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,92(1H, уш т, J=7Гц); 2,48(3H, с); 4,73(2H, д, J=7Гц); 7,15(1H, д, J=8Гц); 7,23(1H, с);7,37(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 80-3**

2-Хлор-1-(метансульфонилокси)метил)-4-(метилтио)бензол

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (1,02 г) получают в виде бесцветного масла из 2-хлор-4-((метилтио)бензилового спирта (687 мг)



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,48(3H, с); 3,00(3H, с); 7,15(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,26(1H, д, J=2Гц); 7,38(1H,д,J=8Гц)

**Препаративный пример 80-4**

Метил 3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (457 мг) и метил 1(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (402 мг) получают в виде белого порошка из метил 2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (573 мг) и 2-хлор-1-((метансульфонилокси)-4-метилтио)бензола (955 мг).

Метил 3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,44(3H, с); 2,53(3H, с); 4,00(3H, с); 5,63(2H, с); 6,58(1H, д, J=8Гц); 6,96(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,28(1H, д, J=2Гц); 8,06(1H, д, J=8Гц); 8,13 (1H, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 362$(M+H)^+$

Метил 1-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,45 (3H, с); 2,65(3H, с); 4,01(3H, с); 5,39 (3H, с); 6,42(1H, д, J=8Гц); 6,98(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,30(1H, д, J=2Гц); 7,54(1H, д, J=8Гц); 8,08(1H, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 362$(M+H)^+$

**Препаративный пример 80-5**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-(2-Хлор-4-(метилтио(бензил)-2-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (184 мг) получают в виде белого порошка из метил 3-(2-ХЛОР-4-(метилтио)бензил)2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (146 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,45 (3Н, с); 2,50(3Н, с); 5,60(3Н, с); 6,44(1Н,д,J=8Гц); 7,10(1Н, дд, J=8Гц); 7,42(1Н, с); 8,00(1Н, д, J=8Гц); 8,10(1Н, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 346$(M-H)^-$

**Препаративный пример 81-1**

Метил 3-(2-хлор-4-(метилсульфинил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата

К раствору метил 3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (148 мг) в дихлорметане (2,8 мл) добавляют м-хлорнадбензойную кислоту (81 мг) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляют хлороформом, промывают последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают, и к остатку добавляют ацетонитрил для проведения кристаллизации, получая целевое соединение (118 мг) в виде белого порошка.

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,55 (3Н, с); 2,71(3Н, с); 3,99(3Н, с); 5,71(2Н, с); 6,78(1Н, д, J=8Гц); 7,32 (1Н, д, J=8Гц); 7,80(1Н, с); 8,09(1Н, д, J=8Гц); 8,16(1Н, д, J=8Гц).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс(ESI):м/е 378$(M+H)^+$

**Препаративный пример 81-2**

3-(2-Хлор-4-(метилсульфинил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (112 мг) получают в виде белого порошка из метил 3-(2-хлор-4-(метилсульфинил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (112 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,54 (2Н, с); 2,76(3Н, с); 5,67(2Н, с); 6,75(1Н,д,J=8Гц); 7,52(1Н, д, J=8Гц); 7,88(1Н, с); 8,01(1Н, д, J=8Гц); 8,14(1Н, д, J=8).

Масс(ESI):м/е 362$(M-H)^-$

**Препаративный пример 82-1**

2-Хлор-4-(метансульфонил)-1-((метансульфонилокси)метил)бензол

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (737 мг) получают в виде белого порошка из 2-хлор-4-(метансульфонил)бензилового спирта (457 мг) и метансульфонилхлорида (261 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 3,31(3Н, с); 3,33(3Н, с); 5,42(2Н, с); 7,85(1Н, д, J=8Гц); 7,79(1Н, д, J=8Гц); 8,07(1Н,с)

**Препаративный пример 82-2**

Метил 3-(2-хлор-4-(метансульфонил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-хлор-4-(метансульфонил)бензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-хлор-4-(метансульфонил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (233 мг) получают в виде белых кристаллов, и метил 1-(2-хлор-4-(метансульфонил)бензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (25 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (200 мг) и 2-хлор-4-((метансульфонил)-1-((метансульфонилокси)метил)бензола (344 мг).

Метил 3-(2-хлор-4-(метансульфонил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,56(3Н, с); 3,03(3Н, с); 3,99(3Н, с); 5,72(2Н, с); 6,80(1Н, д, J=8Гц); 7,08(1Н, д, J=8Гц); 8,05(1Н, с); 8,10(1Н, д,J=8Гц); 8,16(1Н, д, J=8Гц).

Метил 1-(2-хлор-4-(метансульфонил)бензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,70(3Н,с); 3,10(3Н, с); 4,03(3Н, с); 5,62(2Н, с); 6,62-6,70(1Н, м); 7,75-8,12(4Н, м).

**Препаративный пример 82-3**

3-(2-Хлор-4-(метилсульфонил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (199 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-(метилсульфонил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,53 (3H, с); 3,25(3H, с); 5,70(2H, с); 6,80(1H, д, J=8Гц); 7,75(1H, д, J=8Гц); 8,00(1H, д, J=8Гц); 8,10(1H, с, ); 8,13 (1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 83-1**

2-Хлор-1-((метансульфонилокси)метил)-4-нитробензол

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (3,56 г) получают в виде коричневых кристаллов из 2-хлор-нитробензилового спирта (2,5 г) и метансульфонилхлорида (1,68 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 3,12 (3H, с); 5,40(2H, с); 7,73(1H, д, J=8Гц); 8,18(1H, дд, J=2,8Гц); 8,79(1H, д, J=2Гц).

**Препаративный пример 83-2**

Метил 3-(2-хлор-4-нитробензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-хлор-4-нитробензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-хлор-4-нитробензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (1,02 г) получают в виде белых кристаллов, и метил 1-(2-хлор-4-нитробензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (330 мг) получают в виде бледно-коричневых кристаллов из метил 2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (2,00 г) и 2-хлор-1-((метансульфонилокси)метил)-4-нитробензола (3,06 г).

Метил 3-(2-хлор-4-нитробензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,55 (3H, с); 3,99(3H, с); 5,73(2H,с); 6,80(1H, д, J=8Гц); 7,97(1H, д, J=8Гц); 8,08(1H, д, J=8Гц); 8,16(1H, д, J=8Гц); 8,33 (1H, с).

Метил 1-(2-хлор-4-нитробензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,65 (3H, с); 4,03(3H, с); 5,51(2H, с); 6,62(1H, д, J=8Гц); 7,53(1H, дд, J=8Гц); 8,01(1H, дд, J=2,8Гц); 8,10 (1H, д, J=8Гц); 8,39(1H,д, J=2Гц).

**Препаративный пример 83-3**

Метил 3-(4-амино-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Метил 3-(2-хлор-4-нитробензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (705 мг) суспендируют в этаноле (6 мл) и добавляют восстановленное железо (437 мг), и уксусную кислоту (1,01 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 2 часов. Затем добавляют восстановленное железо (218 мг) и уксусную кислоту (1,01 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтруют через Целит, нерастворимое вещество промывают этанолом, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К концентрату добавляют водный раствор гидрокарбоната натрия и этилацетат, чтобы водный слой стал щелочным. На этой стадии часть целевого соединения выпадает в осадок. Осадок собирают фильтрацией, и фильтрат распределяют между слоями. Органический слой промывают последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. Целевое соединение, которое выпало в осадок во время нейтрализации растворяют в смешанном растворителе метанол/хлороформ (1/4), и смесь фильтруют. Оба фильтрата объединяют и концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение (608 мг) в виде белого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,53 (3H, с); 3,75(3H, с); 4,00(3H, с); 5,67(2H, с); 6,40(1H, дд, J=2,8Гц); 6,54(1H, дд, J=1,8Гц); 6,72(1H, д, J=1Гц); 8,02(1H, д, J=8Гц); 8,12(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 83-4**

Метил 3-(4-(бензиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Метил 3-(4-амино-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (100 мг) растворяют в метаноле (1 мл), и добавляют бензальдегид (39 мг), хлорид цинка (49 мг) и цианоборгидрид натрия (23 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов и кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 15 минут. Добавляют бензальдегид (16 мг), хлорид цинка (21 мг) и цианоборгидрид натрия (10 мг), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляют ледяную воду и затем насыщенный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом, и органический слой промывают последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

сульфитом магния и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют гексан, и выпавшие в осадок бледно-желтые кристаллы промывают, собирают фильтрацией и сушат при пониженном давлении, получая целевое соединение (120 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,52(3H, с); 3,98(3H, с); 4,17(1H, д, J=7Гц); 4,27(1H, д, J=6Гц); 5,56 (2H, с); 6,34 (1H, д, J= 2,8Гц); 6,55(1H, дд, J=8Гц); 6,66 (1H, д, J=2Гц); 7,25-7,37(5H, м); 8,02(1H, д, J=8Гц); 8,10(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 83-5**

3-(4-Бензиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (82 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(4-(бензиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,48 (3H,с); 4,22(2H, д, J=6Гц);5,44(2H, с); 6,43(2H, с); 6,58-6,63(1H, м); 6,68(1H,с); 7,17-7,25(1H, м); 7,27-7,30(4H, м); 7,98(1H, д, J=8Гц); 8,08(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 84-1**

Метил 3-(4-(н-бутиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 84-4, целевое соединение (87 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(4-амино-2-хлорбензил)-2-метил-3H-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (100 мг) и н-бутилальдегида (37 мг)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,93(3H, т, J=8Гц); 1,37-1,48(2H, м); 1,52-1,62 (2H, м); 2,55(3H, с); 4,00(2H, кв, J=7Гц); 3,72(1H, уш с); 4,01 (3H, с); 5,57 (2H, с); 6,32 (1H, дд, J=2,8Гц); 6,57(1H, д, J=8Гц); 6,60 (1H, д, J=2Гц); 8,02(1H, д, J=8Гц); 8,12(1H,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 84-2**

3-(4-(н-бутиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (54 мг) получают в виде белого порошка из метил 3-(4-(н-бутиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (75 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 0,88 (3H, т, J=8Гц); 1,23-1,40(2H, м); 1,42-1,53(2H, м); 2,49(3H, с); 2,92(2H, кв, J=7Гц); 5,45(2H, с); 5,93(1H, т, J=7Гц); 6,38(1H, д, J=8Гц); 6,44(1H, д, J=8Гц); 6,63(1H, с); 8,00(1H, д, J=8Гц); 8,10(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 85-1**

Метил 3-(2-хлор-4-(N,N-диметиламино)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Метил 3-(4-амино-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (100 мг) растворяют в ацетонитриле (1 мл) и добавляют 37% водный раствор формальдегида (0,123 мл) и цианоборгидрид натрия (29 мг), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляют 37%



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

водный раствор формальдегида (0,123 мл) и цианоборгидрид натрия (29 мг), и добавляют уксусную кислоту для нейтрализации реакционной смеси, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и к остатку добавляют ледяную воду. Добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают последовательно водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют гексан, и осажденные бледно-желтые кристаллы промывают, фильтруют и сушат при пониженном давлении, получая целевое соединение (97 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$):2,52(3H,с);2,90(6H,с);4,00(3H,с);5,59(2H, с); 6,42 (1H, дд, J=2,8Гц); 6,62(1H, д, J=8Гц); 6,70(1H, д, J=2Гц); 8,03(1H, д, J=8Гц); 8,13 (1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 85-2**

3-(2-Хлор-4-(N,N-диметиламино)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (65 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-(N,N-диметиламино)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (90 мг).

$^1$H-ЯМР($DMSO-d_6$): 2,50 (3H, с); 2,87(6H, с); 5,48(2H, с); 6,78(1H, с); 7,98(1H, д, J=8Гц); 8,10(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 86-1**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 3-(4-ацетиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Метил 3-(4-амино-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (150 мг) растворяют в 1,2-дихлорэтане (1,5 мл), и добавляют при комнатной температуре уксусный ангидрид (148 мг) и уксусную кислоту (87 мг). Смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и к остатку последовательно добавляют ледяную воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Осажденные белые кристаллы собирают фильтрацией, промывают водой и сушат при пониженном давлении, получая целевое соединение (139 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,12(3Н, с); 2,52(3Н, с); 3,40(1Н,с); 3,99(3Н, с); 5,60(2Н, с); 6,51(1Н, д,J=8Гц); 7,13(1Н, д, J=8Гц); 7,83(1Н, с); 8,05(1Н, д, J=8Гц); 8,14(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 86-2**

3-(4-(Ацетиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (116 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(4-(ацетиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (123 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,03 (3Н, с); 2,50(3Н, с); 5,55(2Н,с); 6,57(1Н, д, J=8Гц); 7,23(1Н, д, J=8Гц); 7,95(1Н, с); 7,98(1Н, д, J=8Гц); 8,11(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 87-1**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 3-(2-хлор-4-(метансульфониламино)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Метил 3-(4-амино-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (150 мг) растворяют в пиридине (1,5 мл) и при комнатной температуре добавляют раствор метансульфонилхлорида (114 мг) в пиридине (0,5 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 1 часа. Туда же добавляют раствор метансульфонилхлорида (114 мг) в пиридине (0,5 мл) при комнатной температуре, и смесь оставляют на ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и к остатку добавляют ледяную воду. Полученный в результате продукт экстрагируют хлороформом. Органический слой промывают последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют этанол, и кристаллы промывают, фильтруют и сушат при пониженном давлении, получая целевое соединение (101 мг) в виде бледно-желтых кристаллов.

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,52(3Н,с); 3,04(3Н, с); 3,97(3Н,с); 5,60(2Н, с); 6,10(1Н,д,J=8Гц); 6,90(1Н,д,J=8Гц); 7,20(1Н, д, J=3Гц); 8,07(1Н,д,J=8Гц); 8,13 (1Н, д, J=8Гц); 8,87(1Н, с).

**Препаративный пример 87-2**

3-(2-Хлор-4-(метансульфониламино)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (88 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-(метансульфониламино)бензил)-2-метилн-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата.

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,48 (3Н, с); 3,01 (3Н,с); 5,55(2Н,с); 6,60(1Н, д, J=8Гц); 7,03(1Н,д, J=8Гц); 7,33(1Н, с); 7,97(1Н,д, J=8Гц); 8,11(1Н,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 88**

3-(2-Хлор-4-нитробензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (258 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-нитробензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (300 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,52 (3Н, с); 5,70(2Н, с); 6,82(1Н, д, J=8,4Гц); 8,00(1Н, д, J=8Гц); 8,04(11Н,дд,J=8Гц); 8,12 (1Н, д, J=8Гц); 8,40(1Н,с).

**Препаративный пример 89-1**

3-Хлор-4-(гидроксиметил)бензальдегид

Таким же образом, как в препаративном примере 70-3, целевое соединение (112 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из 4-((третбутилдиметилсилилокси)метил-3-хлорбензальдегида (228 мг)

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,04(1Н, уш с); 4,88(2Н, уш с); 7,76(1Н, д, J=8Гц); 7,82(1Н,д,J=8Гц); 7,88(1Н,с); 9,98(1Н,с).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 89-2**

3-Хлор-4-(метансульфонилокси)метил)бензальдегид

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (577 мг) получают в виде бледно-желтого масла из 3-хлор-4-(гидроксиметил)бензальдегида (393 мг)

$^1$H-ЯМР(CDCl$_3$):3,12(3H,с); 5,40(2H,с); 7,72(1H,д, J=8Гц); 7,84(1H, д, J=8Гц); 7,94(1H, с); 9,98(1H, с).

**Препаративный пример 89-3**

Метил 3-(2-хлор-4-формилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-хлор-4-формилбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-хлор-4-формилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат получают в виде бесцветных кристаллов (1,71 г), и метил 1-(2-хлор-формилбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат получают в виде аморфного вещества (1,40 г) из метил 2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридинкарбоксилата (2,60 г) и 3-хлор-4-((метансульфонилокси)метил)бензальдегида (3,72 г)

Метил 3-(2-хлор-4-формилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$H-ЯМР(CDCl$_3$): 2,54(3H,с); 3,99(3H, с); 5,73(2H, с); 6,77(1H,д, J=8Гц); 7,61(1H,д, J=8Гц); 7,98(1H,с); 8,10(1H,д, J=8Гц); 8,18(1H,д, J=8Гц); 9,94(1H, с).

Масс(ESI):м/z 344(M+H), т.пл. 189-191°C

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 1-(2-хлор-4-формилбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,64(3Н,с); 4,00(3Н,с); 5,50(2Н,с); 6,61(1Н,д, J=8Гц); 7,55(1Н, д, J=8Гц); 7,64(1Н, уш д, J=8Гц); 8,00(1Н, с); 8,09(1Н, д, J=8Гц); 8,18(1Н,д, J=8Гц); 9,95(1Н,с).

Масс(ESI):м/е 344(М+1)

**Препаративный пример 89-4**

3-(2-Хлор-4-формилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (202 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-формилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (200 мг)

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,53(3Н, с); 5,70(2Н, с); 6,78(1Н,д, J=8Гц); 7,75(1Н,д, J=8Гц); 8,01(1Н, д, J=8Гц); 8,09(1Н,с); 8,16(1Н, д, J=8Гц); 9,96(1Н, с).

Масс(ESI):м/z 328(М-1), т.пл. 188-192°С

**Препаративный пример 90-1**

Метил 3-(2-хлор-4-[(2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Суспензию метил 3-(2-хлор-4-формилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (200 мг, 0,582 ммоль), тиазолидин-2,4-диона (82 мг, 0,698 ммоль) и пиперидина (25 мг, 0,291 ммоль) в этаноле (4 мл) кипятят с обратным холо-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

дильником при нагревании в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают, и осажденные кристаллы фильтруют, получая целевое соединение (189 мг) в виде бледно-желтых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,54(3H,с); 3,85(3H,с); 5,64(2H,с); 6,71(1H, д, J=8Гц); 7,42(1H, д, J=8Гц); 7,74(1H,с); 7.82(1H, с); 8,02(1H,д, J=8Гц); 8,17(1H, д, J=8Гц)

Масс(ESI):м/е 441(M-1), т.п.>300°C

**Препаративный пример 90-2**

3-[2-Хлор-4-[(2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]бензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (63 мг) получают из метил 3-[2-хлор-4-тиазолидин-2,4-дион-5-илиден)метил]бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (80 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,51(3H, с); 5,67(2H,с); 6,70(1H,д, J=8Гц); 7,42(1H, д, J=8Гц); 7,75(1H, с); 7,84(1H, с);8,01(1H, д, J=8Гц); 8,16 (1H,д, J=8Гц);

Масс(ESI):м/е 427(M-1), т.п. >300°C

**Препаративный пример 91-1**

2-хлор-4-фторбензиловый спирт

Таким же образом, как в препаративном примере 74-4, целевое соединение (4,20 г) получают в виде белых кристаллов из 2-хлор-4-фторбензойной кислоты (5,00 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,92(1H, уш с); 4,75(2H, уш д); 6,99(1H, дт, J=2,8Гц); 7,12 (1H, д, J=2,8Гц); 7,47(1H, д, J=7Гц).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 91-2**

2-Хлор-4-фтор-1-((метансульфонилокси)метил)бензол

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (572 мг) получают в виде бесцветного масла из 2-хлор-4-фторбензилового спирта (400 мг) и метансульфонилхлорида (314 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 3,02(3H,с); 5,30(2H,с); 7,03(1H,дт, J=2,8Гц); 7,20(1H, дд, J=2,8Гц); 7,49(1H, т, J=8Гц)

**Препаративный пример 91-3**

Метил 3-(2-хлор-4-фторбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-хлор-4-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-хлор-4-фторбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (100 мг) получают в виде белых кристаллов, и метил 1-(2-хлор-4-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (55 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (150 мг) и 2-хлор-4-фтор-1-((метансульфонилокси)метил)бензола 206 мг).

Метил 3-(2-хлор-4-фторбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,53(3H,с); 4,00(3H,с); 5,62(2H,с); 6,70(1H, д, J=1,8Гц); 6,85(1H, дт, J=2,8Гц); 7,20(1H, дд, J=2,8Гц); 8,05(1H, д, J=8Гц); 8,14(1H,д, J=8Гц).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 1-(2-хлор-4-фторбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,65(3Н,с); 4,02(3Н,с); 5,40(2Н,с); 6,50(1Н,дт, J=1,8Гц); 6,87(1Н, дт, J=2,8Гц); 7,23(1Н, дд, J=2,8Гц); 7,53(1Н, д, J=8Гц); 8,08(1Н,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 91-4**

3-(2-Хлор-4-фторбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (75 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-фторбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (90 мг)

$^1$Н-ЯМР($DMSO-d_6$): 2,51 (3Н, с); 5,59(2Н,с); 6,67 (1Н, дт, J=1,8Гц); 7,11(1Н, дт, J=1,8Гц); 7,60(1Н, дд, J=2,8Гц); 8,01(1Н, д, J=8Гц); 8,13 (1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 92-1**

2,4,6-Трихлорбензиловый спирт

Таким же образом, как в препаративном примере 74-4, целевое соединение (4,14 мг) получают в виде белых кристаллов из 2,4,6-трихлорбензойной кислоты (5,00 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,04(1Н, уш с); 4,91(2Н,с); 7,36(2Н,с)

**Препаративный пример 92-2**

2,4,6-Трихлор-1-((метансульфонилокси)бензол

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (407 мг) получают в виде белых кристаллов

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

из 2,4,6-трихлорбензилового спирта (300 мг) и метансульфонилхлорида (179 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 3,08(3H,с); 5,48(2H, с); 7,42(2H,с)

**Препаративный пример 92-3**

Метил 2-метил-3-(2,4,6-трихлорбензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 2-метил-1-(2,4,6-трихлорбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 2-метил-3-(2,4,6-трихлорбензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (129 мг) получают в виде белых кристаллов, и метил 2-метил-1-(2,4,6-трихлорбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (100 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (150 мг) и 2,4,6-трихлор-1-((метансульфонилокси)метил)бензол (250 мг).

Метил 2-метил-3-(2,4,6-трихлорбензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,46(3H,с); 4,00(3H,с); 5,79(2H,с); 7,39(2H, с); 7,97 (1H,д, J=1,8Гц); 8,07(1H, д, J=8Гц)

Метил 2-метил-1-(2,4,6-трихлорбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,73(3H, с); 4,00(3H, с); 5,56(2H, с); 7,34(1H, д, J=8 Гц); 7,44(2H, с); 7,98(1H, д, J=8 Гц).

**Препаративный пример 92-4**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

2-Метил-3-(2,4,6-трихлорбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (83 мг) получают в виде белых кристаллов из 2-метил-3-(2,4,6-трихлорбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (94 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$,δ м.д.): 2,50 (3Н, с); 5,71(2Н, с); 7,72(2Н, с); 7,92(1Н, д, J=8 Гц); 8,03 (1Н,с).

**Препаративный пример** 93-1

2,3,4-Трихлорбензил-бромид

2,3,4-Трихлортолуол (2,00 г) растворяют в четыреххлористом углероде (20 мл), и туда же добавляют 2,2'-азобис(2,4-диметил-4-метоксивалеронитрил) (158 мг) и N-бромсукцинимид (2,00 г). Смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 2 часов, и добавляют гексан, с последующим перемешиванием при охлаждении в течение 30 минут. Смесь фильтруют, и нерастворимое вещество на фильтровальной бумаге промывают небольшим количеством гексана. Фильтраты объединяют и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют диизоприловый эфир, и смесь промывают последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая смесь (2,40 г) целевого соединения и 2,3,4-трихлортолуола в виде коричневых кристаллов.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 4,57(2H, с); 7,29(1H,д, J=8Гц)); 7,37(1H, д, J=8 Гц).

**Препаративный пример 93-2**

Метил 2-метил-3-(2,3,4-трихлорбензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 2-метил-1-(2,3,4-трихлорбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 2-метил-3-(2,3,4-трихлорбензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (196 мг) получают в виде белых кристаллов, и метил 2-метил-1-(2,3,4-трихлорбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (82 мг) получают в виде бледно-коричневых кристаллов из метил 2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (200 мг) и 2,3,4-трихлорбензилбромида (1,44 г).

Метил 2-метил-3-(2,3,4-трихлорбензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,54(3H, с); 3,98(3H, с); 5,65(2H, с); 6,43(1H, д, J=8 Гц); 7,23 (1H,д, J=9Гц); 8,07(1H,д, J=8Гц); 8,15(1H,д, J=8Гц)).

Метил 2-метил-1-(2,3,4-трихлорбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,65(3H, с); 4,03(3H, с); 5,42(2H, с); 6,26(1H, д, J=8 Гц); 7,26(1H, д, J=8Гц); 7,53(1H,д, J=8Гц); 8,10(1H,д, J=8Гц)

**Препаративный пример 93-3**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

2-метил-3-(2,3,4-трихлорбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (156 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 2-метил-3-(2,3,4-трихлорбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (185 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,53(3Н, с); 5,62(2Н, с); 6,52(1Н,д, J=8Гц); 7,52(1Н, д, J=8 Гц); 8,00(1Н,д, J=8Гц); 8,13(1Н,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 94-1**

2,4-Дихлор-5-фторбензиловый спирт

Таким же образом, как в препаративном примере 74-4, целевое соединение (1,00 г) получают в виде белых кристаллов из 2,4-дихлор-5-фторбензойной кислоты (1,25 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,96(1Н, т, J=8Гц)); 4,73(2Н, д, J=8 Гц);7,35 (1Н,д, J=8Гц); 7,40(1Н,д, J=7Гц).

**Препаративный пример 94-2**

2,4-Дихлор-5-фтор-1-((метансульфонилокси)метил)бензол

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (404 мг) получают в виде бесцветного масла из 2,4-дихлор-5-фторбензилового спирта (300 мг) и метансульфонилхлорида (194 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 3,08(1Н, с); 5,27(2Н, с); 7,32(1Н,д, J=9Гц); 7,49(1Н, д, J=7 Гц).

**Препаративный пример 94-3**

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 3-(2,4-дихлор-5-фторбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (234 мг) и метил 1-(2,4-дихлор-5-фторбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2,4-дихлор-5-фторбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (234 мг) получают в виде белых кристаллов, и метил 1-(2,4-дихлор-5-фторбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (86 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (200 мг) и 2,4-дихлор-5-фтор-1-((метансульфонилокси)метил)бензола (314 мг)

Метил 3-(2,4-дихлор-5-фторбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,57(3Н, с); 4,00(3Н, с); 5,60(2Н, с); 6,53(1Н, д, J=9 Гц); 7,52(1Н,д, J=8Гц); 8,08(1Н, д, J=8 Гц); 8,17 (1Н,д, J=8Гц).

Метил 1-(2,4-дихлор-5-фторбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,67(3Н, с); 4,03(3Н, с); 5,38(2Н, с); 6,28(1Н, д, J=9 Гц); 7,55(1Н,д, J=8Гц); 7,56(1Н,д, J=8Гц); 8,12(1Н, д, J=8 Гц).

**Препаративный пример 94-4**

3-(2,4-Дихлор-5-фторбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в предыдущем примере 4-7, целевое соединение (198 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(2.4-дихлор-5-фторбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (215 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,55 (3Н, с); 5,58(2Н, с); 6,82(1Н, д, J=9Гц); 7,95(1Н, д, J=8Гц); 8,00(1Н, д, J=8Гц); 8,12(1Н,дд, J=8Гц).

**Препаративный пример 95-1**

2-Хлор-4-йодбензил-бромид

Таким же образом, как в препаративном примере 93-1, целевое соединение (5,83 мг) получают в виде бледно-желтого масла из 2-хлор-4-йодтолуола (5,10 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 4,52(2Н, с); 7,17(1Н, д, J=8Гц); 7,60(1Н, д, J=8 Гц); 7,76(1Н, с).

**Препаративный пример 95-2**

Метил 3-(2-хлор-4-йодбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-хлор-4-йодбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в предыдущем примере 14-2, метил 3-(2-хлор-4-йодбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (163 мг) и метил 1-(2-хлор-4-йодбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (108 мг) получают в виде бледно-коричневого порошка из метил 2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (150 мг) и 2-хлор-4-йодбензилбромида (780 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 3-(2-хлор-4-йодбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,54(3Н, с); 3,99(3Н,с); 5,62(2Н, с); 6,37(1Н, д, J=8Гц); 7,43(1Н, д, J=8Гц); 7,80(1Н, с); 8,08(1Н,д, J=8Гц); 8,16(1Н,д, J=8Гц)

Метил 1-(2-хлор-4-йодбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,65(3Н, с); 4,03(3Н, с); 5,38(2Н, с); 6,20(1Н, д, J=8Гц); 7,48(1Н, д, J=8Гц); 7,53(1Н,д, J=8Гц); 7,83(1Н, с); 8,09(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 95-3**

3-(2-Хлор-4-йодбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (115 мг) получают в виде белого порошка из метил 3-(2-хлор-4-йодбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (160 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,50 (3Н, с); 5,57(2Н, с); 6,34(1Н,д, J=8Гц); 7,60(1Н, д, J=8 Гц); 7,97(1Н, с); 8,02(1Н, д, J=8Гц); 8,12(1Н, дд, J=8Гц).

**Препаративный пример 96-1**

2,5-Дихлор-3-(гидроксиметил)тиофен

Таким же образом, как в препаративном примере 76-2, целевое соединение (718 мг) получают в виде бледно-желтого масла из метил 2,5-дихлортиофен-3-карбоксилата (835 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,70(1H, т, J=6Гц); 4,58 (2H, д, J=6Гц); 6,88(1H, с).

**Препаративный пример 96-2**

2,5-Дихлор-3-((метансульфонилокси)метил)тиофен

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (384 мг) получают в виде бесцветного масла из 2,5-дихлор-3-(гидроксиметил)тиофена (300 мг) и метансульфонилхлорида (206 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 3,02(3H, с); 5,12(2H, с); 6,90(1H, с).

**Препаративный пример 96-3**

Метил 3-((2,5-дихлортиофен-3-ил)метил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-((2,5-дихлортиофен-3-ил)метил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-((2,5-дихлортиофен-3-ил)метил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (87 мг) получают в виде белых кристаллов, и метил 1-((2,5-дихлортиофен-3-ил)метил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (59 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (150 мг) и 2,5-дихлор-3-((метансульфонилокси)метил)тиофена (225 мг).

Метил 3-((2,5-дихлортиофен-3-ил)метил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,64(3H, с); 4,03(3H,с); 5,42(2H, с); 6,66(1H, с); 8,02 (1H, д, J=8Гц); 8,13(1H, д, J=8Гц).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 1-((2,5-дихлортиофен-3-ил)метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,70(3Н, с); 4,02(3Н, с); 5,20(2Н, с); 6,30(1Н, с); 7,64(1Н, д, J=8Гц); 8,12(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 96-4**

3-((2,5-Дихлортиофен-3-ил)метил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (67 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-((2,5-дихлортиофен-3-ил)метил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (77 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,60 (3Н, с); 5,43(2Н, с); 6,94(1Н,с); 7,99(1Н, д, J=8,4Гц); 8,07(1Н, дд, J=8Гц).

**Препаративный пример 97-1**

Метил 3-(2-хлор-4,5-(метилендиокси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-хлор-4,5-(метилендиокси)бензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-хлор-4,5-(метилендиокси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (169 мг) получают в виде белых кристаллов, и метил 1-(2-хлор-4,5-(метилендиокси)бензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (75 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 2-метил-3Н-имидазо[4,5-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

b]пиридин-5-карбоксилата (200 мг) и 6-хлорпиперонилхлорида (236 мг).

Метил 3-(2-хлор-4,5-(метилендиокси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,56(3Н, с); 4,00(3Н, с); 5,59(2Н, с); 5,19(2Н, с); 6,23(1Н, с); 6,89(1Н, с); 8,04(1Н, д, J=8Гц); 8,14(1Н, д, J=8Гц).

Метил 1-(2-хлор-4,5-(метилендиокси)бензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,67(3Н, с); 4,02(3Н, с); 5,33(2Н, с); 5,94 (2Н, с); 5,99(1Н, с); 6,92(1Н, с); 7,57(1Н, д, J=8Гц); 8,08(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 97-2**

3-(2-Хлор-4,5-(метилендиокси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (144 мг) получают в виде желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4,5-(метилендиокси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (160 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,46 (3Н, с); 5,47 (2Н, с); 6,00(1Н, с); 6,11(1Н, с); 7,19(1Н, с); 7,88(1Н, д, J=8Гц); 7,92(1Н, дд, J=8Гц).

**Препаративный пример 98-1**

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, смесь (377 мг) 2-хлор-3-((метансульфонилокси)метил)хинолина и 2-хлор-3-(хлорметил)хинолина получают в виде бледно-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

желтого порошка из 2-хлор-3-(гидроксиметил)хинолина (300 мг) и метансульфонилхлорида (89 мг). Это соединение используется в следующей реакции без очистки.

**Препаративный пример 98-2**

Метил 3-((2-хлорхинолин-3-ил)метил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-((2-хлорхинолин-3-ил)метил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-((2-хлорхинолин-3-ил)метил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (112 мг), получают в виде бледно-желтых кристаллов и метил 1-((2-хлорхинолин-3-ил)метил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (100 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (200 мг) и 2-хлор-3-((метансульфонилокси)метил)хинолина (313 мг, смесь с 2-хлор-3-(хлорметил)хинолином).

Метил 3-((2-хлорхинолин-3-ил)метил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,63(3Н, с); 3,97(3Н, с); 5,80(2Н, с); 7,39(1Н, с); 7,50(1Н, т, J=8Гц); 7,58(1Н, д, J=8Гц); 7,72(1Н, д, J=8Гц); 8,03(1Н, д, J=8Гц); 8,12(1Н, д, J=8Гц); 8,18(1Н,д, J=8Гц).

Метил 1-((2-хлорхинолин-3-ил)метил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,70(3H, с); 4,03(3H, с); 5,59(2H, с); 7,10(1H, с); 7,49-7,62(3H, м); 7,70-7,78(1H, м); 8,02-8,20(2H, м)

**Препаративный пример 98-3**

3-((2-Хлорхинолин-3-ил)метил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (90 мг) получают в виде белых кристаллов из метил-3-((2-хлорхинолин-3-ил)метил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (100 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,60 (3H, с); 5,74 (2H, с); 7,58(1H, т, J=7Гц); 7,70(1H, с); 7,80(1H, т, J=8Гц); 7,91(1H, д, J=8Гц); 8,00(2H, т, J=8Гц); 8,16(1H,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 99-1**

Метил 3-(2-хлор-4-трифторметил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-хлор-4-трифторметил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (129 мг) получают в виде белых кристаллов, и метил 1-(2-хлор-4-трифторметил)бензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (129 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 2-метил-3H-имидазо[4,5-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

b]пиридин-5-карбоксилата (150 мг) и 2-хлор-1-(метан-сульфонилокси)метил)-4-(трифторметил)бензола (226 мг).

Метил 3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,54(3Н, с); 3,99(3Н,с); 5,71(2Н, с); 6,73(1Н, д, J=8Гц); 7,38(1Н, д, J=8Гц); 7,72(1Н, с); 8,08(1Н,д, J=8Гц); 8,17(1Н,д, J=8Гц).

Метил 1-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,67(3Н, с); 4,03(3Н, с); 5,49(2Н, с); 6,57(1Н, д, J=8Гц); 7,40(1Н, д, J=8Гц); 7,53(1Н,д, J=8Гц); 7,76(1Н, с); 8,10(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 99-2**

3-(2-Хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (103 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (119 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,53 (3Н, с); 5,69 (2Н, с); 6,75(1Н, д, J=8Гц); 7,60(1Н, д, J=8Гц); 8,02(1Н, д, J=8Гц); 8,03(1Н, с); 8,15(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 100-1**

Метил 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(1-бромнафтален-2-илметил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (1122 мг) получают в виде белых кристаллов, и метил 1-(1-бромнафтален-2-илметил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (198 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (150 мг) и 1-бромнафтален-2-илметилбромида (259 мг).

Метил 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,50(3Н, с); 3,97(3Н, с); 5,92(2Н, с); 6,65(1Н, д, J=8Гц); 7,56(1Н, д, J=8Гц); 7,64(1Н, д, J=8Гц); 7,77(1Н,д, J=8Гц); 8,08(1Н,д, J=8Гц); 8,17(1Н,д, J=8Гц); 8,37(1Н,д, J=8Гц).

Метил 1-(1-бромнафтален-2-илметил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,68(3Н, с); 4,02(3Н, с); 5,67(2Н, с); 6,52(1Н, д, J=8Гц); 7,53-7,60(2Н, м); 7,68(2Н, дт, J=2,7Гц); 7,81(1Н, д); 8,07(1Н, д); 8,36(1Н, д, J=7Гц).

**Препаративный пример 100-2**

3-(1-Бромнафтален-2-илметил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (81 мг) получают в виде белых кристаллов из метил 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (105 мг)



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,51 (3H, с); 5,83(2H, с); 6,62(1H, д, J=8Гц); 7,62(1H, т, J=8Гц); 7,75(1H, т, J=8Гц); 7,86(1H, д, J=8Гц); 7,96 (1H, д, J=8Гц); 8,03(1H,д, J=8Гц); 7,17(1H,д, J=8Гц); 8,31(1H,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 101**

Метил 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (400 мг) получают в виде белого порошка, и метил 1-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (250 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из метил-2-метилимидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (400 мг) и 4-бром-2-хлор-1-((метансульфонилокси)бензола (689 мг).

Метил 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,54(3H, с); 4,00(3H,с); 5,62(2H, с); 6,53(1H, д, J=8Гц); 7,25(1H, д, J=8Гц); 7,61(1H, с); 8,08 (1H, д, J=8Гц); 8,16(1H,д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 396(M+H)

Метил 1-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,64(3H, с); 4,01(3H, с); 5,49(2H, с); 6,36(1H, д, J=8Гц); 7,29(1H, д, J=8Гц); 7,53(1H,д, J=8Гц); 7,65(1H, с); 8,09(1H,д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 396(М+1)

**Препаративный пример 102-1**

2,7-Диметил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-4-оксид

К раствору 2,7-диметил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридина (4,29 г) в хлороформе (43 мл) добавляют м-хлорнадбензойную кислоту (80% 7,55 г) при комнатной температуре, и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно очищают с помощью колоночной хроматографии(хлороформ/метанол=9/1) и распыляют в этилацетате, получая целевое соединение (4,61 г) в виде коричневого порошка.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,46 (3H, с); 2,52 (3H, с); 6,93(1H, д, J=5Гц); 7,98(1H, д, J=5Гц)

**Препаративный пример 102-2**

5-Хлор-2,7-диметил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2,7-диметил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-4-оксида (4,45 г) в хлороформе (4,5 мл) и оксихлорида фосфора (25,4 мл) перемешивают при 80°С в течение 3 часов и концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток выливают на лед (75 г) и нейтрализуют водным аммиаком при охлаждении льдом. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, и осажденное твердое вещество промывают

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

водой, получая целевое соединение (3,66 г) в виде серого порошка.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,49 (3H, с); 2,52 (3H, с); 7,08(1H, с).

**Препаративный пример 102-3**

5-Бром-2,7-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 9-1, целевое соединение (4,07 г) получают в виде коричневого твердого вещества из 6-хлор-2,7-диметил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (3,6 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,44-2,57(6H, частично перекрытый DMSO-$d_6$); 7,20 (2H, с).

Масс(ESI):м/Е 226$(M-1)^-$

**Препаративный пример 102-4**

Метил 2,7-диметил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 110-4, который будет описан ниже, целевое соединение (2,44 г) получают в виде белого порошка 5-бром-2,7-диметил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (4,02 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,72(3H, с); 2,80(3H, с); 3,49(1H, уш с); 4,02 (3H, с); 7,91 (1H, с).

Масс(ESI):м/Е 206$(M+H)^+$

**Препаративный пример 102-5**

Метил 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

К суспензии метил 2,7-диметил-1H-2-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (625 мг) в N.N-диметилформамиде (6 мл) добавляют гидрид натрия (70% в минеральном масле, 125 мг) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают в течение 30 минут. 1-бромнафтален-2-илметилбромид (1,05 г) добавляют к реакционной смеси, и смесь перемешивают при охлаждении льдом в течение 3 часов. Диизопропиловый эфир добавляют к реакционной смеси, и осадок собирают фильтрацией, получая целевое соединение (1,35 г) в виде белого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,49(3H, с); 2,75(3H, с); 3,98(3H, с); 5,91 (2H, с); 6,64(1H, д, J=8Гц); 7,49-7,83(4H, м); 8,00(1H, с); 8,38 (1H, д, J=8Гц)

Масс(ESI):м/е 426$(M+H)^+$

**Препаративный пример 102-6**

3-(1-Бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (1,01 г) получают в виде белого порошка из метил 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (1,34 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,49 (3H, с); 2,62(3H, с); 5,82(2H, с); 6,53(1H, д, J=8Гц); 7,55-8,00(5H, м); 8,29(1H, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 410$(M-1)^-$

**Препаративный пример 103-1**

Метил 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом как в препаративном примере 102-6, целевое соединение (950 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (550 мг) и 4-бром-2-хлор-1-((метансульфонилокси)метил)бензола (963 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,52(3H, с); 2,73(3H, с); 3,98(3H, с); 5,59(2H, с); 6,49(1H, д, J=8Гц); 7,22(1H,д,J=8Гц); 7,60(1H, с); 7,99(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 103-2**

3-(4-Бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (870 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (950 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,49 (3H, с); 2,62(3H, с); 5,55(2H, с); 6,47 (1H, д, J=8Гц); 7,43(1H, дд, J=8,1Гц); 7,85(1H, д, J=1Гц).

**Препаративный пример 104**

Метил 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом как в препаративном примере 26-2, целевое соединение получают в виде бледно-желтого порошка из 5-бром-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,53(3H, с); 3,99(3H,с); 5,63(2H, с); 6,60(1H, д, J=8Гц); 7,10(1H, д, J=8 и 2Гц); 7,47(1H,д, J=8Гц); 8,07(1H,д, J=8Гц); 8,14(1H,д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 350$(M+H)^+$

**Препаративный пример 105-1**

Метил 3-(2-хлор-4-нитробензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом как в препаративном примере 102-6, целевое соединение (759 мг) получают в виде бледно-коричневого порошка из 2,7-диметилимидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (500 мг) и 2-хлор-1-((метансульфонилокси)метил)-4-нитробензола (777 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,54(3H, с); 2,65(3H, с); 3,83(3H, с); 5,68 (2H, с); 6,82(1H, д, J=8Гц); 7,90(1H, с); 8,08 (1H, дд, J=8 и 2Гц); 8,42(1H,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 105-2**

3-(2-Хлор-4-нитробензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (681 мг) получают в виде бледно-коричневого порошка из метил 3-(2-хлор-4-нитробензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (755 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,52 (3H, с); 2,62 (3H, с); 5,69(2H, с); 6,77(1H, д, J=8Гц); 7,85(1H,с); 8,05(1H, дд, J=8 и 2Гц); 8,40(1H, д, J=2Гц).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 106-1**

2-Амино-6-бром-3-нитропиридин

К суспензии 2,6-дибром-3-нитропиридина (5,00 г) в этаноле (10 мл) добавляют раствор аммиак/этанол (6,8М, 15 мл) при комнатной температуре и смесь помещают в закрытый реакционный сосуд и перемешивают при комнатной температуре в течение 19 часов. К реакционной смеси добавляют воду (25 мл), и осадок собирают фильтрацией. Осадок промывают этанолом, суспендируют в этаноле (55 мл), нагревают и охлаждают. Осадок собирают фильтрацией, получая целевое соединение (3,19 г) в виде желтого порошка.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 6,89(1H, д, J=8Гц); 8,24(1H, д, J=8Гц); 8,25(2H, уш с).

Масс(ESI):м/е 216, 218$(M-H)^-$

**Препаративный пример 106-2**

2-(Ацетамидо)-6-бром-3-нитропиридин

К суспензии 2-амино-6-бром-3-нитропиридина (23,9 г) в уксусной кислоте (48 мл) добавляют уксусный ангидрид (48 мл) и серную кислоту (2,9 мл), смесь нагревают при 65°C в течение 40 минут. Смесь перемешивают до гомогенного состояния, так что она быстро становится суспензией, содержащей осадок. После охлаждения реакционную смесь выливают в холодную воду (480 мл), и смесь перемешивают в течение 30 минут. Осадок собирают фильтрацией, промывают водой, получая сырой продукт. Сырой продукт суспендируют в эфире (60 мл) и собирают

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

фильтрацией, получая целевое соединение (27,2 г) в виде бледно-желтого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,54(2H, с); 7,33(1H, д, J=8Гц); 8,33(1H, д, J=8Гц); 9,95 (1H, уш с)

Масс(ESI):м/е 258, 260$(M-H)^-$

**Препаративный пример 106-3**

6-Бром-2-(N-(2-хлор-4-цианобензил)ацетамидо)-3-нитропиридин

2-(Ацетамидо)-6-бром-3-нитропиридин (3, 21 г) растворяют в сухом N,N-диметилформамиде (16 мл) и добавляют гидрид натрия (60% в масле, 326 мг) при охлаждении льдом. Смесь перемешивают в течение 30 минут. Раствор 2-хлор-4-цианобензилбромида (2,34 г) в сухом N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляют по каплям при той же температуре, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=5/1), получая целевое соединение (4,17 г) в виде бледно-желтого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,17(3H, с); 5,39(2H,с); 7,54(1H,д, J=8Гц); 7,58(1H, д, J=8Гц); 7,69(1H, с); 7,79(1H, д, J=8Гц); 8,14(1H,д, J=8Гц);

**Препаративный пример 106-4**

3-Бром-3-(2-хлор-4-цианобензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

К раствору 6-бром-2-(N-(2-цианобензил)ацетамидо)-3-нитропиридина (21,8 г) в этаноле (33 мл)-уксусной кислоте (83 мл) добавляют порошок железа (2,29 г) при комнатной температуре, и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают, нерастворимое вещество удаляют фильтрацией, и растворитель выпаривают. К остатку добавляют дихлорметан, и продукт экстрагируют. Растворитель выпаривают, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле дихлорметан/метанол=30/1), получая целевое соединение(1,90 г) в виде бледно-желтого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,49(3H, с); 5,58(2H,с); 6,67(1H, д, J=8Гц); 7,41(1H, д, J=8Гц); 7,44(1H,д, J=8Гц); 7,55(1H, с); 7,87(1H,д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 361,363$(M+H)^+$

**Препаративный пример 106-5**

Метил 3-(2-хлор-4-цианобензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 26-2, целевое соединение (482 мг) получают в виде белого порошка из 5-бром-3-(2-хлор-4-цианобензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (546 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,54(3H, с); 3,98(3H, с); 5,70(2H, с); 6,73(1H, д, J=8Гц); 7,42(1H, д, J=8Гц); 7,76(1H, с); 8,09(1H,д, J=8Гц); 8,16(1H,д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 341$(M+H)^+$

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 106-6**

3-(2-Хлор-4-цианобензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (39 мг) получают в виде бледно-коричневого порошка из метил 3-(2-хлор-4-цианобензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (67 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,52 (3Н, с); 5,68 (2Н, с); 6,72(1Н, д, J=8,4Гц); 7,69(1Н, дд, J=8Гц); 8,01(1Н, д, J=8Гц); 8,14(1Н, дд, J=8Гц); 8,20 (1Н, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 325$(M-H)^-$

**Препаративный пример 107-1**

2-Хлор-4-фенилтолуол

Таким же образом, как в препаративном примере 11-2, целевое соединение (1,9 г) получают в виде бледно-коричневого масла из 2-хлор-4-йодтолуола (2,3 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,40(3Н, с); 7,23-7,60(8Н, м)

**Препаративный пример 107-2**

2-Хлор-4-фенилбензилбромид

Таким же образом, как в препаративном примере 93-1, целевое соединение (3,22 г) получают в виде бесцветных кристаллов из 2-хлор-4-фенилтолуола (3,6 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 4,64(3Н, с); 7,35-7,63(8Н, м)

т.п. 73-74°С

**Препаративный пример 107-3**

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

6-Бром-20(N-(2-хлор-4-фенилбензил)ацетамидо)-3-нитропиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 106-3, целевое соединение (1,6 г) получают в виде аморфного вещества из 2-(ацетамидо)-6-бром-3-нитропиридина (1,0 г) и 2-хлор-4-фенибензилбромида (1,1 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,25(3H, уш. с); 5,42(2H, уш с); 7,32-7,70(9H, м); 8,11(1H, д, J=8Гц)

Масс(ESI):м/z 458(M-H)

**Препаративный пример 107-4**

5-Бром-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 106-4, целевое соединение (2,80 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 6-бром-2-(N-(2-хлор-4-фенилбензил)ацетамидо)-3-нитропиридина (3,56 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,61(3H, с); 5,62(2H, с); 6,71(1H, д, J=8Гц); 7,32-7,55(7H, м); 7,68(1H, с); 7,92 (1H, д, J=8Гц)

Масс(ESI):м/z 414(M+1)

**Препаративный пример 108-1**

6-Бром-2-(N-(2-[хлор-4-(трифторметил)бензил)ацетамино)-3-нитропиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 106-3, целевое соединение (2,60 г) получают из 2-(ацетамидо)-6-бром-3-нитропиридина (2,00 г) и 2-хлор-1-((метансульфонилокси)метил)-4-(трифторметил)бензола (2,33 г).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,20(3H, уш с); 5,40(2H, уш с); 7,53(2H, д, J=8Гц); 7,66(1H, уш с); 7,78 (1H, д, J=8Гц); 8,12(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 108-2**

5-Бром-3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 106-4, целевое соединение (1,55 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 6-бром-(N-(2-[хлор-4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-3-нитропиридина (2,60 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,51(3H, с); 5,59(2H,с); 6,68 (1H, д, J=8Гц); 7,39(1H,уш д, J=8Гц); 7,41(1H,д, J=8Гц); 7,73(1H, уш с); 7,88 (1H, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/z 406(M+1) т.п. 106-107°C

**Препаративный пример 108-3**

Метил 3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 26-2, целевое соединение (1,47 г) получают в виде бледно-коричневых кристаллов из 5-бром-3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (1,50).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,54(3H, с); 3,99(3H, с); 5,71(2H, с); 6,73(1H, д, J=8Гц); 7,38(1H, уш д, J=8Гц); 7,72(1H, с); 8,08(1H,д, J=8Гц); 8,17(1H,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 109-1**

2-Амино-6-бром-3-пиридина гидробромид



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

2-Амино-6-хлор-3-нитропиридин (20,2 г) суспендируют в 30% растворе гидробромида/уксусной кислоты (100 мл), и суспензию перемешивают при 90°C. Спустя 4 часа добавляют 30% раствор гидробромида/уксусной кислоты (100 мл) и смесь перемешивают еще 1 час при 90°C. Затем реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 8 часов, одновременно вводя понемному газообразную бромистоводородную кислоту. Реакционную смесь охлаждают, и осадок охлаждают фильтрацией и промывают гексаном, получая целевое соединение (33,0 г) в виде бледно-желтого порошка.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 7,63 (1H, д, J=8Гц); 8,01(1H, уш д, J=8Гц).

**Препаративный пример 109-2**

2-(Ацетамидо)-6-бром-3-нитропиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 106-2, целевое соединение (40,7 г) получают в виде бледно-желтого порошка из 2-амино-6-бром-3-нитропиридина гидробромида (50,0 г) и уксусного ангидрида (100 мл).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,54(3H, с); 7,34(1H, д, J=8Гц); 8,34(1H, д, J=8Гц); 9,98(1H, уш с).

Масс(ESI):м/е 260$(M-1)^-$

**Препаративный пример 109-3**

5-Бром-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 106-4, целевое соединение (2,48 г) получают в виде бледно-желтых

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

кристаллов из 2-(ацетамидо) из 2-(ацетамидо)-6-бром-3-нитрипиридина (4,0 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,51 (3H, с); 7,32(1H, д, J=8Гц); 7,83(1H, дд, J=8Гц).

Масс(ESI):м/z 210(M-1), т.п. 239-241°C

**Препаративный пример 109-4**

Метил 2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Ацетат палладия (1,18 г), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (2,31 г) и 5-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин (3,72 г) помещают в автоклав, и туда же добавляют N,N-диметилформамид (18,6 мл), метанол (14, 9 мл) и триэтиламин (5,4 мл). Смесь перемешивают при 85°C в течение 14 часов при 10 атм в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждают, и растворитель выпаривают. К остатку добавляют метанол (60 мл), и смесь нагревают. Нерастворимое вещество отфильтровывают, пока смесь горячая. Фильтрат концентрируют, получая целевое соединение (2,95 г) в виде белого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,82(3H, с); 4,05(3H, с); 8,04(1H, д, J=8Гц); 8,10(1H, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/e 192$(M+1)^+$

**Препаративный пример 110-1**

6-Бром-2-(N-(2,4-дихлорбензил)ацетамидо)-3-нитропиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 106-3, целевое соединение (11,71 г) получают в виде бледно-желтого порошка из 2-(ацетамидо)-6-бром-3-нитропиридина (10,0 г) и 2,4-дихлорбензилхлорида (8,3 г).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,20(3H, уш с); 5,33(2H, уш с); 7,24(2H, д, J=8Гц); 7,30-7,68(3H, м); 8,11 (1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 110-2**

5-Бром-3-(2,4-дихлорбензил)2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 106-4, целевое соединение (4,27 г) получают в виде бледно-желтого порошка из 6-бром-2-(N-(2,4-дихлорбензил)ацетамидо)-3-нитропиридина (11,7 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,48(3H, уш с); 5,50(2H,с); 6,54(1H, д, J=8Гц); 7,12(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,39 (1H, д, J=8Гц); 7,47(1H,д, J=8Гц); 7,86(1H, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 370, 372$(M+H)^+$

**Препаративный пример 111-1**

3-Хлор-4-метилбензиловый спирт

Таким же образом, как в препаративном примере 74-4, целевое соединение (23,0 г) получают в виде бесцветного масла из 3-хлор-4-метилбензойной кислоты (25,0 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,36(3H, с); 4,65(2H, с); 7,14(1H, д, J=8Гц); 7,23(1H, д, J=8Гц)7,36(1H, с).

**Препаративный пример 111-2**

3-Хлор-4-метилбензальдегид

К раствору 3-хлор-4-метилбензилового спирта (2,00 г) и триэтиламина (8,9 мл в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляют комплекс триоксида серы-пиридина (4,47 г) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при комнатной температуре в те-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

чение 3 часов. Реакционную смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют эфиром. Органический слой промывают 1N хлористоводородной кислотой, насыщенным солевым раствором и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении, получая целевое соединение (1,40 г) в виде бледно-желтого масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,46(3H, с); 4,65(2H, с); 7,40(1H, д, J=8Гц); 9,92 (1H, с)

**Препаративный пример 111-3**

2-Хлор-4-(E)-(фенилэтенил)толуол

Таким же образом, как в препаративном примере 73-3, целевое соединение (1,55 г) получают в виде белого порошка из 3-хлор-4-метилбензальдегида (1,40 г) и диэтилбензилфосфоната (2,27 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,38(3H, с); 7,00(1H, д, J=16Гц); 7,08(1H, д, J=8Гц); 7,18-7,53(8H).

**Препаративный пример 111-4**

2-Хлор-4(E)-(2-фенилэтенил)бензилбромид

Таким же образом, как в препаративном примере 93,1, целевое соединение (309 мг) получают в виде белого порошка из 2-хлор-4-(E)-(2-фенилэтенил)толуола (1,35 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 4,61(2H,с); 7,01(1H, д, J=16Гц); 7,14(1H, д, J=16Гц); 7,24-7,57(8H).

**Препаративный пример 112-1**

Метил 3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 3-(2-хлор-4-(E)-(2-фенилэтенил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (2,37 г) растворяют в метаноле/хлроформе=1/4 (24 мл), и добавляют оксид платины(IV) (169 мг). Смесь перемешивают в атмосфере водорода при нормальном давлении в течение 4 часов. Добавляют оксид платины (IV) (169 мг), и смесь продолжают перемешивать в атмосфере водорода при нормальном давлении в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтруют через Целит, и фильтрат концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении. Полученный остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/хлороформ=1/3). Фракцию, содержащую целевое соединение, концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение (1,92 г) в виде белого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,53(3H, с); 2,88(4H, с); 4,01(3H, с); 5,64(2H, с); 6,53(1H, д, J=8Гц); 6,89(1H, дд, J=2,8Гц); 7,12-7,30(6H, м); 8,04 (1H,д, J=8Гц); 8,15(1H,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 112-2**

3-(2-Хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (1,79 г) получают в виде белых кристаллов из метил (2-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (1,89 г).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,50 (4H, с); 2,84 (3H, с); 5,57 (2H, с); 6,45(1H, д, J=8Гц); 7,09(1H, дд, J=2,8Гц); 7,15-7,20(5H, м); 7,43 (1H, с); 7,99(1H, д, J=8Гц); 8,12(1H, дд, J=8).

**Препаративный пример 113-1**

Этил 3-хлор-4-метилбензоат

Таким же образом, как в препаративном примере 74-2, целевое соединение (28,7 г) получают в виде бледно-желтого масла из 3-хлор-4-метилбензойной кислоты (28,7 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,39(1H, д, J=6Гц); 2,43 (3H, с); 4,38(2H, кв, J=6Гц); 7,29(1H, д, J=8Гц); 7,83(1H, д, J=8Гц); 8,02(1H, с).

**Препаративный пример 113-2**

Этил 4-бромметил-3-хлорбензоат

Таким же образом, как в препаративном примере 93-1, целевое соединение (39,9 г) получают в виде бледно-желтого масла из этил 3-хлор-4-метилбензоата (28,7 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,40(3H, т, J=6Гц); 4,39(2H, кв, J=6Гц); 4,60(2H, с); 7,52(1H,д, J=8Гц); 7,92(1H, д, J=8Гц); 8,06(1H, с).

**Препаративный пример 113-3**

6-Бром-2-(N-(4-карбоэтокси-2-хлорбензил)ацетамидо)-3-нитропиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 106-3, целевое соединение (40,91 г) получают из 2-ацетамидо-6-бром-3-нитропиридина (24, 7 г) и этил 4-бромметил-3-хлорбензоата (44,8 г).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,40 (3H, т, J=6Гц); 2,20 (3H, с); 4,40(2H, кв, J=6Гц); 5,40(1H, с); 7,16-8,22 (5H).

**Препаративный пример 113-4**

5-Бром-3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 106-4, целевое соединение (32,0 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 2-[N-ацетил-N-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)]амино-6-бром-3-нитропиридина (40,8 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,38(3H,т,J=7,5Гц);4,36(2H, кв, J=7,5Гц); 5,57(2H,с); 6,61(1H,д, J=8Гц); 7,40(1H,д, J=8Гц); 7,77(1H,д, J=8Гц); 7,88(1H,д, J=8Гц); 8,11(1H, с).

**Препаративный пример 113-5**

3-(2-Хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

В герметично закрытой пробирке 5-бром-3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (4,92 г) растворяют в смеси N,N-диметилформамида (27,6 мл) и трет-бутанола (21,7 мл), и добавляют триэтиламин (2,84 г), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (1,59 г) и ацетат палладия (II) (865 мг). После герметичного закрытия, смесь перемешивают в атмосфере монооксида углерода при 10 атм. и 85°C в течение 24 часов. Последовательно добавляют триэтиламин (1,42 г), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (795 мг) и ацетат палладия (II) (433 мг). После закрытия пробирки, смесь перемешивают в атмосфере монооксида углерода при 10 атм. и 85°C

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтруют, и остаток промывают хлороформом. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: метанол/хлороформ=1/49). Фракцию, содержащую целевое соединение, концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют этилацетат (50 мл), и смесь греют на водяной бане. Реакционную смесь охлаждают, перемешивая при комнатной температуре. Осажденные кристаллы собирают фильтрацией, получая целевое соединение (3,61 г) в виде бледно-желтых кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 1,30(3H, т, J=7,5Гц); 2,50 (3H,с); 4,28(2H, кв, J=7Гц); 5,08 (2H, с); 6,70(1H, д, J=8Гц); 7,76(1H, д, J=8Гц); 8,00-8,03(2H, м); 8,14(1H,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 114-1**

5-Бром-3-(2-хлор-4-(гидроксиметил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 76-2, целевое соединение (11,5 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 5-бром-3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (15,0 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$,): 2,46 (3H, с); 4,47(2H, д, J=5Гц); 5,32(1H, т, J=5Гц); 5,50(2H, с); 6,55(1H, д, J=8Гц); 7,16(1H, д, J=8Гц); 7,44(1H, д, J=8Гц); 7,48(1H, с); 7,99(1H,д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 366, 368.

**Препаративный пример 114-2**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 3-(2-хлор-4-(гидроксиметил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 26-2, целевое соединение (9,95 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 5-бром-3-(2-хлор-4-(гидроксиметил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (12,7 г).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,50 (3Н, с); 3,86 (3Н, с); 4,46 (2Н, д, J=5Гц); 5,31(1Н, т, J=3Гц); 5,59(2Н, с); 6,53 (1Н, д, J=8Гц); 7,14(1Н, дд, J=8Гц); 7,49 (1Н, с); 8,02(1Н, д, J=8Гц); 8,15(1Н,1Н,д, J=8Гц).

Масс(ESI)м/е:346 (М+Н), 691(2М+Н), 713(2М+Na).

**Препаративный пример 114-3**

Метил 3-(2-хлор-4-((метансульфонилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение (4,2 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-(гидроксиметил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (3,6 г) и метансульфонилхлорида (1,43 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,54(3Н, с); 3,00(3Н,с); 4,00(3Н, с); 5,16(2Н, с); 5,68(2Н, с); 6,65(1Н, д, J=8Гц); 7,15(1Н, д, J=8Гц); 7,51(1Н, с); 8,07(1Н,д, J=8Гц); 8,15(1Н,д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/е: 424(М+Н), 446(М+Na).

**Препаративный пример 114-4**

Метил 3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 118, который описан позднее, целевое соединение (1,94 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-(метансульфонилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (2,8 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,54(3Н, с); 4,(3Н, с); 5,01(2Н, с); 5,01(2Н, с) 5,69(2Н, с); 6,63(1Н, д, J=8Гц); 6,91-7,01 (3Н, м); 7,16 (1Н, д, J=8Гц); 7,25-7,34(2Н, м); 7,55(1Н, с); 8,07(1Н,д, J=8Гц); 8,15(1Н,д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 422(М+Н)

**Препаративный пример 114-5**

3-(2-Хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (1,54 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-(фенилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (1,94 г).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,50(3Н, с); 5,08(2Н,с); 5,64(2Н, с); 6,52(1Н,уш пик); 6,89-7,03(3Н, м); 7,23-7,34(3Н, м); 7,64(1Н, с); 7,98(1Н, д, J=8Гц); 8,10(1Н, д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/е: 406(М-Н)

**Препаративный пример 115-1**

Метил 3-(2-хлор-4-(диметиламинометил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 116-1, описанном ниже, целевое соединение (128 мг) получают в виде



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

бледно-желтых кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-((метансульфонилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (200 мг) и диметиламина гидрохлорида (115 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,25(6Н, с); 2,52(3Н, с); 3,40(2Н, с); 3,99 (3Н, с); 5,67(2Н, с); 6,58(1Н, д, J=8Гц); 7,06(1Н, д, J=8Гц); 7,45 (1Н, с); 8,07(1Н,д, J=8Гц); 8,15(1Н,д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/е: 373(М+Н)

**Препаративный пример 115-2**

3-(2-Хлор-4-(диметиламинометил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, описанном ниже, целевое соединение (116 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-(диметиламинометил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (120 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,45-2,61 (9Н, м); 4,04(2Н, уш пик); 5,63(2Н, с); 6,62(1Н, д, J=8Гц); 7,33(1Н, дд, J=8Гц); 7,74(1Н, с); 8,01 (1Н,д, J=8Гц); 8,15(1Н, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/е 357(М-Н)

**Препаративный пример 116-1**

Метил 3-(2-хлор-4-((имидазол-1-ил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

К раствору метил 3-(2-хлор-4-((метансульфонилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (300 мг) в дихлорметане (6,0 мл) добавляют имидазол



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(193 мг), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют хлороформом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток промывают диэтиловым эфиром и собирают фильтрацией, получая целевое соединение (213 мг) в виде бледно-желтого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,53(3H, с); 3,99(3H,с); 5,08(2H, с); 5,65 (2H, с); 6,62(1H, д, J=8Гц); 6,84-6,93(2H, м); 7,11(1H, с); 7,21(1H, с); 7,53(1H, с); 8,06(1H, д, J=8Гц); 8,15(1H, д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/е: 396(M+H)

**Препаративный пример 116-2**

3-(2-Хлор-4-((имидазол-1-ил)метил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (204 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(2-Хлор-4-((имидазол-1-ил)метил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (235 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,50(3H, с); 5,21(2H, с); 5,58(2H,с); 6,65(1H, д, J=8Гц); 7,00(1H, с); 7,10(1H, д, J=8Гц); 7,26(1H, с); 7,47(1H, с); 7,93(1H, с); 7,99(1H, д, J=8Гц); 8,13(1H,д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/е: 380,1(M-H)

**Препаративный пример 117-1**

Метил 3-(2-хлор-4-((пиперидин-1-ил)метил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 116-1, целевое соединение (174 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-((метансульфонилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (200 мг) и пиперидина (80 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,36-1,48(2Н, м); 1,48-1,64(4Н,м); 2,27-2,40(4Н, м); 2,54 (3Н, с); 3,40(2Н, с); 4,00(3Н, с); 5,66(2Н,с); 6,54(1Н, д, J=8Гц); 7,04(1Н, д, J=8Гц); 7,43(1Н, с); 8,06(1Н,д, J=8Гц); 8,15(1Н, 1Н,д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/е: 413,2(М+Н)

**Препаративный пример 117-2**

3-(2-Хлор-4-((пиперидин-1-ил)метил)бензил)-2-метил-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (153 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(2-Хлор-4-((пиперидин-1-ил)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (169 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 1,45 (2Н, уш пик); 1,64(4Н, уш пик); 2,54 (3Н, с); 2,79(4Н, уш пик); 4,02 (2Н, уш пик); 5,62(2Н,с); 6,60 (1Н, д, J=8Гц); 7,31(1Н, дд, J=8Гц); 7,73 (1Н,с); 8,00(1Н, д, J=2,1Гц); 8,15(1Н, д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/е: 399,3(М+Н)

**Препаративный пример 118-1**

Метил 3-(2-Хлор-4-((фенилтиометил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 118, описанном ниже, целевое соединение (182 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(2-Хлор-4-((метансульфонилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (200 мг) и тиофенола (62 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,50(3Н,с); 4,00(3Н, с); 4,01 (2Н, с); 5,63(2Н, с); 6,51(1Н, д, J=8Гц); 7,15-7,30 (5Н, м); 7,36(1Н, с); 8,04(1Н, д, J=8Гц); 8,14( 1Н,д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/е: 438

**Препаративный пример 118-2**

3-(2-Хлор-4-((фенилтиометил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Целевое соединение (191 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(2-Хлор-4-((фенилтиометил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (217 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,47(3Н, с); 4,21 (2Н,с); 5,58(2Н,с); 6,50(1Н, д, J=8Гц); 7,11-7,22(2Н, м); 7,22-7,34(4Н, м); 7,53(1Н, с); 8,00(1Н, дд, J=8Гц); 8,13(1Н, д, J=8Гц)

Масс(ESI) м/е: 422$(M-H)^-$

**Препаративный пример 119-1**

Метил 3-(4-((бензилокси)метил)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

К суспензии метил 3-(2-хлор-4-(гидроксиметил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (400 мг) в диметилформамиде (8,0 мл) добавляют гидрид натрия (51 мг) и



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

бензилбромид (277 мг) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Хлороформ и гидрокарбонат натрия добавляют к остатку, и смесь распределяют между слоями. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над сульфатом магния. Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент:хлороформ:метанол=50:1), получая целевое соединение (322 мг) в виде бледно-желтого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$) 2,53(3H, с); 3,99 (3H, с); 4,48(2H, с); 4,44(2H, с); 5,66(2H,с); 6,59(1H, д, J=8Гц); 7,08(1H, д, J=8Гц); 7,26-7,41(5H, м); 7,46 (1H,с); 8,06(1H, д, J=8Гц); 8,15(1H, 1H,д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/е: 436

**Препаративный пример 119-2**

3-(4-((Бензилокси)метил)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (232 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(4-((бензилокси)метил)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (352 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 4,51 (4H, с-подобный); 5,62(2H,с); 6,55(1H, д, J=8Гц); 7,21(1H, д, J=8Гц); 7,24-7,40(5H, м); 7,53 (1H, с); 8,01(1H, д, J=8Гц); 8,14(1H, дд, J=8Гц).

Масс(ESI) м/е: 420(M-H)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 120-1**

5-Бром-3-(4-карбокси-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (5,3 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 5-Бром-3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (6,0 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,50(3Н,с); 5,57(2Н, с); 6,70(1Н, д, J=8Гц); 7,79(1Н, д, J=8Гц); 7,95-8,09(2Н, м)

Масс(ESI): м/е 378, 380, 382

**Препаративный пример 120-2**

5-Бром-3-[4-(бензимидазол-2-ил)-2-хлорбензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

К раствору 5-бром-3-(4-карбокси-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (2,75 г) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляют 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (1,66 г), 1-гидроксибензотриазол (1,37 г) и 1,2-фенилендиамин (781 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь оставляют при тех же условиях на ночь и концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток распределяют между хлороформом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Частично осажденное твердое вещество собирают фильтрацией. Органический слой сушат над сульфатом магния, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Предварительно

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

собранное твердое вещество и остаток объединяют и промывают эфиром, получая амидное соединение (2,97 г).

К суспензии полученного амидного соединения (2,97 г) в этаноле (100 мл) добавляют моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (150 мг), и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 48 часов. Остаток распределяют между хлороформом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водный слой далее экстрагируют смесью хлороформа и метанола (10:1). Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток промывают этилацетатом и собирают фильтрацией, получая целевое соединение (2,39 г) в виде бледно-желтого порошка.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,52(3H,с); 5,59(2H, с); 6,81(1H, д, J=8Гц); 7,17-7,26(2H, м); 7,47(1H, д, J=8Гц); 7,55-7,65 (2H, м); 7,97-8,06(2H, с);8,33(1H,с).

Масс(ESI) м/е: 450, 452, 454

**Препаративный пример 120-3**

Метил 3-[4-(бензимидазол-2-ил)-2-хлорбензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 26-2, целевое соединение (1,38 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 5-бром-3-[4-(бензимидазол-2-ил)-2-хлорбензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (1,85 г).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,58(3H, с); 3,86(3H, с); 5,68 (2H,с); 6,80(1H, д, J=8Гц); 7,17-7,27(2H, м); 7,55-7,66(2H,м);7,98-8,09(2H, м); 8,19(1H, д, J=8Гц); 8,35(1H, с).

Масс(ESI) м/е: 430(M-H)

**Препаративный пример 120-4**

3-[4-(Бензимидазол-2-ил)-2-хлорбензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (260 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-[4-(бензимидазол-2-ил)-2-хлорбензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (300 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,58(3H,с); 5,70 (2H, с); 6,81 (1H, д, J=8Гц); 7,21-7,31(2H, м); 7,60-7,69(2H, м); 8,16(1H, д, J=8Гц); дд, J=8Гц), 8,37(1H, с).

Масс(ESI) м/е: 416(M-H)

**Препаративный пример 121-1**

Метил 2-метил-3-[4-(1-метилбензимидазол-2-ил)-2-хлорбензил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Смесь 3-[4-(бензимидазол-2-ил)-2-хлорбензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (325 мг), метилйодида (107 мг), карбоната калия (198 мг) и диметилформамида (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток суспендируют в хлороформе и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и затем насыщенным солевым раствором. Органический слой сушат над сульфатом



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

магния и концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток распыляют в эфире, получая целевое соединение (282 мг) в виде бледно-желтого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,60(3H, с); 3,85(3H, с); 4,01(3H, с); 5,78 (2H, с); 6,77 (1H, д, J=8Гц); 7,27-7,44(3H, м); 7,50(1H,д, J=8Гц); 7,76-7,84(1H, м); 7,95(1H, с); 8,10 (1H,д, J=8Гц); 8,17(1H,д, J=8Гц)

Масс(ESI) м/е: 446(M+H)

**Препаративный пример 121-2**

2-Метил-3-[4-(1-метилбензимидазол-2-ил)-2-хлорбензил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (215 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 2-метил-3-[4-(1-метилбензимидазол-2-ил)-2-хлорбензил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (268 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,59(3H,с); 3,88(3H, с); 5,74(2H,с); 6,72(1H, д, J=8Гц); 7,20-7,40(2H, м); 7,59-7,80(3H,м); 7,98-8,13(2H, м); 8,18(1H, д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/е: 430(M-H)

**Препаративный пример 122-1**

Метил 3-((бензимидазол-2-ил)метил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-((бензимидазол-2-ил)метил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-((бензимидазол-2-ил)метил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (20 мг), и метил 1-((бензимидазол-2-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ил)метил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (20 мг) получают оба в виде коричневого порошка из метил 2-метилимидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (100 мг).

Метил 3-((бензимидазол-2-ил)метил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,88(3Н, с); 4,10(3Н,с); 5,69(2Н, с); 7,20-7,80(4Н); 8,03(1Н,д, J=8Гц); 8,12(1Н,д, J=8Гц).

Метил 1-((бензимидазол-2-ил)метил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат;

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,30(3Н, с); 3,83(3Н,с); 5,66(2Н, с); 7,18-7,88(6Н).

**Препаративный пример 122-2**

Метил 1-[(этилбензимидазол-2-ил)метил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 121-1, целевое соединение (192 мг) получают в виде желтых кристаллов из метил 3-[(бензимидазол-2-ил)метил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (380 мг) и этилйодида (194 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,08(1Н, д, J=7,5Гц); 2,85(3Н, с); 4,04(3Н, с); 4,51(2Н, кв, J=7,5Гц); 5,83(2Н,с); 7,23-7,38(3Н, м); 7,71-7,80(1Н, м); 8,02(1Н,д, J=8Гц); 8,12(1Н, 1Н,д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/е: 350(М+Н)

**Препаративный пример 122-3**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

3-[(1-Этилбензимидазол-2-ил)метил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (110 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-[(1-этилбензимидазол-2-ил)метил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (226 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 1,33(3Н, т, J=7,5Гц); 2,68(3Н, с);4,53 (2Н, кв, J=7,5Гц); 5,91(2Н, с); 7,14(1Н, д, J=8Гц); 7,24(1Н, т, J=8Гц); 7,50(1Н,д, J=8Гц); 7,60(1Н,д, J=8Гц); 8,00(1Н,д, J=8Гц); 8,11(1Н,д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/е: 334(М-Н)

**Препаративный пример 123-1**

2-Хлор-4-(тиофен-2-ил)толуол

Таким же образом, как в препаративном примере 11-2, целевое соединение (6,50 г) получают из 2-хлор-4-йодтолуола (7,89 г) и тиофен-2-борной кислоты (4,8 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,38(3Н, с); 7,07(1Н,д, J=5,4Гц); 7,22(1Н,д, J=8Гц) 7,24-7,30(2Н); 7,39(1Н,д, J=8Гц); 7,60(1Н, с).

**Препаративный пример 123-2**

2-Хлор-4-(тиофен-2-ил)бензилбромид

Таким же образом, как в препаративном примере 93-1, целевое соединение (1,35 г) получают из 2-хлор-4-(тиофен-2-ил)толуола (1,00 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 4,61(2Н, с); 7,09(1Н, д, J=4Гц); 7,30-7,52(4Н); 7,63(2Н,с)



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 123-3**

2-Бром-2-(N-(2-4-(тиофен-2-ил)бензил(ацетамидо)-3-нитропиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 106-3, целевое соединение (1,60 г) получают из 2-ацетамидо-6-бром-3-нитропиридина (1,24 г) и 2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензилбромида (1,35 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,24(3H, уш с); 5,59 (2H, уш с); 7,09(1H, д, J=4Гц); 7,29-7,34(2H); 7,50(1H, уш д, J=8Гц); 7,62(1H, уш д, J=8Гц); 8,11(1H,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 123-4**

5-Бром-3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 106-4, целевое соединение (647 мг) получают из 6-бром-2-(N-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил)ацетамидо)-3-нитропиридина (836 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,52 (3H, уш с); 5,56(2H, с); 6,60(1H,д, J=8Гц); 7,08(1H, т, J=8Гц); 7,26-7,42(4H); 7,67(1H, с); 7,87(1H,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 123-5**

Метил 3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 26-2, целевое соединение (4,0 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 5-бром-3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (4,7 г).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,56(43, с) ; 4,00 (3Н, с); 5,69(3Н, с); 6,64(1Н, д, J=8Гц); 7,07(1Н, дд, J=5,4Гц); 7,22-7,37(3Н, м); 7,67(1Н,д, J=8Гц); 8,07(1Н, 1Н,д, J=8Гц); 8,15(1Н, д, J=8 Гц).

Масс(ESI) м/е: 398,0(M+H)

**Препаративный пример 124-1**

Метил 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 102-5, целевое соединение (1,48 г) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (900 мг).

т.п. 202-204°C

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,58(3Н, с); 2,75 (3Н, с); 3,99(3Н, с); 5,70(2Н, с); 6,65(1Н, д, J=8Гц); 7,23-7,45(4Н, м); 7,15(2Н, д, J=8Гц); 7,66(1Н, с); 7,99 (1Н, с).

Масс(ESI) м/z: 406(M+1)

**Препаративный пример 124-2**

Метил 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, целевое соединение (4,60 г) получают в виде бесцветных кристаллов из 2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (2,85 г).

т.п. 160-164°C

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,57(3H,с); 2,75 (3H, с); 4,00(3H, с); 5,67(2H, с); 6,61(1H, д, J=8Гц); 7,07(1H, т, J=4Гц); 7,25-7,35(3H, м); 7,67(1H,д, J=1Гц); 7,99( 1H, д, J=8Гц); 8,16(1H, д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/z: 412(M+1)

**Препаративный пример 125-1**

3-[2-Хлор-4-фенилбензил]-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (1,33 г) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (1,45 г).

т.п. >250°C

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$):2,55(3H,с); 2,64(3H,с); 5,64(2H,с); 6,56(1H, д, J=8Гц); 7,35-7,54(4H,м); 7,62-7,67(2H,м); 7,84-7,89 (2H, м).

Масс(ESI) м/e: 392(M+1)

**Препаративный пример 125-2**

3-[2-Хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (1,81 г) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (2,0 г).

т.п. >250°C

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,53(3H,с); 2,64(3H,с); 5,61(2H,с); 6,55 (1H, д, J=8Гц); 7,14(1H, д, J=8Гц); 7,49(1H, дд, J=8,1Гц); 7,58(1H, с); 7,60(1H, уш с); 7,87(2H, с).

Масс(ESI) м/z: 396(M-1)

**Препаративный пример 126-1**

Метил 3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 66-1, целевое соединение (1,72 г) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил(бензил]-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (2,55 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,55(3H, с); 2,74(3H,с); 3,98(3H,с); 5,60 (2H, с); 6,60(1H,д, J=8Гц); 6,88(1H,д, J=4Гц); 7,04(1H,д, J=4Гц); 7,21(1H,д, J=8Гц); 7,57(1H,д, J=8Гц); 7,98(1H, с)

Масс(ESI) м/z: 446(M+1)

**Препаративный пример 126-2**

3-[2-Хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (1,08 г) получают в виде бесцветны кристаллов из метил 3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (1,23 г).

Т.п. >250°C

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,53(3H,с); 2,63(3H,с); 5,60(2H,с); 6,54(1H, д, J=8Гц); 7,17(1H, д, J=4Гц); 7,42(1H,д, J=8,1Гц)); 7,49 (1H, д, J=4Гц);7,84-7,88(2H, м).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс(ESI) м/z: 430(M-1)

**Препаративный пример 127-1**

Метил 2-хлор-4-(н-пентантио)бензоат

Таким же образом, как в препаративном примере 80-1, целевое соединение (438 мг) получают в виде бесцветного масла из метил 4-бром-2-хлорбензоата (1 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,90(3Н, т, J=8Гц); 1,29-1,51(4Н, м); 1,64-1,76(2н, м); 2,96(2Н,т, J=8Гц); 3,90(3Н,с); 7,14(1Н, дд, J=8,1 Гц); 7,29(1Н,д, J=1Гц)

**Препаративный пример 127-2**

Метил 4-бензилтио-2-хлорбензоат

Таким же образом, как в препаративном примере 80-1, целевое соединение (908 мг) получают в виде бесцветного масла из метил 4-бром-2-хлорбензоата (1 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 3,91(3Н, с); 4,19(2Н,с); 7,15(1Н,дд, J=8,1Гц); 7,23-7,43(6Н, м); 7,75(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 127-3**

Метил 2-хлор-4-этилтиобензоат

Таким же образом, как в препаративном примере 80-1, целевое соединение (2,01 г) получают в виде бесцветного масла из метил 4-бром-2-хлорбензоата (3,65 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,37 (3Н,д, J=7,5Гц); 3,01(2Н,кв, J=7,5Гц); 3,91(3Н, с); 7,15(1Н,дд, J=8,1Гц); 7,29(1Н,д, J=1Гц); 7,78(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 128-1**

2-Хлор-4-(н-пентантио)бензиловый спирт



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 80-2, целевое соединение (354 мг) получают в виде бесцветного масла из метил 2-хлор-4-(н-пентантио)бензоата (430 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,90(3Н, т, J=8Гц); 1,29-1,49 (4Н, м); 1,60-1,72(2Н, м); 1,89(1Н, т, J=5Гц); 2,91(2Н,т, J=8Гц); 4,74(2Н, д, J=5Гц); 7,20(1Н,д, J=8Гц); 7,29(1Н,уш, с); 7,38(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 128-2**

4-Бензилтио-2-хлорбензиловый спирт

Таким же образом, как в препаративном примере 80-2, целевое соединение (787 мг) получают в виде бесцветного масла из метил 4-бензилтио-2-хлорбензоата (900 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,88(1Н, т, J=8Гц); 4,11(3Н, с); 4,73(2Н, д, J=7Гц); 4,19(2Н, с); 7,19(1Н, д, J=8Гц); 7,21-7,32(6Н,м); 7,36(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 128-3**

2-Хлор-4-этилтиобензиловый спирт

Таким же образом, как в препаративном примере 80-2, целевое соединение (1,69 г) получают в виде бесцветного масла из метил 2-хлор-4-этилтиобензоата (2,0 г).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,32(3Н, т, J=7Гц); 1,92(1Н, т, J=7Гц); 2,95(2Н,кв, J=7,5Гц); 4,74(2Н, д, J=7Гц); 7,21(1Н,дд, J=8,1Гц); 7,30(1Н,д, J=1Гц); 7,38(1Н, 1Н, д, J=7Гц)

**Препаративный пример 129-1**

2-Хлор-1-((метансульфонилокси)метил)-4-(н-пентантио)бензол



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение получают из 2-хлор-4-(н-пентантио)бензилового спирта (350 мг). Это соединение используют в следующей реакции без очистки.

**Препаративный пример 129-2**

4-Бензилтио-1-(метансульфонилокси)метил)-2-хлорбензол

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение получают из 4-бензилтио-2-хлорбензилового спирта (350 мг). Это соединение используется в следующей реакции без очистки.

**Препаративный пример 129-3**

2-Хлор-4-этилтио-1-(метансульфонилокси)метил)бензол

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, целевое соединение получают из 2-хлор-4-этилтиобензилового спирта (1,66 г). Это соединение используется в следующей реакции без очистки.

**Препаративный пример 130-1**

Метил 3-[2-хлор-4-(н-пентантио)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-[2-хлор-4-(н-пентантио)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом как в препаративном примере 14-2, метил 3-[2-хлор-4-(н-пентантио)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (207 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов, и метил 1-[2-хлор-4-(н-пентантио)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (293 мг) полу-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

чают в виде аморфного вещества из метил 2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (273 мг).

Метил 3-[2-хлор-4-(н-пентантио)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

т.п. 64-65°С

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,89(3Н, т, J=7,5Гц); 1,26-1,46(4Н,м); 1,59-1,70(2Н, м); 2,54(3Н, с); 2,89(2Н, т, J=7.5Гц); 4,00(3Н, с); 5,63(2Н, с); 6,55(1Н, д, J=8Гц); 7,(1Н,д, J=8Гц); 7,34(1Н, д, J=1Гц); 8,06(1Н, д, J=8Гц); 8,16(1Н,д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/z: 418(М+1)

Метил 1-[2-хлор-4-(н-пентантио)бензил]-2-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,89(Н, т, J=7,5Гц); 1,26-1,47(4Н,м); 1,59-1,71(2Н,м); 2,65(3Н, с); 2,90 (2Н, т, J=7,5Гц); 4,01(3Н, с); 5,39(2Н, с); 6,40(1Н, д, J=8Гц); 7,01(1Н, дд,J=8,1Гц); 7,35(1Н, уш с); 7,56(1Н, 1Н, д, J=8Гц); 8,09(1Н, д, J=8Гц).

Масс(ESI):м/z: 418(М+Н)

**Препаративный пример 130-2**

Метил 3-[4-(бензилтио)-2-хлор)-2-хлор]бензил-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-[4-(бензилтио)-2-хлор]бензил-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-[4-бензилтио)-2-хлор]бензил-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (592 мг) получают в виде бледно-желтых



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

кристаллов, и метил 1-[4-(бензилтио)-2-хлор]бензил-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (495 мг) получают в виде аморфного вещества из метил 2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (554 мг)

Метил 3-[4-(бензилтио)-2-хлор]бензил-2-метил-3Н-имида-зо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

т.п. 140-142°С

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$):2,51 (3Н,с);4,00(3Н,с);4,09(2Н,с); 5,61(2Н,с);6,51(1Н,д,J=8Гц);6,99(1Н,д, J=8,1Гц);7,23-7,31 (5Н,м);7,34(1Н,уш с);8,05 (1Н,д, J=8Гц);8,14(1Н,д, J=8Гц).

Метил 3-[4-(бензилтио)-2-хлор]бензил-2-метил-3Н-имида-зо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,64(3Н, с); 4,00(3Н,с); 4,10(2Н, с); 5,38 (2Н, с); 6,38( 1Н,д, J=8Гц); 7,01(1Н,уш д, J=8,1Гц ); 7,20-7,31(5Н,м); 7,36(1Н, уш с); 7,51(1Н, д, J=8Гц); 8,07(1Н, д, J=8Гц)

Масс(ESI) м/z: 438(М+1)

**Препаративный пример 130-3**

Метил 3-(2-хлор-4-этилтиобензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-хлор-4-этилтиобензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-хлор-4-этилтиобензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пи-ридин-5-карбоксилат (1,21 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов, и метил 1-(2-хлор-4-этилтиобензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (947 мг) получают в виде аморфного вещества из метил 2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (1,57 г)

Метил 3-(2-хлор-4-этилтиобензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

т.п. 116-117°C

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,31(3H, т, J=7,5Гц); 2,54 (3H,с); 2,92(2H, кв, J=7,5Гц); 4,00(3H, с); 4,09(2H, с); 5,63 (2H, с); 6,55(1H, д, J=8Гц); 7,01(1H, дд, J=8,1Гц); 7,34(1H, д, J=1Гц); 8,05(1H,д, J=8Гц); 8,14(1H,д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/z: 376(M+1)

Метил 1-(2-хлор-4-этилтиобензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

т.п. 150-151°C

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,32(3H, д, J=7,5Гц); 2,66 (3H,с); 2,93(2H, кв, J=7,5Гц); 4,02(3H,с); 5,39 (2H, с); 6,41(1H, д, J=8Гц); 7,02(1H, 1H,дд, J=8,1Гц); 7,36(1H, д, J=1Гц); 7,55(1H, д, J=8Гц); 8,07(1H, д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/z: 376(M+1)

**Препаративный пример 131-1**

3-[2-Хлор-4-(н-пентантио)бензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (182 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-[2-хлор-4-(н-пентантио)бензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (200 мг).

т.п. 178-179°C

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 0,83(3H, д, J=7,5Гц); 1,19-1,41(4H,м); 1,49-1,62(2H,м); 2,51(3H, с); 2,97 (2H,т, J=7,5Гц); 5,57(2H,



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

с); 6,50(1Н, д, J=8Гц); 7,14(1Н, дд, J=8,1Гц); 7,46(1Н,д, J=1Гц); 8,00(1Н, д, J=8Гц); 8,13(1Н,д, J=8Гц).

Масс(ESI) м/z: 404(М+1)

**Препаративный пример 131-2**

3-[4-(Бензилтио)-2-хлор]бензил-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (413 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-[4-(бензилтио)-2-хлор]бензил-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (462 мг).

т.п. 177-185°С

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,48(3Н, с); 4,25(2Н, с); 5,55(2Н,с); 6,49(1Н, д, J=8Гц); 7,13-7,39(6Н,м); 7,50(1Н, д, J=1Гц); 8,00(1Н, д, J=8Гц); 8,13(1Н, дд, J=8Гц).

Масс(ESI) м/е: 424(М+1)

**Препаративный пример 131-3**

3-(2-Хлор-4-этилтиобензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (1,07 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-этилтиобензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (1,2 г).

т.п. 202-204°С

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 1,21 (3Н, т,J=7,5Гц); 2,52(3Н,с); 2,99(2Н, кв, J=7,5Гц); 5,57(2Н, с); 6,50(1Н, д, J=8Гц);

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7,15(H, дд, J=8,1Гц); 7,47(1H, д, J=1Гц); 8,00(1H, д, J=8Гц); 8,13(1H, д, J=8Гц)

Масс(ESI) м/z: 360(М-1)

**Препаративный пример 132-1**

Метил 3-(2-хлор-4-((3-пиридилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в следующем далее примере 118, целевое соединение (197 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-((метансульфонилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (300 мг) и 3-гидроксипиридина (77 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,55(3H, с); 4,00(3H,с); 5,06(2H, с); 5,69 (2H, с); 6,65(1H, (1H, д, J=8Гц); 7,16(H, д, J=8Гц); 7,19-7,30(2H, м); 7,55 (1H, с); 8,07(1H, д, J=8Гц); 8,15(1H, 1H,д, J=8Гц); 8,21-8,19(1H, м); 8,36(1H, с).

Масс(ESI) м/е: 423,1(М+Н)

**Препаративный пример 132-2**

3-(2-хлор-4-((3-пиридилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в следующем далее примере 4-7, целевое соединение (162 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-((3-пиридилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (210 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,52(3H, с) 5,17(2H,с); 5,63(2H,с); 6,59(1H, д, J=8Гц); 7,26-7,36 (2H,м); 7,43(1H, дд, J=8,2Гц);



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7,68(1H,с); 8,01 (1H, д, J=8Гц); 8,10-8,20 (2H, м); 8,34(1H, д, J=2Гц).

Масс(ESI) м/е: 407,2(M-H)

**Препаративный пример 133-1**

Метил 3-(4-(N-бутириламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в следующем далее примере 133-2, целевое соединение (510 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(4-амино-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (500 мг) и бензолсульфонилхлорида (191 мг)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,94(3H, т, J=7Гц); 1,64-1,78(2H, м); 2,32(2H, т, J=8Гц); 2,48(3H, с); 3,98(3H,с); 5,48(2H,с); 6,17(1H, д, J=8Гц); 7,04(1H, дд, J=8,2Гц); 7,86(1H, с); 8,07(1H, д, J=8Гц); 8,15(1H,д, J=8Гц); 8,67(1H, с).

**Препаративный пример 133-2**

Метил 3-(4-(N-бензоиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

К раствору метил 3-(4-амино-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (300 мг) в дихлорметане (3 мл) добавляют триэтиламин (110 мг). Добавляют бензоилхлорид (134 мг) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. К реакционной смеси добавляют воду, и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при понижен-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ном давлении. К остатку добавляют гексан для кристаллизации, и кристаллы собирают фильтрацией и сушат при пониженном давлении, получая целевое соединение (317 мг) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,50(3H, с); 3,49(3H,с); 5,55(2H,с); 6,35(1H, д, J=8Гц); 7,17(1H, д, J=8Гц); 7,37-7,53(3H, м); 7,89(2H, д, J=8Гц); 8,06-8,17(3H, м); 8,70( 1H, с).

**Препаративный пример 134-1**

3-(4-(N-Бутириламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (228 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(4-(N-бутириламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (239 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,89(3H, т, J=7Гц); 1,52-1,63(2H, м);2,26(2H, т, J=7Гц); 2,50(3H, с); 5,56 (2H, с); 6,57 (1H,д, J=8Гц); 7,28(1H,дд, J=8,2Гц); 7,97-8,02(2H, м); 8,12(1H, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 134-2**

3-(4-(N-Бензоиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (165 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(4-(N-бензоиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (200 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,52(3H, с); 5,60(2H, с); 6,63(1H, д, J=8Гц); 7,50-7,62 (4H, м); 7,92-8,15(5H, м).

**Препаративный пример 135-1**

Метил 3-(4-(N-бензоил-N-метиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

К раствору метил 3-(4-(N-бензоиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (300 мг) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляют 60% гидрид натрия (в минеральном масле, 30,4 мг) при комнатной температуре. Через 15 минут добавляют метилйодид (108 мг), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Туда же выливают ледяную воду, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение (305 мг) в виде бледно-желтого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,45(3H, с); 3,45 (3H, с); 4,00(3H, с); 5,59(2H, с); 6,51(1H, д, J=8Гц); 6,76(1H, д, J=8Гц); 7,18-7,25(6H, м); 8,03(1H,д, J=8Гц); 8,12(1H,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 135-2**

3-(4-(N-бензоил-N-метиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (257 мг) получают в виде бледно-желтого по-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

рошка из метил 3-(4-(N-бензоил-N-метиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (288 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,40(3Н-с); 2,50(3Н,с); 5,55(2Н,с); 6,51(1Н, д, J=8Гц); 7,01(1Н, дд, J=8,2Гц); 7,22-7,32(5Н, м); 7,49(1Н, с); 7,98(1Н, д, J=8Гц); 8,11(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 136-1**

Метил 3-(4-(N-бутирил-N-метиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 135-1, целевое соединение (107 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(4-(N-бутириламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (250 мг) и метилйодида (97 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,85(3Н, т, J=7Гц); 1,56-1,64 (2Н,м); 2,-6(2Н, уш); 2,58(3Н, с); 3,22(3Н, с); 4,00(3Н,с); 5,69(2Н, с); 6,68(1Н, д, J=8Гц); 6,94(1Н,(1Н,дд, J=8,2Гц); 7,31(1Н, с); 8,07(1Н, д, J=8Гц); 8,16(1Н,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 136-2**

3-(4-(N-бутирил-N-метиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (99 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из метил 3-(4-(N-бутирил-N-метиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (102 мг)

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 0,77(3Н, т, J=7Гц); 1,39-1,51(2Н, м); 2,03(2Н, уш); 2,53(3Н, с); 3,13(3Н, с); 6,57(1Н, д, J=8Гц);



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7,17(1H,д, J=8Гц); 7,64 (1H, с); 8,01(1H, д, J=8Гц); 8,14(1H, дд, J=8Гц).

**Препаративный пример 137-1**

Метил 3-(2-хлор-4-(N-(н-пентил)амино)бензил)-2-метил-3Н-(имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 83-4, целевое соединение (481 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(4-амино-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (500 мг) и валеральдегида (169 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$):0,91 (3H, т, J=7Гц); 1,30-1,40(4H, м); 1,55-1,63(2H, м); 1,55-1,63(2H, м); 2,55(3H, с); 3,00-3,06(2H, м); 3,73(1H, уш); 4,01(3H, с); 5,57(2H, с); 6,31(1H д, J=8Гц); 6,55-6,60(2H, м)); 8,03(1H, д, J=8Гц); 8,13(1H, 1H,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 137-2**

3-(2-Хлор-4-(N-(н-пентил)амино)бензил)2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (186 мг) получают в виде бесцветного порошка из метил 3-(2-хлор-4-(N-пентил)амино)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (200 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 0.86(3H, т); 1,22-1,34(4H, м); 1,43-1,46(2H, м); 2,49(3H, с); 2,93(2H, м); 5,46(1H, с); 5,96(1H, уш); 6,37-6,43(2H, м); 6,64(1H, д, J=2Гц); 7,99(1H, д, J=8Гц); 8,09(1H, д, J=8Гц).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 137-3**

Метил 3-(2-хлор-4-(N-метил-N-(н-пентил)амино)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 85-1, целевое соединение (95 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из метил 3-(2-хлор-4-(N-(н-пентил)амино)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (201 мг) и 37 % водного раствора формальдегида (151 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,89(3Н, т, J=7Гц); 1,20-1,38(4Н,м); 1,46-1,56(2Н, м); 2,85(3Н, с); 2,91(3Н, с); 3,26(2Н, т, J=7Гц); 4,05(3Н, с); 5,72(2Н, с); 6,43 (1Н, дд, J=8,2Гц); 6,63(1Н, д, J=2Гц); 6,91(1Н, д, J=8Гц); 8,32(1Н,д, J=8Гц); 8,38(1Н,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 137-4**

3-(2-Хлор-4-(N-метил-N-(н-пентил)амино)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (50 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из метил 3-(2-хлор-4-(N-(метил-N-(н-пентил)амино)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (85 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 0,84(3Н, т, J=7Гц); 1,15-1,32(4Н, м); 1,38-1,48(2Н, м); 2,77(3Н, с); 2,86(3Н, с); 5,66(2Н,с); 6,55(1Н, дд, J=8,2Гц); 6,71(1Н, д, J=2Гц); 6,90(1Н, д, J=8Гц); 8,27(1Н, д, J=8Гц); 8,40(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 138-1**



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 3-(4-(N-бензолсульфониламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

К раствору метил 3-(4-амино-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (200 мг) в дихлорметане (2 мл) добавляют пиридин (95,7 мг). Бензолсульфонилхлорид (177 мг) добавляют при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. К реакционной смеси добавляют воду, и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют метанол для кристаллизации, и кристаллы собирают фильтрацией, сушат при пониженном давлении, получая целевое соединение (213 мг) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,45(3Н, с); 3,99 (3Н, с); 5,57(2Н, м); 6,45(1Н, д, J=8Гц); 6,83(1Н, дд, J=8,2Гц); 7,24(1Н, д, J=2Гц); 7,44(2Н, т, J=7Гц); 7,54(1Н, т, J=7Гц); 7,76-7,79(2Н, м); 8,04(1Н,д, J=8Гц); 8,13(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 138-2**

3-(4-(N-бензолсульфониламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (179 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(4-(N-бензолсульфониламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (200 мг).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,43(3H, с); 5,50(2H, с); 6,55(1H, д, J=8Гц); 6,96(1H, д, J=8,2Гц); 7,22(1H, д, J=8Гц); 7,52-7,62(3H, м); 7,74-7,77(2H,м); 7,98(1H,д, J=8Гц); 8,10(1H,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 139-1**

5-Бром-3-(2-хлор-4-(изопропоксикарбонил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

К раствору 5-бром-4-карбоксибензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (400 мг) в N,N-диметилформамиде (4 мл) последовательно добавляют карбонат калия (218 мг) и изопропилйодид (197 мг), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляют воду и этилацетат для распределения между слоями. Органический слой последовательно промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным магния и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют гексан, и смесь нагревают и дают остыть. Осажденные кристаллы собирают фильтрацией. Кристалл сушат при пониженном давлении и путем нагревания получают целевое соединение (394 мг) в виде серо-коричневых кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,34(3H,с); 1,36(3H, с); 2,48(3H, с); 5,17-5,39(1H, м); 5,58(2H, с); 6,60(1H, д, J=8Гц); 7,40(1H, д, J=8Гц); 7,78(1H, д, J=8,2Гц); 7,87(1H, д, J=8Гц); 8,10(1H,д, J=8Гц).

**Препаративный пример 139-2**

5-Бром-3-(2-хлор-4-(циклогексилоксикарбонил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

К раствору 5-бром-3-(2-хлор-4-(карбоксибензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (525 мг) в дихлорметане (5 мл) добавляют оксалилхлорид (0,36 мл) и N,N-диметилформамид (0,03 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрируют при пониженном давлении. Добавляют дихлорметан (5 мл) и растворяют, и последовательно при охлаждении льдом добавляют триметиламин (698 мг), 4-диметиламинопиридин (10 мл) и циклогексанол (1,38 г). Смесь перемешивают при охлаждении льдом в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и добавляют воду и этилацетат для распределения между слоями. Органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют гексан (20 мл), и смесь нагревают. Черное нерастворимое вещество удаляют фильтрацией, и фильтрату дают остыть. Осажденные кристаллы собирают фильтрацией, сушат при пониженном давлении и с помощью нагревания получают целевое соединение (533 мг) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,15-1,90 (10Н, м); 2,48(3Н, с); 4,96-5,04(1Н, м); 5,58(2Н,с); 6,61(1Н, д, J=8Гц); 7,40(1Н, д, J=8Гц); 7,79(1Н,дд, J=8,2Гц); 7,86(1Н, д, J=8Гц); 8,10(1Н,д, J=8Гц)

Масс(ESI) м/z: 464$(M+H)^+$



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

**Препаративный пример 140-1**

3-(2-Хлор-4-(изопропоксикарбонил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 113-5, целевое соединение (282 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из 5-бром-3-(2-хлор-4-(изопропоксикарбонил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (370 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 1,29(3Н, с); 1,31(3Н, с); 2,52(3Н, с); 5,06-5,18(1Н, м); 5,69(2Н, с); 6,72(1Н, д, J=8Гц); 7,78(1Н, д, J=8Гц); 8,00-8,03(2Н, м); 8,15(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 140-2**

3-(2-Хлор-4-(циклогексилоксикарбонил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 113-5, целевое соединение (317 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 5-бром-3-(2-хлор-4-(циклогексилоксикарбонил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (514 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$):1,28-1,58(6Н, м); 1,69(2Н, уш с); 1,83(2Н, уш с); 2,52(3Н, с); 4,87-4,95(1Н, м); 5,69(2Н, с); 6,71(1Н, д, J=8Гц); 7,80(1Н, дд, J=8,2Гц); 8,01-8,03(2Н, м); 8,05(1Н, д, J=8Гц).

**Препаративный пример 141-1**

Метил 3-(2-хлор-4-(3-фенилуреидо)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Метил 3-(4-амино-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (275 мг) суспендируют в толуоле (10



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

мл), и при комнатной температуре добавляют фенилизоцианат (218 мг). Смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 5 часов и концентрируют при пониженном давлении. Добавляют гексан (20 мл), и смесь нагревают и дают остыть. Осажденные кристаллы собирают фильтрацией. Кристаллы суспендируют в этилацетате (10 мл), нагревают и дают остыть. Осажденные кристаллы собирают фильтрацией и сушат при пониженном давлении и путем нагревания получают целевое соединение (328 мг) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,49(3H, с); 4,01(3H, с); 5,46(2H, с); 5,78(1H, д, J=8Гц); 6,75(1H, д, J=8Гц); 6,99(1H, д, J=7Гц); 7,20-7,26(2H, м); 7,31-7,37(3H, м); 8,05(1H, с); 8,15(1H, д, J=8Гц); 8,21(1H,д, J=8Гц); 8,34(1H, с).

Масс(ESI) м/z: 448$(M-H)^-$

**Препаративный пример 141-2**

3-(2-Хлор-4-(3-фенилуреидо)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (222 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из метил 3-(2-хлор-4-(3-фенилуреидо)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (300 мг).

$^1$H-ЯМР($DMSO-d_6$): 2,52(3H, с); 5,57(2H, с); 5,66(1H, д, J=8Гц); 6,98(1H, т, J=7Гц); 7,01(1H, дд, J=8,2Гц); 7,28(2H, т, J=8Гц); 7,43(2H, д, J=8Гц); 7,89(1H, д, J=2Гц); 8,01(1H, д, J=8Гц); 8,14(1H,д, J=8Гц); 8,72(1H, с); 8,93(1H, с).

Масс(ESI): м/z 434$(M-H)^-$



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Препаративный пример 142-1

4-ацетокси-2-хлортолуол

К раствору 3-хлор-4-метилфенола (500 мг) в эфире (5,0 мл) добавляют уксусный ангидрид (430 мг) и пиридин (416 мг), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь промывают 1N хлористоводородной кислотой (один раз) и насыщенным солевым раствором (дважды), сушат над сульфатом магния и концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении, получая целевое соединение (645 мг) в виде бледно-желтого масла.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,30 (3H, с); 2,36 (3H, с); 6,90 (1H, дд, J=8Г,2ц); 7,12(1H, д, J=2Гц); 7,22(1H, д, J=8Гц)

Препаративный пример 142-2

2-Бромметил-5-ацетоксихлорбензол

Таким же образом, как в препаративном примере 93-1, целевое соединение (18,4 г) получают в виде бледно-желтого масла из 4-ацетокси-2-хлортолуола (13,4 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,30 (3H, с); 4,58 (2H, с); 7,02 (1H, дд, J=8Г,2ц); 7,18(1H, д, J=2Гц); 7,44(1H, д, J=8Гц)

Препаративный пример 142-3

Метил 3-(4-ацетокси-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, целевое соединение (4,64 г) получают в виде бледно-коричневого порошка из метил 2-метилимидазо[4,5-b]пиридин-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

5-карбоксилата (5,00 г) и 2-бромметил-5-ацетоксихлорбензола (6,89 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,28 (3H, с); 2,56 (3H, с); 4,00 (3H, с); 5,64 (2H, с); 6,64(1H, д, J=8Гц) ; 6,86 (1H, дд, J=8Г,2ц); 7,24(1H, д, J=2Гц); 8,06(1H, д, J=8Гц); 8,16(1H, д, J=8Гц)

Побочный продукт, метил 1-(4-ацетокси-2-хлорбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (3,84 г) получают в виде бледно-коричневого порошка.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,30 (3H, с); 2,68 (3H, с); 4,02 (3H, с); 5,43 (2H, с); 6,48(1H, д, J=8Гц) ; 6,88 (1H, дд, J=8Г,2ц); 7,28(1H, д, J=2Гц); 7,56(1H, д, J=8Гц); 8,10(1H, д, J=8Гц)

Препаративный пример 142-4

Метил 3-(2-хлор-4-гидроксибензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

К смеси метил 3-(4-ацетокси-2-хлорбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (2,87 г), метанола (29 мл), 1,4-диоксана (29 мл) и воды (2,9 мл) добавляют гидрокарбонат натрия (968 мг), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 часов. 1,4-Диоксан (29 мл) добавляют для растворения нерастворимого вещества, и смесь перемешивают в течение 2 часов. Добавляют гидрокарбонат натрия (968 мг) , и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней и при 60$^0$ C в течение 3 часов и оставляют на ночь. Реакционную смесь распределяют

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

между этилацетатом и водой, и водный слой снова экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют и концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток распыляют в эфире, получая целевое соединение (1,94 г) в виде бледно-желтого порошка.

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,52 (3H, с); 3,86 (3H, с); 5,50 (2H, с); 6,50(1H, д, J=8Гц) ; 6,64 (1H, дд, J=8Г,2ц); 6,92(1H, д, J=2Гц); 8,04(1H, д, J=8Гц); 8,16(1H, д, J=8Гц); 10,00 (1H, уш с).

Препаративный пример 143-1

2-Метил-5-этоксихлорбензол

Таким же образом, как в препаративном примере 74-2, целевое соединение (3,56 г) получают в виде бледно-желтого масла из 3-хлор-4-метилфенола (3,0 г).

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,40 (3H, т, J=6Гц); 2,28 (3H, с); 4,00 (3H, кв, J=6Гц); 6,72(1H, дд, J=8,2Гц) ; 6,90 (1H, д, J=2Гц); 7,10(1H, д, J=8Гц)

Препаративный пример 143-2

2-Бромметил-5-этоксихлорбензол

Таким же образом, как в препаративном примере 93-1, целевое соединение (3,99 г) получают в виде бледно-желтого масла из 2-метил-5-этоксихлорбензола (3,56 г).

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,40 (3H, т, J=6Гц);4,02 (3H, кв, J=6Гц); 4,59 (2H, с); 6,78(1H, дд, J=8,2Гц); 6,92 (1H, д, J=2Гц); 7,32(1H, д, J=8Гц)

Препаративный пример 144-1

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Метил 3-[2-хлор-4-пропоксибензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 74-2, целевое соединение (220 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-[2-хлор-4-гидроксибензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (240 мг).

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 1,01 (3Н, т, J=7Гц);1,70-1,85 (2Н, м); 2,53 (3Н, с); 3,86 (2Н, т, J=7Гц); 4,00 (3Н, с); 5, 61(2Н, с); 6,63 (2Н, с); 6,96 (1Н, уш с); 8,04 (1Н, д, J=8Гц); 8,13(1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 374 (М+1)

Препаративный пример 144-2

Метил 3-[2-хлор-4-(н-пентокси)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 74-1, целевое соединение (247 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-[2-хлор-4-гидроксибензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (240 мг).

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,92 (3Н, уш т, J=7Гц);1,29-1,48 (4Н, м); 1,69-1,81 (2Н, м); 2,53 (3Н, с); 3,89 (2Н, т, J=7Гц); 4,00 (3Н, с); 5, 61(2Н, с); 6,63 (2Н, с); 6,96 (1Н, уш с); 8,04 (1Н, д, J=8Гц); 8,13(1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 402 (М+1)

Препаративный пример 144-3

Метил 3-(2-хлор-4-этокси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат и метил 1-(2-хлор-4-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

этокси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, метил 3-(2-хлор-4-этокси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (380 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов, и метил 1-(2-хлор-4-этокси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (415 мг) получают в виде аморфного вещества из метил 2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (554 мг).

Метил 3-(2-хлор-4-этокси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 1,39 (3Н, т, J=7Гц);2,53 (3Н, с); 3,93-4,03 (5Н, м); 5,62 (2Н, с); 6,63 (1Н, с); 6,64 (1Н, с); 6,96(1Н, уш с); 8,05(1Н, д, J=8Гц); 8,14(1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): m/z 360 (M+1)

Метил 1-(2-хлор-4-этокси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат:

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 1,40 (3Н, т, J=7Гц);2,66 (3Н, с); 3,94-4,04 (5Н, м); 5,37 (2Н, с); 6,49 (1Н, д, J=8Гц); 6,68 (1Н, дд, J=8,2Гц); 6,99(1Н, д, J=2Гц); 7,54(1Н, д, J=8Гц); 8,06(1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): m/z 360 (M+1)

Препаративный пример 144-4

Метил 3-[2-хлор-4-(2-метоксиэтокси)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративной примере 74-1, целевое соединение (216 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-[2-хлор-4-гидроксибензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (240 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,53 (3Н, с);3,43 (3Н, с); 3,69-3,74 (2Н, м); 4,00 (3Н, с); 4,04-4,09 (2Н, м); 5,62 (2Н, с); 6,63(1Н, д, J=8Гц); 6,69 (1Н, дд, J=8,2Гц); 7,01(1Н, д, J=2Гц); 8,05(1Н, д, J=8Гц); 8,14(1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 390 (М+1)

Препаративный пример 144-5

Метил 3-[2-хлор-4-[(тиофен-2-ил)метил]оксибензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративной примере 14-2, целевое соединение (220 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-[2-хлор-4-гидроксибензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (240 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,53 (3Н, с);4,00 (3Н, с); 5,17 (2Н, с); 5,61 (2Н, с); 6,64(1Н, д, J=8Гц); 6,73 (1Н, дд, J=8,2Гц); 6,99(1Н, дд, J=8,5Гц); 7,05-7,10 (2Н, м); 7,32(1Н, д, J=5Гц); 8,05(1Н, д, J=8Гц); 8,13(1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 428 (М+1)

Препаративный пример 144-6

Метил 3-[2-хлор-4-[(тиофен-3-ил)метил]оксибензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

К суспензии метил 3-[2-хлор-4-гидроксибензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (240 мг), 3-тиофенметанола (68 мг) и трифенилфосфина (218 мг) в сухом дихлорметане добавляют диэтилазодикарбонат (139 мг) при охлаждении льдом. Через 2 часа реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Через 6 часов к суспензии 3-тиофенметанола (34 мг) и трифенилфосфина (109 мг) в сухом дихлорметане добавляют диэтилазодикарбоксилат (69 мг) при охлаждении льдом. Через 20 часов реакционную смесь подвергают флэш-хроматографии на силикагеле(силикагель 60 мл, элюент: хлороформ), Элюат перекристаллизовывают из этилацетата, получая целевое соединение (143 мг) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,54 (3Н, с);4,00 (3Н, с); 5,02 (2Н, с); 5,62 (2Н, с); 6,64(1Н, д, J=8Гц); 6,72 (1Н, дд, J=8,2Гц); 7,05(1Н, д, J=2Гц); 7,12 (1Н, уш д, J=5Гц); 7,26-7,38 (2Н, м); 8,05(1Н, д, J=8Гц); 8,14(1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): m/z 428 (M+1)

Препаративный пример 144-7

Метил 3-[2-хлор-4-циклопентилметилоксибензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 74-2, целевое соединение (83 мг) получают в виде бесцветного аморфного вещества из метил 3-[2-хлор-4-гидроксибензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (240 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,22-1,41 (2H, м); 1,50-1,70 (3H, м); 1,75-1,90 (2H, м); 2,33 (1H, м);2,53 (3H, с); 3,77 (2H, д, J=5Гц); 4,00 (3H, с); 5,62 (2H, с); 6,64(2H, с); 6,97 (1H, уш с); 8,05(1H, д, J=8Гц); 8,14(1H, д, J=8Гц)

Масс (ESI): m/z 414 (M+1)

Препаративный пример 145-1

3-[2-Хлор-4-пропоксибензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (205мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-[2-хлор-4-пропоксибензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (247 мг).

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 0,93 (3H, т, J=7Гц); 1,62-1,76 (2H, м); 2,51 (3H, с); 3,91 (2H, т,J=7Гц); 5,54 (2H, с); 6,56(1H, д, J=8Гц);6,81 (1H, дд, J=8,2Гц); 7,13(1H, д, J=2Гц); 8,00(1H, д, J=8Гц); 8,11 (1H, д, J=8Гц)

Масс (ESI): m/z 358 (M-1)

Препаративный пример 145-2

3-[2-Хлор-4-(н-пентокси)бензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (208 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-[2-хлор-4-(н-пентокси)бензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (247 мг).

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 0,87 (3H, т, J=7Гц); 1,27-1,41 (6H, м); 1,61-1,72 (2H, м); 2,50 (3H, с); 3,94 (2H, т, J=7Гц);

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

5,53 (2H, с); 6,55(1H, д, J=8Гц);6,80 (1H, дд, J=8,2Гц); 7,13(1H, д, J=2Гц); 8,00 (1H, д, J=8Гц); 8,12 (1H, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 386 (M-1)

Препаративный пример 145-3

3-(2-Хлор-4-этокси)бензил-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (380 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-этокси)бензил-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (376 мг).

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 1,21 (3H, т, J=7,5Гц); 2,52 (3H, с); 2,99 (2H, кв, J=7,5Гц); 5,57 (2H, с); 6,50(1H, д, J=8Гц); 7,15 (1H, дд, J=8,1Гц); 7,47(1H, д, J=1Гц); 8,00(1H, д, J=8Гц); 8,13 (1H, д, J=8Гц)

Препаративный пример 145-4

3-[2-Хлор-4-(2-метоксиэтокси)бензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (192 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-[2-хлор-4-(2-метоксиэтокси)бензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (216 мг).

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,63 (3H, с); 3,43 (3H, с); 3,69-3,76 (2H, м); 4,05-4,12 (2H, м); 5,54 (2H, с); 6,65(1H, д, J=8Гц);6,74 (1H, дд, J=8,2Гц); 7,04(1H, д, J=2Гц); 8,15(1H, д, J=8Гц); 8,21 (1H, д, J=8Гц)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (ESI): м/z 374 (M-1)

Препаративный пример 145-5

3-[2-Хлор-4-[(тиофен-2-ил)метил]оксибензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (195 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-[2-хлор-4-[(тиофен-2-ил)метил]оксибензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (243 мг).

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,50 (3Н, с); 5,29 (2Н, с); 5,55 (2Н, уш с); 6,57(1Н, д, J=8Гц);6,90 (1Н, дд, J=8,2Гц); 7,02(1Н, дд, J=5,3Гц); 7,19 (1Н, д, J=3Гц); 7,27 (1Н, д, J=2Гц); 7,55 (1Н, д, J=5Гц); 8,00(1Н, д, J=8Гц); 8,12 (1Н, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 412 (M-1)

Препаративный пример 145-6

3-[2-Хлор-4-[(тиофен-3-ил)метил]оксибензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (118 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-[2-хлор-4-[(тиофен-3-ил)метил]оксибензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (140 мг).

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,50 (3Н, с); 5,09 (2Н, с); 5,55 (2Н, с); 6,57(1Н, д, J=8Гц);6,89 (1Н, дд, J=8,2Гц);

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7,15(1H, д, J=5Гц); 7,24 (1H, д, J=2Гц); 7,51-7,60 (2H, м); 8,00 (1H, д, J=8Гц); 8,12 (1H, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 412 (M-1)

Препаративный пример 145-7

3-[2-Хлор-4-(циклопентилметилокси)бензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (72 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-[2-хлор-4-(циклопентилметилокси)бензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (82 мг).

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,24-1,41 (2H, м); 1,50-1,70 (3H, м); 1,75-1,90 (2H, м); 2,33 (1H, м); 2,64 (3H, с); 3,79 (2H, д, J=5Гц); 5,53 (2H, с); 6,67 (1H, д, J=5Гц); 6,70 (1H, дд, J=8,2Гц); 7,00 (1H, д, J=2Гц); 8,15(1H, д, J=8Гц); 8,21 (1H, д, J=8Гц)

Масс (ESI): м/z 398 (M-1)

Препаративный пример 146-1

Метил 3-(2-хлор-4-йодбензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 14-2, целевое соединение (6,42 г) получают в виде белого порошка из метил 2,7-диметилимидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (3,00 г) и 2-хлор-4-йодбензилбромида (7,00 г).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР (DMSO): 2,51 (3H, с); 2,63 (3H, с); 3,85 (3H, с);5,50 (2H, с); 6,30 (1H, д, J=8Гц); 7,58 (1H, д, J=8Гц); 7,88 (1H, с); 7,95(1H,с).

Препаративный пример 146-2

Метил 3-(2-хлор-4-(2-фенилэтинил)бензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 147-1, целевое соединение (386 мг) получают в виде белого порошка из метил 3-(2-хлор-4-йодбензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (400 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,54 (3H, с); 2,75 (3H, с); 3,99 (3H, с); 5,67 (2H, с); 6,56 (1H, д, J=8Гц); 7,21-7,72 (7H); 7,99 (1H, с).

Препаративный пример 146-3

3-(2-Хлор-4-(2-фенилэтинил)бензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (348 мг) получают в виде белого порошка из метил 3-(2-хлор-4-(2-фенилэтинил)бензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (383 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO): 2,48 (3H, с); 2,61 (3H, с); 5,60 (2H, с); 6,52 (1H, д, J=8Гц); 7,34-7,60 (6H); 7,76 (1H, с); 7,85 (1H, с)

Препаративный пример 147-1

Метил 3-(2-хлор-4-(1-гексинил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Смесь метил 3-(2-хлор-4-йодбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (2,31 г), 1-гексина (2,00 г), ацетата палладия (II) (235 мг), трифенилфосфина (549 мг), йодида меди (I) (297 мг), трибутиламина (2,91 г) и диметилформамида (23 мл) перемешивают в атмосфере азота при $60^0$ С в течение 1,5 часов. Реакционную смесь распределяют между этилацетатом и водой. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат=1:1-1:2), получая целевое соединение (1,44 г) в виде серого порошка.

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,94 (3Н, т, J=6Гц); 1,38-1,64 (4Н); 2,38 (2Н, т, J=6Гц); 2,52 (3Н, с); 4,00 (3Н, с); 5,65 (2Н, с); 6,52 (1Н, д, J=8Гц); 7,10 (1Н, д, J=8Гц); 7,47 (1Н, с); 8,06(1Н, д, J=8Гц); 8,15(1Н, д, J=8Гц)

Также побочный продукт, метил 3-(4-хлор-2-(1-гексил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (288 мг) получают в виде серого порошка.

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,94 (3Н, т, J=6Гц); 1,35-1,65 (4Н); 2,38 (2Н, т, J=6Гц); 2,65 (3Н, с); 4,00 (3Н, с); 5,67 (2Н, с); 6,56 (1Н, д, J=8Гц); 7,12 (1Н, д, J=8Гц); 7,47 (1Н, с); 8,15(1Н, д, J=8Гц); 8,35(1Н, д, J=8Гц)

Препаративный пример 147-2

3-(2-Хлор-4-(1-гексинил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (872 мг) получают в виде серого порошка из метил 3-(2-хлор-4-(1-гексинил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (1,0 г)

$^1$Н-ЯМР(DMSO): 0,86 (3Н, т, J=6Гц); 1,30-1,54 (4Н); 2,38 (2Н, т, J=6Гц); 2,48 (3Н, с); 5,58 (2Н, с); 6,47 (1Н, д, J=8Гц); 7,20 (1Н, д, J=8Гц); 7,54 (1Н, с); 7,98(1Н, д, J=8Гц); 8,11(1Н, д, J=8Гц)

Препаративный пример 148-1

Метил 3-(2-хлор-4-циклогексилметилоксибензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 102-5, целевое соединение (954 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (513 мг) и 2-хлор-1-хлорметил-4-циклогексилметилоксибензола (751 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,95-1,34 (5Н, м); 1,68-1,84 (6Н, м); 2,52 (3Н, с); 2,72 (3Н, с);3,68 (2Н, д, J=7Гц); 3,99 (3Н, с); 5,59 (2Н, с); 6,56-6,63 (2Н, м); 6,95 (1Н, д, J=1Гц); 7,96 (1Н, с).

Масс (ESI): м/z 442 (M+1)

Препаративный пример 148-2

3-(2-Хлор-4-циклогексилметилоксибензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (797 мг) получают в виде бесцветных

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-циклогексилметилоксибензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (900 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,97-1,35 (5Н, м); 1,67-1,85 (6Н, м); 2,63 (3Н, с); 2,75 (3Н, с);3,71 (2Н, д, J=7Гц); 5,50 (2Н, с); 6,58-6,70 (2Н, м); 6,98-6,99 (1Н, м);8,03 (1Н, с).

Масс (ESI): м/z 426 (М-1)

Препаративный пример 149-1

Метил 3-(2-хлор-4-винилбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 11-1, целевое соединение (786 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (1,10 мг) и винилтрибутилолова (853 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,53 (3Н, с); 2,73 (3Н, с); 3,98 (3Н, с); 5,29 (1Н, д, J=10Гц); 5,64 (2Н, с); 5,72(1Н, д, J=15Гц); 6,54 (1Н, д, J=7Гц); 6,60 (1Н, дд, J=10, 15Гц); 7,11 (1Н, д, J=8Гц); 7,47 (1Н, д, J=1Гц); 7,97(1Н, с).

Масс (ESI): м/z 356 (М+1)

Препаративный пример 149-2

Метил 3-(2-хлор-4-этилбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 67-4, целевое соединение (502 мг) получают в виде бесцветных

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-винилбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (750 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,19 (3Н, т, J=7Гц); 2,53 (3Н, с); 2,59 (2Н, кв, J=7Гц); 2,73 (3Н, с); 3,98 (3Н, с); 5,63 (2Н, с); 6,50(1Н, д, J=8Гц); 6,91 (1Н, д, J=8Гц); 7,26 (1Н, перекрытый $CDCl_3$); 7,97 (1Н, с).

Масс (ESI): m/z 358 (M+1)

Препаративный пример 149-3

3-(2-Хлор-4-этилбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (385 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-этилбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (490 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,21 (3Н, т, J=7Гц); 2,61 (2Н, кв, J=7Гц); 2,62 (3Н, с); 3,76 (3Н, с); 5,54 (2Н, с); 6,54(1Н, д, J=8Гц); 6,96 (1Н, д, J=8Гц); 7,30 (1Н, с); 8,04 (1Н, с).

Масс (ESI): m/z 342 (M-1)

Препаративный пример 150-1

Метил 3-(2-хлор-4-трифторметилбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 102-5, целевое соединение (819 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

5-карбоксилата (467 мг) и бромметил-2-хлор-4-трифторметилбензола.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,54 (3H, с); 2,74 (3H, с); 3,98 (3H, с); 5,69 (2H, с); 6,68(1H, д, J=8Гц); 7,35 (1H, уш д, J=8Гц); 7,70 (1H, уш с); 7,98 (1H, с).

Препаративный пример 150-2

3-(2-Хлор-4-трифторметилбензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (566 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-трифторметилбензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (767 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,61 (3H, с); 2,78 (3H, с); 5,61 (2H, с); 6,67 (1H, д, J=8Гц); 7,41 (1H, уш д, J=8Гц); 7,76 (1H, уш с); 8,08 (1H, с).

Препаративный пример 151-1

Метил 3-(2-хлор-4-этоксибензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 102-5, целевое соединение (631 мг) получают в виде бежевых кристаллов из метил 2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (430 мг) и 1-бромметил-2-хлор-4-этоксибензола.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,38 (3H, т, J=7Гц); 2,53 (3H, с); 2,73 (3H, с); 3,97(2H, кв, J=7Гц); 3,99 (3H, с); 5,59 (2H, с);

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

6,59 (1H, д, J=8Гц); 6,64 (1H, дд, J=8,2Гц); 6,95 (1H, д, J=2Гц); 7,97 (1H, с).

Препаративный пример 151-2

3-(2-Хлор-4-этоксибензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (530 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-этоксибензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (621 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,40 (3H, т, J=7Гц); 2,62 (3H, с); 2,75 (3H, с); 3,99(2H, кв, J=7Гц); 5,51 (2H, с); 6,61 (1H, д, J=8Гц); 6,68 (1H, дд, J=8,2Гц); 6,99 (1H, д, J=2Гц); 8,03 (1H, с).

Препаративный пример 152-1

2-(2-Хлор-4-фенилбензил)-6-(метоксикарбонил)-3-метил-2H-индазол

Смесь 6-(метоксикарбонил)-3-метил-1H-индазола (1,90 г), 2-хлор-4-фенилбензилбромида (3,37 г), карбоната калия (2,76 г), этилацетата (10 мл) и воды (5 мл) перемешивают в течение 14 часов при 70$^0$C. Добавляют гексан и воду, и осажденное твердое вещество собирают фильтрацией и промывают смешанным растворителем из этилацетата и гексана (2/3). Затем его сушат при пониженном давлении, получая целевое соединение (1,02 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$□□□м.д): 2,61 (3H, с); 3,96 (3H, с); 5,77 (2H, с); 6,66(1H, д, J=8,1Гц); 7,33-7,39 (2H, м); 7,43



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(2H,т, J=7,6Гц); 7,51 (2H, д, J=7,5Гц); 7,62-7,66 (2H, м); 7,69 (1H, д, J=8,8Гц); 8,49 (1H, с).

Препаративный пример 152-2

2-Карбокси-2-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-2H-индазол

Таким же образом, как в препаративном примере 39-6, целевое соединение (1,80 г) получают из 2-(2-хлор-4-фенилбензил)-6-(метоксикарбонил)-3-метил-2H-индазола (3,00 г). Это вещество немедленно используют для следующей реакции.

Препаративный пример 153-1

Метил 3-(2-хлор-4-метилтиобензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Таким же образом, как в препаративном примере 102-5, целевое соединение (904мг) получают в виде бесцветных кристаллов из метил-2,7-диметил-3H-иимдазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (648 мг) и 2-хлор-1-хлорметил-4-метилтиобензола (767 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,45 (3H, с); 2,53 (3H, с); 2,73 (3H с); 3,99 (3H, с); 5,61 (2H, с); 6,53(1H, д, J=8Гц); 6,95 (1H, дд, J=1,8Гц); 7,28 (1H, д, J=1Гц); 7,97 (1H, с).

Масс (ESI): m/z 376 (M+1)

Препаративный пример 153-2

3-(2-Хлор-4-метилтиобензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (797мг) получают в виде бесцветных

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

кристаллов из метил 3-(2-хлор-4-метилтиобензил)-2,7-диметил-3Н-иимдазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (879 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,46 (3Н, с); 2,62 (3Н, с); 2,76 (3Н с); 5,52 (2Н, с); 6,55(1Н, д, J=8Гц); 6,99 (1Н, дд, J=1,8Гц); 7,30 (1Н, д, J=1Гц); 8,04 (1Н, с).

Масс (ESI): м/z 360 (М-1)

Пример 1

3-(3,4-Дихлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновую кислоту (160 мг) растворяют в сухом диметилформамиде (2 мл). Добавляют карбонил-диимидазол (111 мг), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляют н-пентансульфонамид (108 мг) и 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундек-7-ен (122 мг), и смесь перемешивают при $100^0$ С в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждают на льду, и pH доводят до 4 с помощью 1N хлористоводородной кислоты. Смесь распределяют между этилацетатом и водой. Органический слой дважды промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток элюируют при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (гексан : этилацетат=1 : 1). Полученный в результате остаток кристаллизуют из гексана-этилацетата, получая 3-(3,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил) бензо[b]тиофен (118 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,88 (3Н, т, J=7Гц); 1,20-1,51 (4Н, м); 1,75-1,93 (2Н, м); 2,52 (3Н, с); 347-3,63 (2Н, м); 4,16



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(2H с); 6,98(1H, д, J=8Гц); 7,16 (1H, с); 7,32 (1H, д, J=8Гц); 7,70 (1H, д, J=8Гц); 7,89 (1H, д, J=8Гц); 8,01 (1H, с); 8,59 (1H, уш с).

Масс (ESI): м/е 482 $(M-H)^-$ т.п. 159-160$^0$C

Пример 2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,5-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил) бензо [b]тиофен получают из 3-(2,5-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,86 (3H, т, J=7Гц); 1,22-1,49 (4H, м); 1,74-1,92 (2H, м); 2,48 (3H, с); 3,48-3,61 (2H, м); 4,27 (2H с); 6,56(1H, д, J=8Гц); 6,99 (1H, т, J=8Гц); 7,33 (1H, д, J=8Гц); 7,71 (1H, д, J=8 Гц); 7,89 (1H, д, J=8Гц); 7,90 (1H, с); 8,45 (1H, уш с).

Масс (ESI): м/е 482 $(M-H)^-$ т.п. 196-197$^0$C

Пример 3

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,5-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)бензо [b]тиофен получают из 3-(2,5-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,88 (3H, т, J=7Гц); 1,22-1,48 (4H, м); 1,76-1,92 (2H, м); 2,49 (3H, с); 3,48-3,62 (2H, м); 4,21 (2H с); 6,61(1H, д, J=2Гц); 7,13 (1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,37 (1H, д, J=7Гц); 7,72 (1H, дд, J=8 и 2 Гц); 7,90 (1H, д, J=8Гц); 7,93 (1H, д, J=2Гц); 8,52 (1H, уш с).

Масс (ESI): м/е 482 $(M-H)^-$ т.п. 147-148$^0$C

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Пример 4-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил) пиразоло[1,5-а]пиридин (103 мг) получают в виде желто-зеленого порошка из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбоновой кислоты (102 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,88 (3H, т, J=7Гц); 1,24-1,46 (4H, м); 1,84 (2H, м); 2,38 (3H, с); 3,54 (2H, т,J=7Гц); 4,13 (2H, см); 6,79 (1H, д, J=8Гц); 7,09 (1H, т, J=8Гц); 7,43 (1H, с); 7,87 (1H, с); 8,43 (1H, д, J=8Гц).

Пример 4-2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(бензолсульфонилкарбамоил) пиразоло[1,5-а]пиридин (139 мг) получают в виде желтого порошка из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбоновой кислоты (101 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,32 (3H, с); 4,06 (2H, с); 6,70 (1H, д, J=8Гц); 7,00-7,07 (2H); 7,37(1H, с); 7,56 (2H, т, J=8Гц); 7,67 (1H, т, J=8Гц); 7,84(1H, с); 8,12 (2H, д, J=8Гц); 8,37 (1H, д, J=8Гц).

Пример 5-1

Таким же образом, как в примере 1, 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-7-(н-пентансульфонилкарбамоил)индолизин (208 мг) получают в виде желто-зеленого порошка из 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метилиндолизин-7-карбоновой кислоты (200 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,88 (3H, т, J=6Гц); 1,23-1,45(4H); 1,82 (2H, м); 2,14 (3H, с); 3,53 (2H, т, J=6Гц); 4,17 (2H, с); 6,68 (1H, д, J=8Гц); 6,86 (1H, д, J=8Гц); 7,06 (1H, д, J=8Гц); 7,42 (1H, с); 7,82 (1H, с); 7,86 (1H, д, J=8Гц); 8,51 (1H, с).

Пример 5-2

Таким же образом, как в примере 1, 7-(н-бутансульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-2-метилиндолизин (151 мг) получают в виде желто-зеленого порошка из 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метилиндолизин-7-карбоновой кислоты (200 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,92 (3H, т, J=6Гц); 1,46 (2H, м); 1,82 (2H, м); 2,14 (3H, с); 3,53 (2H, т, J=6Гц); 4,17 (2H, с); 6,68 (1H, д, J=8Гц); 6,86 (1H, д, J=8Гц); 7,06 (1H, д, J=8Гц); 7,41 (1H, с); 7,82 (1H, с); 7,86 (1H, д, J=8Гц); 8,54 (1H, с).

Пример 5-3

Таким же образом, как в примере 1, 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-7-(бензолсульфонилкарбамоил)индолизин (208 мг) получают в виде желто-зеленого порошка из 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метилиндолизин-7-карбоновой кислоты (200 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,14 (3H, с); 4,18 (2H, с); 6,76 (1H, д, J=8Гц); 6,82 (1H, д, J=8Гц); 7,28 (1H, д, J=8Гц); 7,55-7,75 (5H, с); 7,98 (1H, д, J=8Гц); 8,18 (1H, д, J=8Гц); 8,26 (1H, с).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Пример 6

Таким же образом, как в примере 1, 2-метил-7-(н-пентансульфонилкарбамоил)-1-(4-фенилбензил)индолизин (329 мг) получают в виде желто-зеленого порошка из 2-метил-1-(4-фенилбензил)индолизин-7-карбоновой кислоты (300 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 0,83(3Н, т, J=6Гц); 1,29 (2Н, м); 1,38 (2Н, м); 1,70 (2Н, м); 2,17 (3Н, с); 3,52(2Н, т, J=6Гц); 4,18 (2Н, с); 6,92 (1Н, д, J=8Гц); 6,82 (1Н, д, J=8Гц); 7,27 (2Н, д, J=8Гц); 7,33(1Н, т, J=8Гц); 7,43 (2Н, т, J=8Гц); 7,52-7,64 (5Н); 8,20 (1Н, д, J=8Гц); 8,44 (1Н, с).

Пример 7

Таким же образом, как в примере 1, 6-(н-пентансульфонилкарбамоил)-4-(4-фенилбензил)хинолин (68 мг) получают в виде белого порошка из 4-(4-фенилбензил)-хинолин-6-карбоновой кислоты (81 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 0,80 (3Н, т, J=7Гц); 1,19-1,42 (4Н, уш); 1,64-1,76 (2Н, уш); 3,50 (2Н, уш); 4,61 (2Н, с); 7,30-7,47 (6Н, м); 7,64 (4Н, м); 8,10(1Н, д, J=8Гц); 8,22 (1Н, д, J=8Гц); 8,89-8,96 (2Н, м).

Пример 8-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (98 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (115 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,89 (3H, т, J=7Гц); 1,28-1,50 (4H, уш); 1,80-1,95 (2H, уш); 2,66 (3H, с); 3,49-3,59 (2H, м); 5,55 (2H, м); 6,69 (1H, д, J=8Гц); 7,20(1H, дд, J=8,1Гц); 7,51 (1H, д, J=1Гц); 8,17 (1H, д, J=8Гц); 8,22 (1H, д, J=8Гц); 9,77 (1H, уш с).

Масс (ESI): м/z 467 (M-1) т.п. 174-175$^0$C

Препаративный пример 8-2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(н-бутансульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (132 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (150 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,94 (3H, т, J=7Гц); 1,42-1,54 (2H, м); 1,80-1,92 (2H, м); 2,62 (3H, с); 3,51-3,60 (2H, м); 5,54 (2H, с); 6,67 (1H, д, J=8Гц); 7,19(1H, дд, J=8,2Гц); 7,51 (1H, д, J=2Гц); 8,13 (1H, д, J=8Гц); 8,21 (1H, д, J=8Гц); 9,79 (1H, уш с).

Масс (ESI): м/z 455 (M+1) т.п. 153-154$^0$C

Пример 8-3

Таким же образом, как в примере 1, 5- бензолсульфонил-карбамоил-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (128 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (150 мг)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,61 (3H, с); 5,55 (2H, с); 6,69 (1H, д, J=8Гц); 7,21(1H, дд, J=8,2Гц); 7,50-7,68 (4H, м); 8,05



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(1H, д, J=8Гц); 8,10 (1H, д, J=8Гц); 8,17 (2H, уш д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 475 (M+1) т.п. 193-194$^0$C

Пример 9

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (34 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,86(3H, т, J=7Гц); 1,22-1,45 (4H, м); 1,79-1,91 (2H. м); 2,69 (3H, с); 3,50-3,58 (2H, м); 5,62 (2H, с); 6,80 (1H, д, J=8Гц); 7,34-7,48(4H, м); 7,50-7,58 (2H, м); 7,70 (1H, уш,с); 8,14 (1H, д, J=8Гц); 8,20 (1H, д, J=8Гц); 9,83 (2H, уш с).

Масс (ESI): м/z 509 (M-1) т.п. 155-156$^0$C

Пример 10

Таким же образом, как в примере 1, 3-(1-бром-2-нафтил)метил-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (40 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(1-бром-2-нафтил)метил-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (140 мг)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,84(3H, т, J=7Гц); 1,22-1,44 (4H, м); 1,74-1,87 (2H. м); 2,65 (3H, с); 3,46-3,55 (2H, м); 5,81 (2H, с); 6,81 (1H, д, J=8Гц); 7,57(1H, уш т, J=8Гц); 7,65(1H, уш т, J=8Гц); 7,74 (1H, уш д, J=8Гц);7,82 (1H, уш

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

д, J=8Гц); 8,13 (1H, д, J=8Гц); 8,20 (1H, д, J=8Гц); 8,39 (1H, уш д, J=8Гц); 9,81 (1H, уш с).

Масс (ESI): м/z 527 (М-1) т.п. 200-201$^0$C

Пример 11

Таким же образом, как в примере 1, 2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3-(4-фенилбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (120 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 2-метил-3-(4-фенилбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (130 мг)

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,89(3H, т, J=7Гц); 1,26-1,50 (4H, м); 1,83-1,98 (2H. м); 2,65 (3H, с); 3,52-3,62 (2H, м); 5,55 (2H, с); 7,20 (2H, д, J=8Гц); 7,30-7,48(3H, м); 7,51-7,61(4H, м); 8,15 (1H, д, J=8Гц);8,24 (1H, д, J=8Гц); 9,92 (1H, уш с).

Масс (ESI): м/z 475 (М-1) т.п. 170-171$^0$C

Пример 12-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-бром-2-хлорбензил)- 2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (66 мг) получают в виде белого порошка из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (70 мг)

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,88(3H, т, J=7Гц); 1,24-1,50 (4H, м); 1,78-1,94 (2H. м); 2,63 (3H, с); 3,49-3,60 (2H, м); 5,53 (2H, с); 6,60 (1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,34(1H, д, J=8Гц); 7,66(1H, д, J=2Гц); 8,14 (1H, д, J=8Гц);8,22 (1H, д, J=8Гц); 9,76 (1H, уш с).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (ESI): м/е 511, 513 $(M-H)^-$ т.п. 183-184$^0$C

Пример 12-2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-бром-2-хлорбензил)-5-(н-бутансульфонилкарбамоил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (63 мг) получают в виде белого порошка из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (70 мг)

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,93(3Н, т, J=7Гц); 1,39-1,56 (2Н, м); 1,78-1,92 (2Н. м); 2,64 (3Н, с); 3,50-3,61 (2Н, м); 5,53 (2Н, с); 6,61 (1Н, д, J=8 Гц); 7,34(1Н, дд, J=8 и 2Гц); 7,67(1Н, д, J=2Гц); 8,15 (1Н, д, J=8Гц);8,22 (1Н, д, J=8Гц); 9,78 (1Н, уш с).

Масс (ESI): м/е 497, 499 $(M-H)^-$ т.п. 165-166$^0$C

Пример 12-3

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонил-карбамоил)3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (68 мг) получают в виде белого порошка из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (70 мг)

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,62(3Н, с); 5,53 (2Н, с); 6,65 (1Н, д, J=8 Гц); 7,37(1Н, дд, J=8 и 2Гц); 7,50-7,65 (3Н, м); 7,68(1Н, д, J=2Гц); 8,09 (2Н, с); 8,17(2Н, м); 10,08 (1Н, уш с).

Масс (ESI): м/е 517, 519 $(M-H)^-$ т.п. 193-194$^0$C

Пример 13-1

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил 5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (70 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из 3-(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (81 мг)

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,89 (3Н, т, J=7Гц); 1,22-1,50 (4Н, м); 1,79-1,95 (2Н, м); 2,68(3Н, с); 3,48-3,61(2Н, м); 5,54 (2Н, с); 6,62 (1Н, д, J=8 Гц); 7,23(1Н, дд, J=8 и 2Гц); 7,70 (1Н, д, J=2Гц); 8,13-8,29 (2Н, м); 9,76(1Н, уш с).

Масс (ESI): м/е 511, 513 $(M-H)^-$ т.п. 167-168$^0$С

Пример 13-2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил 3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (56 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из 3-(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (79 мг)

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,67(3Н, с); 5,56 (2Н, с); 6,67 (1Н, д, J=8 Гц); 7,27(1Н, дд, J=8 и 2Гц); 7,50-7,68(3Н, м); 7,71 (1Н, д, J=2Гц); 8,07-8,22 (4Н, м); 10,06(1Н, уш с).

Масс (ESI): м/е 517, 519 $(M-H)^-$ т.п. 189-190$^0$С

Пример 13-3

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-бром-4-хлорбензил)-5-(н-бутансульфонилкарбамоил)-2-метил 3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (27 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из 3-(2-бром-4-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (41 мг)



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,94 (3H, т, J=7Гц); 1,38-1,56 (2H, м); 1,76-1,93 (2H, м); 2,67(3H, с); 3,48-3,62(2H, м); 5,55 (2H, с); 6,62 (1H, д, J=8 Гц); 7,24(1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,69 (1H, д, J=2Гц); 8,13-8,29 (2H, м); 9,74(1H, уш с).

Масс (ESI): м/е 497, 499 $(M-H)^-$ т.п. 145-146$^0$C

Пример 14-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-6-(н-пентансульфонилкарбамоил)индолизин (90 мг) получают в виде желто-зеленого порошка из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилиндолизин-6-карбоновой кислоты (150 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 0,82 (3H, т, J=7Гц); 1,21-1,35 (4H, м); 1,53-1,62 (2H, м); 2,19(3H, с); 3,12-3,18(2H, м); 4,32 (2H, с); 6,37 (1H, с); 6,48(1H, д, J=8Гц); 7,15 (1H, д, J=8Гц); 7,25(1H, дд, J=8 и 3Гц); 7,32 (1H, д, J=8Гц); 7,66(1H, д, J=3Гц); 8,34 (1H, с).

Масс (ESI): м/е 465 $(M-H)^-$

Пример 14-2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-6-(н-бутансульфонилкарбамоил) индолизин (88 мг) получают в виде желто-зеленого порошка из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилиндолизин-6-карбоновой кислоты (150 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 0,82 (3H, т, J=7Гц); 1,29-1,40 (2H, м); 1,52-1,62 (2H, м); 2,19(3H, с); 3,14-3,20(2H, м); 4,32 (2H, с); 6,38 (1H, с); 6,50(1H, д, J=8Гц); 7,15 (1H, д,

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

J=8Гц); 7,25(1H, дд, J=8 и 3Гц); 7,32 (1H, д, J=8Гц); 7,66(1H, д, J=3Гц); 8,37 (1H, с).

Масс (ESI): м/е 451 $(M-H)^-$

Пример 14-3

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-6-(бензолсульфонилкарбамоил)индолизин (68 мг) получают в виде желто-зеленого порошка из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилиндолизин-6-карбоновой кислоты (150 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,18(3H, с); 4,30 (2H, с); 6,33 (1H, с); 6,47(1H, д, J=8Гц); 7,11 (1H, д, J=8Гц); 7,22-7,30(2H, м); 7,40-7,43 (3H, м); 7,66(1H, с); 7,80-7,83 (2H, м); 8,28 (1H, с).

Масс (ESI): м/е 471 $(M-H)^-$

Пример 15

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-этил-7-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (211 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-этил-7-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (177 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 0,89 (3H, т, J=7Гц); 1,29-1,50 (7H, м); 1,80-1,95 (2H,м); 2,76 (3H, с); 2,87 (2H, кв, J=7Гц); 3,50-3,60 (2H, м); 5,53 (2H, с); 6,67 (1H, д, J=8Гц); 7,15 (1H,дд, J=8,2Гц); 7,51(1H, д J=2Гц); 8,02 (1H, с); 9,82 (1H, уш с).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (ESI): м/е 495 (М-1) т.п. 178-180$^0$С

Пример 16

Таким же образом, как в примере 1, 2-этил-7-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3-(4-фенилбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (138 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 2-этил -7-метил--3-(4-фенилбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (120 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,87 (3Н, т, J=7Гц); 1,25-1,47 (7Н, м); 1,80-1,92 (2Н,м); 2,75 (3Н, с); 2,90 (2Н, кв, J=7Гц); 3,50-3,59 (2Н, м); 5,52 (2Н, с); 7,15 (1Н, д, J=8Гц); 7,28-7,47 (3Н, м); 7,50-7,59 (4Н, м); 8,02 (1Н, с).

Масс (ESI): м/е 503 (М-1) т.п. 210-211$^0$С

Пример 17-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(бензолсульфонилкарбамоил) бензо[b]тиофен (117 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты (150 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,42 (3Н, с); 4,25 (2Н, с); 6,71 (1Н, д, J=8Гц); 7,24 (1Н, дд, J=2,8Гц); 7,60-7,78 (5Н, м); 7,97-8,04 (3Н, м); 8,11 (1Н, с).

Масс (ESI): 488 $(M-H)^-$

Пример 17-2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-бутансульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен (117 мг) получают в

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

виде белых кристаллов из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты (150 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 0,83 (3H, т, J=8Гц); 1,33-1,46 (2H, м); 1,60-1,71 (2H,м); 2,45 (3H, с); 3,50 (2H, т, J=8Гц); 4,27 (2H, м); 6,73 (1H, д, J=8Гц); 7,25 (1H, дд, J=2,8Гц); 7,67(1H,д, J=2Гц); 7,83 (1H, д, J=8Гц); 8,08(1H, д, J=8Гц); 8,18(1H, с).

Масс (ESI): 468 $(M-H)^-$

Пример 18

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-фенилбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен (87 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(4-фенилбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты (112 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 0,79 (3H, т, J=7Гц); 1,20-1,38 (4H, м); 1,60-1,70 (2H,м); 2,57 (3H, с); 3,33-3,40 (2H, м); 4,26 (2H, м); 7,25-7,34 (3H, м); 7,41 (2H, т, J=8Гц); 7,54-7,60(4H, м); 7,83 (1H, д, J=8Гц); 7,97(1H, д, J=8Гц); 8,33(1H, с).

Масс (ESI): 490 $(M-H)^-$

Пример 19

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен (131 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты (120 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 0,80 (3H, т, J=7Гц); 1,20-1,42 (4H, м); 1,63-1,73 (2H,м); 2,47 (3H, с); 3,48 (2H, т, J=8Гц);

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

4,29 (2H, м); 6,74 (1H, д, J=7Гц); 7,17(1H, т, J=7Гц);7,24 (1H, т, J=7Гц); 7,51(1H, д, J=8Гц); 7,83 (1H, д, J=8Гц); 8,06 (1H, д, J=8Гц); 8,18(1H, с).

Масс (ESI): 488 $(M-H)^-$

Пример 20

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил) бензо[b]тиофен (137 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты (212 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 0,82 (3H, т, J=7Гц); 1,20-1,41 (4H, м); 1,63-1,73 (2H,м); 2,45 (3H, с); 3,50 (2H, т, J=8ц); 4,24 (2H, м); 6,67 (1H, д, J=8Гц); 7,37(1H, дд, J=2,8Гц);7,78 (1H, с); 7,82(1H, д, J=8Гц); 8,08 (1H, д, J=8Гц); 8,17 (1H, с).

Масс (ESI): 528 $(M-H)^-$

Пример 21

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлор-5-фторбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил) бензо[b]тиофен (204 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2,4-дихлор-5-фторбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты (222 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 0,80 (3H, т, J=8Гц); 1,22-1,40 (4H, м); 1,03-1,73 (2H,м); 2,48 (3H, с); 3,51 (2H, т, J=8ц); 4,27 (2H, м); 6,70 (1H, д, J=8Гц); 7,83(1H, д, J=8Гц);7,88 (1H, д, J=7Гц); 8,08(1H, д, J=8Гц); 8,17 (1H, с).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (ESI): 500 $(M-H)^-$

Пример 22

Таким же образом, как в примере 1, 3-(( 3-хлорбензио[b]тиофен- 2-ил)метил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]тиофен (176 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-((3-хлорбензио[b]-тиофен-2-ил)метил)-2-метилбензо[b]тиофен -5-карбоновой кислоты (218 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 0,79 (3H, т, J=7Гц); 1,18-1,40 (4H, м); 1,63-1,74 (2H,м); 2,60 (3H, с); 3,50 (2H, т, J=8ц); 4,56 (2H, м); 7,38 (1H, т, J=7Гц); 7,47(1H, т, J=7Гц);7,76 (1H, д, J=8Гц); 8,83(1H, д, J=8Гц); 7,86 (1H, д, J=7Гц); 8,08 (1H, д, J=8Гц);8,41 (1H, с).

Масс (ESI): 504 $(M-H)^-$

Пример 23

Таким же образом, как в примере 1, 3-(1-бромнафтален-2-ил)метил-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил) бензо[b]тиофен (207 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(1-бромнафтален- 2-ил)метил-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты (200 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 0,75 (3H, т, J=7Гц); 1,15-1,37 (4H, м); 1,60-1,70 (2H,м); 2,48 (3H, с); 3,47 (2H, т, J=8ц); 4,54 (2H, с); 6,91 (1H, д, J=8Гц); 7,60(1H, т, J=7Гц);7,72 (1H, т, J=7Гц); 7,80(1H, д, J=8Гц); 7,83 (1H, д, J=8Гц); 7,91 (1H, д, J=8Гц); 8,096 (1H, д, J=8Гц); 8,26 (1H, с); 8,30 (1H, д, J=8Гц).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (ESI): 544 $(M-H)^-$

Пример 24-1

Таким же образом, как в примере 1, 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-1Н -тиено[2,3-d]имидазол (112 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1Н -тиено[2,3-d]имидазол-5- карбоновой кислоты (120 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,88 (3Н, т, J=7Гц); 1,27-1,47 (4Н, м); 1,78-1,88 (2Н,м); 2,57 (3Н, с); 3,50-3,54 (2Н, м); 5,30 (2Н, с); 6,69 (1Н, д, J=8Гц); 7,18(1Н, д, J=8Гц);7,38 (1Н, с); 7,46 (1Н, д, 2Гц).

Масс (ESI): 472 $(M-H)^-$

Пример 24-2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3Н -тиено[2,3-d]имидазол (77 мг) получают в виде белого порошка из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3Н -тиено[2,3-d]имидазол-5- карбоновой кислоты (90 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,87 (3Н, т, J=8Гц); 1,25-1,43 (4Н, м); 1,68-1,85 (2Н,м); 2,60 (3Н, с); 3,32-3,53 (2Н, м); 5,27 (2Н, с); 7,38 (2Н,с); 7,48(1Н, с);7,84 (1Н, с).

Масс (ESI): 472 $(M-H)^-$

Пример 25

Таким же образом, как в примере 1, 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-6-(н-пентансульфонилкарбамоил)-1Н -имидазо[4,5-b]пиридин (151 мг) получают в виде бесцветных

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

кристаллов из 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1Н - имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (150 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 0,82 (3Н, т, J=8Гц); 1,20-1,42 (4Н, м); 1,64-1,78 (2Н,м); 2,55 (3Н, с); 3,51 (2Н, т, J=7Гц); 5,65 (2Н, с); 6,60 (1Н, д, J=8Гц); 7,34 (1Н, дд, J=8,2Гц); 7,76 (1Н, д, J=2Гц); 8,44(1Н,с); 8,90 (1Н, с).

Масс (ESI): м/z 467 $(M-1)^-$ т.п. 103-106$^0$С

Пример 26-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)пирроло[3,2-b]пиридин (87 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилпирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (100 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,88 (3Н, т, J=7Гц); 1,27-1,49 (4Н, м); 1,81-1,95 (2Н,м); 2,50 (3Н, с); 3,49-3,57 (2Н, м); 4,19 (2Н, с); 7,14-7,22 (2Н, м); 7,39 (1Н, с); 7,65 (1Н, д, J=8Гц); 7,94 (1Н, д, J=8Гц); 8,32(1Н, уш с)

Масс (ESI): м/z 466 (М-1) т.п. 147-148$^0$С

Пример 26-2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(бензолсульфонилкарбамоил) пирроло[3,2-b]пиридин (70 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилпирроло[3,2-b]пиридин-5- карбоновой кислоты (60 мг)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,39 (3H, с); 4,25 (2H, с); 7,29 (1H, д, J=8Гц); 7,33(1H, д, J=8Гц); 7,58-7,74 (5H, м); 7,79 (1H, д, J=8Гц); 8,04 (1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 472 (M-1) т.п.> 250$^0$C

Пример 27

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-хлор-2-метоксибензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (47 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-хлор-2-метоксибензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5- карбоновой кислоты (50 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 0,89 (3H, т, J=7Гц); 1,28-1,50 (4H, м); 1,81-1,94 (2H,м); 2,78(3H, с); 3,51-3,60 (2H, м); 3,86 (3H, с); 5,47 (2H, с); 6,84-6,95 (3H, м); 8,19 (1H, д, J=8Гц); 8,23 (1H, д, J=8Гц); 9,79(1H, уш с)

Масс (ESI): м/z 463 (M-1) т.п. 168-170$^0$C

Пример 28-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (73 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5- карбоновой кислоты (70 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 0,89 (3H, т, J=7Гц); 1,28-1,49 (4H, м); 1,79-1,95 (2H,м); 2,42(3H, с); 2,69 (3H, с); 3,51-3,60 (2H, м); 5,45 (2H, с); 6,43 (1H, д, J=8Гц); 7,09 (1H, уш д, J=8Гц); 7,28 (1H, уш с); 8,17 (1H, д, J=8Гц); 8,23 (1H, д, J=8Гц); 9,78(1H, уш с)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (ESI): м/z 447 (М-1) т.п. 155-157$^0$С

Пример 28-2

Таким же образом, как в примере 1, 5-бензолсульфонилкарбамоил-3-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (85мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-хлор-2-метилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (70 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,40 (3Н, с); 2,42 (3Н, с); 5,72 (2Н, с); 6,60 (1Н, д, J=8Гц); 7,17 (1Н, уш д, J=8Гц); 7,39 (1Н, уш с); 7,59-7,77 (3Н, м); 7,89(1Н, д, J=8Гц); 8,02 (2Н, уш д, J=8Гц); 8,12 (1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 453 (М-1) т.п. 235-237$^0$С

Пример 29-1

Таким же образом, как в примере 1, 5-бензолсульфонилкарбамоил-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (78 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (130 мг)

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,40(3Н, с); 2,76 (3Н, с); 5,64 (2Н, с); 6,95 (1Н, д, J=8Гц); 7,38-7,52 (4Н, м); 7,59 (2Н, д, J=8Гц); 7,82(1Н, уш с); 8,07-8,16 (3Н, м).

Масс (ESI): м/z 515 (М-1) т.п. 204-214$^0$С [ушир.]

Пример 29-2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(н-бутансульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (106 мг) получают в виде

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5- карбоновой кислоты (130 мг)

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,90 (3Н, т, J=7Гц); 1,38-1,51 (2Н, м); 1,77-1,89 (2Н,м); 2,75(3Н, с); 3,50-3,59 (2Н, м); 5,65 (2Н, с); 6,89 (1Н, уш д, J=8Гц); 7,35-7,49 (4Н, м); 7,55 (2Н, уш д, J=8Гц); 7,71(1Н, уш с); 8,20 (1Н, д, J=8Гц); 8,26(1Н, д, J=8Гц); 9,80 (1Н, уш с)

Масс (ESI): м/z 495 (М-1) т.п. 199-200$^0$С

Пример 30-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(1-н-пентансульфонилкарбамоил) бензо[b]фуран (260 мг, 62 %) получают в виде бесцветных кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фурана (300 мг, 0,90 ммоль), N,N'-карбонилдиимидазола (218 мг, 1,34 ммоль), 1,8-диазабицикло[5,4,0]-7-ундецена (DBU, 204 мг,1,34 ммоль) и 1-н-пентансульфонамида (203 мг, 1,34 ммоль).

Т.п.: 149б1-149,9$^0$ С

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$, □□м.д.):11,94 (1Н, уш с); 7,99 (1Н, д, J=1,3Гц); 7,82(1Н, дд, J=1,7 и 8,6Гц); 7,63(1Н, д, J=2,1Гц); 7,61 (1Н, д, J=8,6Гц); 7,33(1Н, дд, J=2,1 и 8,3Гц); 7,19(1Н, д, J=8,4Гц); 4,09 (2Н, с); 3,48 (2Н, м); 2,41 (3Н, с); 1,67 (2Н, квинт, J=7,7Гц); 1,35 (2Н, квинт, J=7,4Гц);1,25 (2Н, с, J=7,6Гц); 0,80 (3Н, т, J=7,3 Гц);

ИК (Нуйол): 1687 см$^{-1}$

Масс (FD): м/е 467 (М).



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Пример 30-2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фуран (168 мг, 54 %) получают в виде бесцветных кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фурана (220 мг, 0,66 ммоль), N,N'-карбонилдиимидазола (160 мг, 0,66 ммоль), DBU(150 мг,0,98 ммоль) и бензолсульфонамида (155 мг, 0,98 ммоль).

Т.п.: 208,5-209,5$^0$ C

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, □□м.д.):12,45 (1H, уш с); 7,97 (2H, м); 7,93(1H, д, J=1,6 Гц); 7,75(1H, дд, J=1,8 и 8,6Гц); 7,70 (1H, м); 7,62(3H, м); 7,57(1H, д, J=8,6Гц); 7,32(1H, дд, J=2,1 и 8,3Гц); 7,16(1H, д, J=8,4Гц); 4,06 (2H, с); 2,38 (3H, с).).

ИК (Нуйол): 1702 см$^{-1}$

Масс (FD): м/е 473 (M).

Пример 31-1

Таким же образом, как в примере 1, 2-(2,4-дихлорбензил)-3,5-диметил-7-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]фуран (0,26 г) получают в виде белых кристаллов из 7-карбокси-2-(2,4-дихлорбензил)-3,5-диметилбензо[b]фурана (0,30 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,28 г), DBU(0,26 мл) и 1-н-пентансульфонамида (0,26 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, □□м.д.): 0,79 (3H, т, J=7,2Гц);1,20-1,28 (2H, м); 1,30-1,37 (2H, м); 1,64-1,71 (2H, м); 2,19 (3H,

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

с); 2,42 (3H, с); 3,46(2H, т, J=7,7 Гц); 4,24(2H, с); 7,33-7,38 (2H, м); 7,46(1H, с); 7,59(1H, с); 7,62(1H, с); 11,57(1H, уш с).

ИК (Нуйол): 1691 $см^{-1}$

Масс (FD): м/е 481 (M).

Т.п.: 164-165,5$^0$ C

Пример 31-2

Таким же образом, как в примере 1, 7-(бензолсульфонилкарбамоил)-2-(2,4-дихлорбензил)-3,5-диметилбензо[b]фуран (0,29 г) получают в виде белых кристаллов из 7-карбокси-2-(2,4-дихлорбензил)-3,5-диметилбензо[b]фурана (0,30 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,28 г), DBU(0,26 мл) и бензолсульфонамида (0,27 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, □□м.д.): 2,17 (3H, с);2,38 (3H, с); 4,23 (2H, с); 7,33-7,41 (3H, м); 7,56 (1H, с); 7,58-7,64 (3H, м); 7,72(1H, т, J=7,3 Гц); 7,97-8,00 (2H, м); 12,09(1H, уш с).

ИК (Нуйол): 1703 $см^{-1}$

Масс (FD): м/е 487 (M).

Т.п.: 214-215$^0$ C

Пример 32-1

Таким же образом, как в примере 1, 2-метил-5-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)-3-(4-фенилбензил)бензо[b]фуран (0,25 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-2-метил-3-(4-фенилбензил)бензо[b]фурана (0,30 г), N,N'-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

карбонилдиимидазола (0,28 г), DBU(0,26 мл) и1-н-пентансульфонамида (0,27 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, □□м.д.): 0,79 (3H, т, J=7,3Гц); 1,21-1,26 (2H, м); 1,34 (2H, квинт, J=7,5Гц); 1,67(2H, квинт, J=7,7Гц); 2,51 (3H, с); 3,49 (2H, т, J=7,7Гц); 4,07 (2H, с); 7,32 (1H, т, J=7,3Гц); 7,36(2H, д, J=8,1 Гц); 7,42 (2H, т, J=7,6 Гц); 7,57-7,62 (5H, м); 7,82(1H, дд, J=8,6 и 1,6 Гц); 8,15 (1H, с); 11,99(1H, уш с).

ИК (Нуйол): 1687 см$^{-1}$

т.п. 130,5-132$^0$C

Пример 32-2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(1-бензолсульфонилкарбамоил)-2-метил-3-(4-фенилбензил)бензо[b]фуран (0,31 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-2-метил-3-(4-фенилбензил)бензо[b]фурана (0,30 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,28 г), DBU (0,26 мл) и бензолсульфонамида (0,28 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, □□м.д.): 2,49 (3H, с); 4,04 (2H, с); 7,30-7,35 (3H, м); 7,42 (2H, т, J=7,7Гц); 7,54-7,63(7H, м); 7,69 (1H, т, J=7,4 Гц); 7,74(1H, дд, J=8,6 и 1,8 Гц); 7,97-7,99 (2H, м); 8,07 (1H, д, J=1,7 Гц); 12,5(1H, уш с).

ИК (Нуйол): 1686 см$^{-1}$

т.п. 188-190$^0$C

Пример 33-1

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фуран (0,26 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дохлорбензил)-2-метилбензо[b]фурана (0,335 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и 1-н-бутансульфонамида (0,275 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, □□м.д.):0,85 (3H, т, J=7,4Гц); 1,34-1,42 (2H, м); 1,61-1,68 (2H, м); 2,42(3H, с); 3,49 (2H, т, J=8,3Гц); 4,09 (2H, с); 7,19 (1H, д J=8,4Гц); 7,33(1H, дд, J=8,3 и 2,2 Гц); 7,61 (1H, д, J=8,6 Гц); 7,64(1H, д, J=2,3 Гц);7,83 (1H, дд, J=8,7 и 1,9 Гц); 7,99(1H, д, J=1,7 Гц); 11,95(1H, уш с).

ИК (Нуйол): 1698 см$^{-1}$

т.п. 145,5-146$^0$C

Пример 33-2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-5-(1-н-гексансульфонилкарбамоил)-2-метилбензо[b]фуран (0,22 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фурана (0,335 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и 1-н-гексансульфонамида (0,33 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, □□м.д.):0,81 (3H, т, J=7,1Гц); 1,18-1,23 (4H, м); 1,33-1,40 (2H, м); 1,62-1,68 (2H, м); 2,42(3H, с); 3,48 (2H, т, J=7,7Гц); 4,09 (2H, с); 7,14 (1H, д J=8,4Гц); 7,33(1H, дд, J=8,3 и 2,2 Гц); 7,61 (1H, д, J=8,6 Гц);

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7,64(1H, д, J=2,2 Гц); 7,82 (1H, дд, J=8,7 и 1,8 Гц); 7,99(1H, д, J=1,7 Гц); 11,94(1H, уш с).

ИК (Нуйол): 1688 $см^{-1}$

т.п. 139-139,5$^0$C

Пример 33-3

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(2-тиофенсульфонилкарбамоил) бензо[b]фуран (0,33 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фурана (0,335 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и 2-тиофен-сульфонамида (0,33 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, $\delta$ м.д.): 2,39(3H, с); 4,07 (2H, с); 7,15-7,21(2H, с); 7,32 (1H, дд, J=8,3 и 2,3 Гц); 7,58 (1H, д, J=8,6 Гц); 7,63(1H, д, J=2,2 Гц); 7,78 (1H, дд, J=8,6 и 1,8 Гц); 7,83(1H, дд, J=3,7 и 1,1 Гц); 7,95 (1H, д, J=1,6 Гц); 8,02(1H, дд J=4,9 и 0,9 Гц); 12,57(1H, уш с).

ИК (Нуйол): 1703 $см^{-1}$

т.п. 198-199$^0$C

Пример 34-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-этил-5-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)бензо [b]фуран (0,15 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-этилбензо[b]фурана (0,30 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,26 г), DBU (0,26 мл) и 1-н-пентансульфонамида (0,26 г).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, □□м.д.):0,81 (3H, т, J=7,3Гц); 1,18 (3H, т, J=7,5Гц); 1,22-1,38 (4H, м); 1,65-1,71 (2H, м); 2,77(2H, кв. J=7,5); 3,48 (2H, т, J=7,8Гц); 4,10 (2H, с); 7,14 (1H, д J=8,4Гц); 7,33(1H, дд, J=8,4 и 2,1 Гц); 7,63-7,66 (2H, м); 7,83(1H, дд, J=8,8 и 1,9 Гц); 8,01(1H, с Гц); 11,95(1H, уш с).

ИК (Нуйол): 1689 $см^{-1}$

т.п. 131-132$^0$C

Пример 34-2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-этилбензо[b]фуран (0,26 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дохлорбензил)-2-этилбензо[b]фурана (0,335), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и бензолсульфонамида (0,33 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, □□м.д.): 1,16 (3H, т, J=7,6Гц); 2,75 (3H, квартет, J=7,6Гц); 4,08 (2H, с); 7,12(1H, д. J=8,4); 7,32 (1H, д, J=8,4Гц); 7,58-7,65 (4H, м); 7,70 (1H, т, J=7,0Гц); 7,76(1H, д, J=8,8 Гц); 7,96-7,99 (3H, м); 12,46(1H, уш с).

ИК (Нуйол): 1704 $см^{-1}$

т.п. 196-197$^0$C

Пример 34-3

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-этил-5-(8-хинолинсульфонилкарбамоил) бензо[b]фуран (0,39 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дохлорбензил)-2-этилбензо[b]фурана

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(0,335г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и 8-хинолинсульфонамида (0,33 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, □□м.д.): 1,15 (3H, т, J=7,5Гц); 2,74 (3H, квартет, J=7,5Гц); 4,08 (2H, с); 7,03(1H, д. J=8,4); 7,29 (1H, дд, J=8,3 и 2,1Гц); 7,54 (1H, д, J=8,7Гц); 7,59 (1H, дд, J=8,3 и 4,3Гц); 7,68(1H, д, J=2,1 Гц); 7,71(1H, дд, J=8,7 и 1,6Гц); 7,82 (1H, т, J=7,8Гц); 7,99 (1H, с); 8,34 (1H, д, J=8,0Гц); 8,51 (2H, д, J=7,8Гц); 8,80(1H, дд, J=4,2 и 1,6Гц).

ИК (Нуйол): 1687 см$^{-1}$

т.п. 232-233$^0$C

Пример 34-4

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-этил-5-((2-метилбензол)сульфонилкарбамоил) бензо[b]фуран (0,24 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дохлорбензил)-2-этилбензо[b]фурана (0,36г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и 2-метилбензолсульфонамида (0,31 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, □□м.д.): 1,17 (3H, т, J=7,6Гц); 2,57 (3H, с); 2,77 (2H, квартет, J=7,5);4,08 (2H, с); 7,15(1H, д. J=8,4Гц); 7,32 (1H, дд, J=8,3 и 2,2Гц); 7,38 (1H, д, J=7,6Гц); 7,44 (1H, т, J=7,4Гц); 7,57(1H, т, J=7,5 Гц); 7,60(1H, д, J=8,7Гц); 7,63 (1H, д, J=2,2Гц); 7,77 (1H, д, J=8,8Гц); 7,97 (1H, с); 8,02 (1H, д, J=8,1Гц);12,56(1H, уш с).

ИК (Нуйол): 1694 см$^{-1}$

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

т.п. 182-183$^0$C

Пример 35-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-5-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)-2-пропилбензо[b]фуран (0,36 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-пропилбензо[b]фурана (0,36г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и 1-н-пентансульфонамида (0,30 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, □□м.д.): 0,89 (3H, т, J=7,3Гц); 0,95 (3H, т, J=7,4Гц);1,30-1,47 (4H, м); 1,70-1,79 (2H, м); 1,83-1,90 (2H, м); 2,77 (2H, т, J=7,5);3,57(2H, т. J=8,0Гц); 4,05(2H, с); 6,88(1H, д. J=8,4Гц); 7,10 (1H, дд, J=8,3 и 2,2Гц); 7,45 (1H, д, J=2,1Гц); 7,50 (1H, д, J=8,6Гц); 7,71(1H, дд, J=8,6 и 1,9 Гц); 7,76(1H, д, J=1,6Гц); 8,36 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1693 см$^{-1}$

т.п. 114-115$^0$C

Пример 35-2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-пропилбензо[b]фуран (0,24 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-пропилбензо[b]фурана (0,36г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и бензолсульфонамида (0,31 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, □□м.д.): 0,83 (3H, т, J=7,4Гц); 1,56-1,63 (2H, м); 2,70 (2H, т, J=7,4Гц); 4,08(2H, с);

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7,10(1H, д. J=8,4Гц); 7,32 (1H, дд, J=8,3 и 2,2Гц); 7,58-7,65(4H, м); 7,70 (1H, т, J=7,4Гц); 7,76 (1H, дд, J=8,7 и 1,8 Гц); 7,96-7,99 (3H м); 12,45 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1708см$^{-1}$

т.п. 197-197,5$^{0}$C

Пример 35-3

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-5-(2-нитробензолсульфонилкарбамоил)-2-пропилбензо[b]фуран (0,18 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-пропилбензо[b]фурана (0,36г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и 2-нитробензолсульфонамида (0,40 г).

$^{1}$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,84 (3H, т, J=7,3Гц); 1,58-1,64 (2H, м); 2,72 (2H, т, J=7,4Гц); 4,09(2H, с); 7,13(1H, д. J=8,3Гц); 7,32 (1H, дд, J=8,4 и 2,2Гц); 7,61(1H, д, J=8,7Гц); 7,63 (1H, д, J=2,0Гц); 7,82 (1H, дд, J=8,8 и 1,3 Гц); 7,85-8,00 (3H м); 8,03 (1H, с); 8,22-8,25 (1H, м).

ИК (Нуйол): 1692см$^{-1}$

т.п. 219-220$^{0}$C

Пример 36

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-5-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)бензо[b]фуран (0,24 г) получают в виде желтого масла из 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)бензо[b]фурана (0,26г), N,N'-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

карбонилдиимидазола (0,26 г), DBU (0,24 мл) и н-пентансульфонамида (0,24 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,82 (3H, т, J=7,2Гц); 1,23-1,40 (4H, м); 1,65-1,73 (2H, м); 3,51 (2H, т, J=7,7Гц); 4,14(2H, с); 7,37(2H, с); 7,64 (1H, с); 7,70(1H, д, J=8,8Гц); 7,87 (1H, с); 7,91 (1H, дд, J=8,7 и 1,6 Гц); 8,269 (1H,с); 12,01(1H, уш с).

ИК (Нуйол): 1682см$^{-1}$

Пример 37

Таким же образом, как в примере 1, 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]тиофен (440 мг, 1,25 ммоль) суспендируют в диметилформамиде и добавляют карбонилдиимидазол (305 мг, 1,88 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляют 1-н-пентансульфонамид (284 мг, 1,88 ммоль) и DBU (286 мг, 1,88 ммоль), и смесь кипятят с обратным холодильником с нагреванием при 100$^0$C в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и добавляют воду и 3N хлористоводородную кислоту для подкисления смеси. Смесь экстрагируют этилацетатом, органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом магния. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Оставшееся масло очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат=3/2) и перекристаллизовывают из 2-пропанол-н-гексана, получая 3-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(1-н-пентансульфонилкарбамоил) бензо[b]тиофен (410 мг, 68 %) в виде бесцветных кристаллов.

т.п. 158,5-159,3°C

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 12,01(1H, уш с); 8,15 (1H, д, J=1,4Гц); 8,06 (1H, д, J=8,4Гц); 7,82 (1H, дд, J=1,6 и 8,4Гц); 7,66 (1H, д, J= 2,1Гц); 7,25(1H, дд, J=2,1 и 8,4Гц); 6,72 (1H, д, J= 8,4Гц); 4,25 (2H, с); 3,48 (2H, м); 2,44(3H, с); 1,66 (2H, квинт, J=7,5 Гц); 1,34 (2H, квинт, J=7,7 Гц);1,24 (2H, секстет, J=7,6Гц);0,80 (1H, т, J= 7,3Гц);

ИК (Нуйол): 1661см$^{-1}$

Масс (FD): м/е 483 (M)

Пример 38

Таким же образом, как в примере 1, 2-(2,4-дихлорбензил)-3-этил-7-(1-н-пентансульфонилкарбамоил) бензо[b]тиофен (0,17 г) получают в виде белых кристаллов из 7-карбокси-2-(2,4-дихлорбензил)-3-этилбензо[b]тиофена (0,25 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,22 г), DBU (0,20 мл) и 1-н-пентансульфонамида (0,21 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$, δ м.д.): 0,89 (3H, т, J= 7,4Гц);1,20 (3H, т, J= 7,7Гц); 1,30-1,38 (2H, м); 1,41-1,48 (2H, м); 1,85-1,93 (2H, м); 2,89 (2H, квартет, J=7,6Гц); 3,62 (2H, т, J=8,3Гц); 4,31 (2H, с); 7,13 (1H, д, J= 8,3Гц); 7,16 (1H, дд, J= 8,4 и 2,0Гц);7,41 (1H, д, J= 2,2Гц); 7,49 (1H, т,

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

J= 7,8Гц); 7,62 (1H, д, J= 7,5Гц); 7,96 (1H, д, J=7,9 Гц); 8,4 (1H, уш с).

ИК (Нуйол): 1667см$^{-1}$

Масс (FD): м/е 497 (M) т.п. 176-178$^0$C

Пример 38-2

Таким же образом, как в примере 1, 7-(бензолсульфонилкарбамоил)-2-(2,4-дихлорбензил)-3-этилбензо[b]тиофен (0,15 г) получают в виде белых кристаллов из 7-карбокси-2-(2,4-дихлорбензил)-3-этилбензо[b]тиофена (0,25 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,22 г), DBU (0,20 мл) и бензолсульфонамида (0,22 г).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$, δ м.д.): 1,14 (3H, т, J= 7,6Гц);2,84 (2H, картет, J=7,5Гц); 4,24 (2H, с); 7,04 (1H, д, J=8,3Гц); 7,12 (1H, дд, J= 8,3 и 2,0Гц); 7,38 (2H, д, J= 2,0Гц); 7,54 (2H, т, J= 7,7Гц); 7,62 (1H, т, J= 7,4Гц); 7,70 (1H, д, J= 7,5Гц); 7,87 (1H, д, J=7,9 Гц); 8,18(2H, д, J=7,9Гц)

ИК (Нуйол): 1704см$^{-1}$

Масс (FD): м/е 503 (M) т.п. 181-183$^0$C

Пример 39

Таким же образом, как в примере 1, N,N'-карбонилдиимидазол (0,290 г) добавляют к смеси 6-карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-2-бензимидазолона (0,314 г) и N,N-диметилформамида (9 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют 1-н-бутансульфонамид (0,246 г) и DBU (0,273 г), и смесь перемешивают при 100$^0$ C в течение 16 часов. Растворитель



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

выпаривают, и полученную в результате смесь экстрагируют хлороформом и водой. Органический слой концентрируют, и остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, получая 6-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-2-бензимидазолон (0,123 г).

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,81(3H, т, J=7,2 Гц); 1,29 (2H, м); 1,51 (2H, м); 3,00 (2H, м); 3,39 (3H, с); 5,11(2H, с); 6,93 (1H, д, J=8,3Гц); 7,13 (1H, д, J= 8,2Гц); 7,34 (1H, д); 7,50 (1H, с); 7,68 (1H, с); 7,78 (1H, д, J= 8,1Гц)

ИК (Нуйол): 1666см$^{-1}$ т.п. 358-360$^0$C

Масс (FD): м/е 469 (M)

Пример 40

Таким же образом, как в препаративном примере 1, 6-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)бензотриазол (0,13 г) получают из 6-карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-бензотриазола (0,12 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,12 г, BDU (0,11 мл) и 1-н-бутансульфонамида (0,10 г)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$, δ м.д.): 0,90(3H, т, J=7,4 Гц); 1,40-1,48 (2H, м); 1,76-1,82 (2H, м); 3,57 (2H, т, J=8,4 Гц); 5,93(2H, см); 6,89 (1H, д, J=8,4Гц); 7,13 (1H, дд, J= 8,4 и 2,1Гц); 7,38(1H, д, J=2,0Гц); 7,92 (1H, д, J=8,9Гц); д); 8,13(1H, д, J=8,7Гц); 8,26 (1H, с); 10,0 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1688см$^{-1}$

Масс (FD): м/е 440 (M) т.п. 158-160$^0$C

Пример 41-1



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 6-карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-1Н-индазол (0,44 г, 1,31 ммоль) растворяют в диметилформамиде (16 мл), и добавляют N,N'-карбонилдиимидазол (319 мг, 2,0 ммоль), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляют 1-н-бутансульфонамид (270 мг, 2,0 ммоль) и DBU (300 мг, 2,0ммоль), и смесь кипятят с обратным холодильником с нагреванием при 100°С в течение 14 часов. Диметилформамид выпаривают, и остаток доводят до pH 3 с помощью 1N хлористоводородной кислоты. Осажденное масло экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным сульфатом натрия. Дессикант отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаточное масло очищают с помощью колоночной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат=1/1), получая 6-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1Н-3-метилиндазол в виде кристаллизующегося масла (0,53 г). Его кристаллизуют из этилацетатагексана, получая бесцветные кристаллы (0,36 г, 60 %).

т.п. 133,6-135,0°С

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$, δ м.д.): 8,82(1Н, уш с); 7,94 (1Н, с); 7,78 (1Н, д, J=8,4 Гц); 7,56 (1Н, д, J=8,4Гц); 7,42 (1Н, д, J=1,7Гц); 7,09(1Н, дд, J=1,9 и 8,4Гц); 6,63 (1Н, д, J=8,4Гц); д); 5,64(2Н, с); 3,58 (2Н, м); 2,62 (3Н, с);

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

1,82 (2H, квинт, J=7,4 Гц); 1,47 (2H, секстет, J=7,4 Гц); 0,94 (3H, т, J=7,4Гц).

ИК (Нуйол): 1681см$^{-1}$

Масс (FD): м/е 453 (M)

Пример 41-2

Таким же образом, как в примере 1, 1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-6-(1-пентансульфонилкарбамоил)-1H-индазол (0,39 г) получают в виде бледно-желтого аморфного вещества из 6-карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-1H-индазола (0,335 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и 1-пентансульфонамида (0,30 г).

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,82(3H, т, J=7,2 Гц); 1,22-1,40 (4H, м); 1,66-1,74 (2H, м); 2,51 (3H, с); 3,52 (2H, т, J=7,7 Гц); 5,69(2H, с); 6,78 (1H, д, J=8,4Гц); 7,34 (1H, дд, J= 8,4 и 2,0Гц); 7,64(1H, д, J=8,5Гц); 7,67 (1H, д, J=2,0Гц); 7,87(1H, д, J=8,5Гц); 8,33 (1H, с); 12,07 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1690см$^{-1}$

Пример 41-3

Таким же образом, как в примере 1, 6-(бензолсульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-1H-индазол (0,36 г) получают в виде белых кристаллов из 6-карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-1H-индазола (0,335 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и бензолсульфонамида (0,31 г).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,50(3H,с); 5,68(2H, с); 6,75 (1H, д, J=8,5Гц); 7,33 (1H, дд, J= 8,4 и 2,0Гц); 7,56(1H, д, J=8,7Гц); 7,64 (2H, т, J=7,7Гц); 7,67(1H, д, J=2,0Гц); 7,72(1H, д, J=7,5Гц); 7,83 (1H, д, J=8,5Гц); 8,02 (2H, д, J=7,9Гц); 8,31(1H, с); 12,60 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1699см$^{-1}$

т.п. 227,5-229$^0$C

Пример 41-4

Таким же образом, как в примере 1, (E)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-6-((2-фенилэтинил)сульфонилкарбамоил)-1H-индазол (0,17 г) получают в виде белых кристаллов из 6-карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-1H-индазола (0,335 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и (E)-(2-фенилэтинил)сульфонамида (0,37 г).

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,50(3H,с); 5,68(2H, с); 6,76 (1H, д, J=8,4Гц); 7,33 (1H, дд, J= 8,4 и 2,2Гц); 7,43-7,47 (3H, м); 7,53(1H, д, J=15,4Гц); 7,64 (1H, т, J=8,5Гц); 7,67(1H, д, J=15,5Гц); 7,76-7,79(2H, м); 7,85 (1H, д, J=8,4Гц); 8,34 (1H, с); 12,35 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1694см$^{-1}$

т.п. 209,5-210,5$^0$C

Пример 42

Таким же образом, как в примере 1, 7-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-этил-2,4(1H,3H)-хиназолиндион (0,58 г) получают в виде белых кристаллов из 7-карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-3-этил-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

2,4(1H,3H)-хиназолиндиона (0,79 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,44 г), DBU (0,41г) и 1-н-бутансульфонамида (0,37 г).

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,81 (3H, т, J=7,4Гц); 1,18 (3H, т, J=7,2Гц); 1,32-1,40 (2H, м); 1,61 (2H, квинт, J=8,0 Гц); 3,46 (2H, т, J=7,1Гц); 4,01 (2H, квартет, J=7,2Гц); 5,39(2H, с); 7,11 (1H, д, J=8,5Гц); 7,29 (1H, д, J= 8,4Гц); 7,51 (1H, с); 7,74(1H, д, J=2,0Гц); 7,77 (1H, д, J=8,1Гц); 8,21(1H, д, J=8,7Гц); 8,23(1H, с); 12,3 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1712, 1693, 1658 см$^{-1}$

Масс (FD): м/е 511 (M) т.п. 212-214$^0$C

Пример 43

Таким же образом, как в примере 1, 7-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-1-метил-2,4(1H,3H)-хиназолиндион (0,65 г) получают в виде белых кристаллов из 7-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-1-метил-2,4(1H,3H)-хиназолиндиона (0,57 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,36 г), DBU (0,34 мл) и 1-н-бутансульфонамида (0,31 г).

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,88 (3H, т, J=7,4Гц); 1,39-1,46 (2H,м);1,70(2H, квинт, J=7,7 Гц); 3,56 (2H, т, J=7,9Гц); 3,60 (3H, с); 5,14(2H, с); 7,18 (1H, д, J=8,4Гц); 7,30 (1H, дд, J= 8,4 и 2,1Гц); 7,65 (1H, д, J=2,1Гц); 7,80 (1H, д, J=8,2Гц); 7,98 (1H, с); 8,16 (1H, д, J=8,2Гц); 12,5 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1712, 1693, 1658 см$^{-1}$



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (FD): м/е 497 (М) т.п. 212-214$^0$C

Пример 44

Таким же образом, как в примере 1, 7-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-4(3Н)-хиназолинон (0,38 г) получают в виде белых кристаллов из 7-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-4(3Н)-хиназолинона (0,35 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и 1-н-бутансульфонамида (0,27 г).

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$, δм.д.): 0,87 (3Н, т, J=7,6Гц); 1,38-1,46 (2Н, м); 1,66-1,73 (2Н,м); 3,54 (2Н, т, J=7,8Гц); 5,25 (2Н, с); 7,21 (1Н, д, J=8,4Гц); 7,38 (1Н, дд, J= 8,4 и 2,1Гц); 7,69 (1Н, д, J=2,1Гц); 7,99 (1Н, дд, J=8,3 и 1,7Гц); 8,23 (1Н, д, J=8,3Гц); 8,25(1Н, д, J=1,7Гц); 8,58 (1Н, с); 12,40 (1Н, ушс).

ИК (Нуйол): 1694 см$^{-1}$

Масс (FD): м/е 468 (М+1) т.п. 245-247$^0$C

Пример 45

Таким же образом, как в примере 1, 7-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-2-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-4(3Н)-хиназолинон (0,09 г) получают в виде белых кристаллов из 7-карбокси-2-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-4(3Н)-хиназолинона (0,19г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,21 г), DBU (0,20 мл) и 1-н-бутансульфонамида (0,20 г).

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,96 (3Н, т, J=7,4Гц); 1,48-1,53 (2Н, м); 1,84-1,91 (2Н,м); 3,58-3,62 (5Н, м); 4,29 (2Н, с); 7,14 (1Н, д, J=8,3Гц); 7,23-7,26 (1Н, м); 7,50



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(1H, д, J=2,1Гц); 7,89 (1H, д, J=8,3Гц); 7,97 (1H, с); 8,36 (1H, ушс); 8,39(1H, д, J=8,3Гц)

ИК (Нуйол): 1690, 1661 см$^{-}$

Масс (FD): м/е 482 (M+1) т.п. 244-246$^{0}$C

Пример 46

Таким же образом, как в примере 1, за исключением того, что pH доводится до 1 с помощью 3N хлористоводородной кислотой после стадии обработки, 6-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-3,4-дигидро-2-метилхиназолина гидрохлорид (0,16 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 6-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-3,4-дигидро-2-метилхиназолина гидрохлорида (0,27г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,34 г), DBU (0,31 мл) и 1-н-бутансульфонамида (0,29 г).

$^{1}$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,82 (3H, т, J=7,4Гц); 1,27-1,33 (2H, м); 1,48-1,56 (2H,м); 2,43 (3H, с); 3,04(2H, т, J=7,7Гц); 4,72 (2H, с); 4,86 (2H, с); 7,01 (1H, д, J=8,3Гц); 7,49 (1H, дд, J=8,4 и 2,1Гц); 7,59 (1H, д, J=8,4Гц); 7,66 (1H, с); 7,75(1H, д, J=2,1Гц); 7,85(1H, д, J=8,4Гц); 12,0(1H, ушс)

ИК (Нуйол): 1642 см$^{-}$

Масс (FD): м/е 467 (M) т.п. 258$^{0}$C (разложение)

Пример 47-1

Таким же образом, как в примере 1, 1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-7-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)-4(1H)-хиназолинон (0,47 г) получают в виде белых кристаллов

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

из 7-карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-4(1H)-хиназолинона(0,36г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и 1-н-пентансульфонамида (0,30 г).

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,80 (3H, т, J=7,3Гц); 1,18-1,26 (2H, м); 1,29-1,35 (2H,м); 1,60-1,67(2H, м); 2,67 (3H, с); 3,48(2H, т, J=8,3Гц); 5,70 (2H, с); 7,14 (1H, д, J=8,6Гц); 7,33-7,36 (1H, м); 7,83-7,86 (2H,м); 8,07 (1H, д, J=8,4Гц); 8,33 (1H, д, J=8,3Гц).

ИК (Нуйол): 1738, 1694 см$^-$

Масс (FD): м/е 496 (M+1 т.п. 168-170$^0$C

Пример 47-2

Таким же образом, как в примере 1, 7-(бензолсульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-4(1H)-хиназолинон (0,50 г) получают в виде белых кристаллов из 7-карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-4(1H)-хиназолинона(0,36г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и бензолсульфонамида (0,31 г).

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$, δ м.д.): 2,66 (3H, с); 5,68 (2H, с); 7,11 (1H, д, J=8,5Гц); 7,31 (1H, дд, J=8,4 и 2,1Гц); 7,61 (2H, т, J=7,9Гц); 7,71 (1H, т, J=7,5Гц); 7,80(1H, см); 7,84 (1H, д, J=2,1Гц); 7,94 (2H, д, J=7,9Гц); 8,03 (1H, д, J=8,2Гц); 8,29(1H, д, J=8,3Гц).

ИК (Нуйол): 1735, 1698 см$^-$

Масс (FD): м/е 502 (M+1) т.п. 214-216$^0$C

Пример 48

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 1-(2,4-дихлорбензил)-1,4-дигидро-2-метил-7-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)хиназолина гидрохлорид (0,075 г) получают в виде белых кристаллов из 7-карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-1,4-дигидро-2-метилхиназолина 1/2 сульфата (0,100 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,122 г), DBU (0,11 мл) и бензолсульфонамида (0,113 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,79 (3H, т, J=7,3Гц); 1,18-1,34 (4H, м); 1,55-1,65 (2H, м); 2,43 (3H, с); 3,40-3,50(2H, м); 4,86 (2H, с); 5,30 (2H, с); 7,27 (1H, с); 7,37 (1H, с); 7,38 (1H, д, J=2,0Гц); 7,41 (1H, д, J=8,2Гц); 7,79 (1H, д, J=1,9Гц); 7,81 (1H, д, J=7,9Гц); 11,4 (1H, ушс); 12,1(1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1685 см$^{-}$

Масс (FD): м/е 482 (M+1) т.п. 184-186$^0$C

Пример 49

Таким же образом, как в примере 1, 7-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-2(1H)-квиноксалинон (0,17 г) получают из 7-карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-3-метил-2(1H)-квиноксалинона (0,28 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,23 г), DBU (0,21 мл) и 1-н-бутансульфонамида (0,19 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,81 (3H, т, J=7,4Гц); 1,32-1,40 (2H, м); 1,62 (2H, квинт, J=7,5Гц); 2,51 (3H, с); 3,47(2H, т, J=7,5Гц); 5,48 (2H, с); 6,88 (1H, д, J=8,6 Гц); 7,25 (1H, дд, J=8,5 и 2,3 Гц); 7,69 (1H, с); 7,75 (1H, д,

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

J=2,3Гц); 7,86 (1H, д, J=8,4Гц);7,90 (1H, д, J=8,3Гц); 12,2 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1708, 1692 $см^{-}$

Масс (FD): м/е 481 (М) т.п. 223-225$^{0}$С

Пример 50

Таким же образом, как в примере 1, 7-(1-н-бутансульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-4-метил-2,3(1H,4H)-хиноксалиндион (0,32 г) получают из 7-карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-4-метил-2,3(1H,4H)-хиноксалиндиона (0,28 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,22 г), DBU (0,20 мл) и 1-н-бутансульфонамида (0,18 г).

$^{1}$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,80 (3H, т, J=7,3Гц); 1,30-1,38 (2H, м);1,60 (2H, квинт., J=7,7Гц); 3,46(2H, т, J=7,2Гц); 3,59 (3H, с); 5,37 (2H, с); 7,17(1H, д, J=8,5 Гц); 7,28 (1H, дд, J=8,5 и 2,2 Гц); 7,45 (1H, д, J=1,8Гц); 7,58 (1H, д, J=8,8Гц);7,75 (1H, д, J=2,1Гц); 7,86 (1H, дд, J=7,2 и 1,8 Гц); 12,1 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1682 $см^{-}$

Масс (FD): м/е 497 (М) т.п. 243-246$^{0}$С

Пример 51

Таким же образом, как в примере 1, 4-(2,4-дихлорбензил)-5-этил-3-(1-н-пентансульфонилкарбамоил) имидазо[1,2-b]пиразол (0,140г) получают из 3-карбокси-4-(2,4-дихлорбензил)-5-этилимидазо[1,2-b]пиразола (0,546 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,524 г), 1-н-пентансульфонамида (0,488 г) и DBU (0,491 г)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CD_3OD$, δ м.д.): 0,77 (3H, т, J=7,1Гц); 1,11-1,27 (7H, м);1,58 (2H, м); 3,45 (2H, м); 3,26(2H, м); 5,78 (2H, с); 6,43(1H, д, J=8,4 Гц); 7,12 (1H, дд, J=8,4 и 2,1 Гц); 7,36 (1H, с); 7,43 (1H, д, J=2,1Гц);8,01 (1H,с).

ИК (Нуйол): 1661 $см^-$

Масс (FD): м/е 470 (M) т.п. 165-166,5$^0$C

Пример 52

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-6-(1-н-пентансульфонилкарбамоил) имидазо[1,2-b]пиридин (0,07г) получают из неочищенного продукта 6-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилимидазо [1,2-b]пиридина (0,40 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 г) и 1-н-пентансульфонамида (0,31 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,8 (3H, т, J=7,2Гц); 1,21-1,37 (4H, м);1,61-1,68 (2H, м); 2,26 (3H, с); 3,33(2H, м); 4,44 (2H, с); 6,86(1H, д, J=8,1 Гц); 7,30 (1H, дд, J=8,3 и 2,2 Гц); 7,62 (1H, д, J=9,3Гц); 7,69 (1H, д, J=2,1Гц); 7,77 (1H, ушс); 8,84 (1H,с).

ИК (Нуйол): 1659 $см^-$

т.п. 264-267$^0$C

Пример 53-1

Таким же образом, как в примере 1, 6-(н-пентансульфонилкарбамоил)-4-(4-фенилфенилокси)хинолин (91 мг) получают в виде коричневого порошка из 4-(фенилфенилокси)-6-хинолинкарбоновой кислоты (227 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 0,83(3H, т, J=7Гц); 1,19-1,39 (4H,уш);1,57-1,70 (2H,уш); 3,20 (2H,уш); 6,72(1H, д, J=4 Гц); 7,38-7,53 (5H, м); 7,73 (2H, д, J=8Гц); 7,85 (2H, д, J=8Гц); 8,00 (1H, д, J=8Гц); 8,32 (1H, д, J=8Гц); 8,73(1H, д, J=4Гц); 8,98 (1H,с).

Пример 53-2

Таким же образом, как в примере 1, 6-(н-пентансульфонилкарбамоил)-4-(4-фенилбензилокси)хинолин (814 мг) получают в виде белого порошка из 4-(4-фенилбензилокси)-6-хинолинкарбоновой кислоты (600 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 0,80(3H, т, J=7Гц); 1,20-1,33 (4H,уш);1,52-1,64 (2H,уш); 3,03-3,09 (2H, м); 5,49 (2H, с); 7,15(1H, д, J=7 Гц); 7,38 (1H, м); 7,48 (2H, м); 7,64-7,75 (6H, м); 7,87 (1H, д, J=8Гц); 8,26 (1H, д, J=8Гц); 8,70(1H, д, J=7Гц); 8,80 (1H,с).

Пример 54

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-этил-5-(((E)-пентен-1-сульфонил)карбамоил) бензо[b]фуран (0,24 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-этилбензо[b]фурана (0,30 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,28 г), DBU (0,26 мл) и 1-пентен-1-сульфонамида (0,30 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,86(3H, т, J=7,4Гц); 1,18 (3H, т, J=7,5 Гц);1,40-1,48 (2H,м); 2,23 (2H, квартет, J=7,0 Гц); 2,77(2H, квартет, J=7,5 Гц); 4,09 (2H, с); 6,76 (1H, д, J=15,2 Гц); 6,83-6,90 (1H, м); 7,13 (1H, д, J=8,4Гц);

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7,33 (2H,дд,J=8,4 и 2,2 Гц); 7,62 (1H, д, J=8,7 Гц); 7,64 (1H, д, J=2,1Гц); 7,81 (1H, дд, J=8,8Гц); 7,99 (1H, д, J=1,6Гц); 12,05 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1657см$^{-1}$ т.п. 191-192$^{0}$C

Пример 55-1

Таким же образом, как в примере 1, 1-(2,4-дихлорбензил)-3-этил-6-(1-н-пентансульфонилкарбамоил)-1H-индазол (0,47 г) получают из 6-карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-3-этил-1H- индазола (0,35 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и 1-н-пентансульфонамида (0,30 г).

$^{1}$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,82(3H, т, J=7,2Гц); 1,23-1,40 (7H, м);1,65-1,73 (2H,м); 2,95 (2H, квартет, J=7,6 Гц); 3,52(2H, т, J=7,8 Гц); 5,70 (2H, с); 6,71 (1H, д, J=8,4 Гц); 7,34 (1H, дд, J=8,4 и 2,1Гц); 7,64 (1H, дд, J=8,5 и 1,3 Гц); 7,68 (1H, д, J=2,1 Гц); 7,91 (1H, д, J=8,5Гц); 8,32 (1H, с); 12,07 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1690см$^{-1}$

Пример 55-2

Таким же образом, как в примере 1, 6-(бензолсульфонилкарбамоил)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-этил-1H-индазол (0,38 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 6-карбокси-1-(2,4-дихлорбензил)-3-этил-1H-индазола (0,35 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и бензолсульфонамида (0,31 г).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 1,27(3H, т, J=7,5Гц); 2,93 (2H, квартет, J=7,6 Гц); 5,69 (2H, с); 6,67 (1H, д, J=8,4 Гц); 7,33 (1H, дд, J=8,4 и 2,2Гц); 7,55 (1H, дд, J=8,5 и 1,3 Гц); 7,64 (2H, т, J=7,4 Гц); 7,68 (1H, д, J=2,1Гц); 7,72(1H, т, J=7,4Гц); 7,87(1H, д, J=8,5Гц); 8,01(21H, д, J=7,8Гц); 8,28 (1H, с); 12,55 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1697см$^{-1}$ т.п. 208-209$^0$C

Пример 56

Таким же образом, как в примере 1, 6-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин (0,07 г) получают в виде коричневого твердого вещества из неочищенного продукта 6-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилимидазо[1,2-a]пиридина (0,20 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,30 мл) и бензолсульфонамида (0,31 г).

т.п. 308-310$^0$C

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,33(3H, с); 4,51 (2H, с); 7,05 (1H, д, J=8,3 Гц); 7,30 (1H, дд, J=8,4 и 2,1Гц); 7,56 (2H, т, J=7,6 Гц); 7,60-7,63 (1H, м); 7,71 (1H, д, J=2,2Гц); 7,87(1H, д, J=8,4Гц); 7,94(2H, д, J=7,2Гц); 8,0-8,14(1H, м); 8,98 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1664см$^{-1}$

Масс (FD): м/е 473 (M)

Пример 57-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-((2,3-дихлорбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)-3H-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

имидазо[4,5-b]пиридин (32 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2,3-дихлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (45 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,79 (3Н, т, J=8Гц); 1,19-1,40 (4Н, м); 1,65-1,75 (2Н, м); 2,51 (3Н, с); 3,52 (2Н, т, J=8 Гц); 5,86 (2Н, с); 6,60 (1Н, д, J=8 Гц); 7,27 (1Н, т, J=8 Гц); 7,62 (1Н, д, J=8Гц); 8,01 (1Н, д, J=8Гц); 8,22 (1Н, дд, J=8Гц).

Масс (ESI): 467(М-Н)$^-$

Пример 57-2

Таким же образом, как в примере 1, 3-((3-хлорбензо[b[тиофен-2-ил)метил-2-метил-5-н-пентансульфонилкарбамоил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (47 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-((3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)метил-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (78 мг).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$): 0,79 (3Н, т, J=8Гц); 1,22-1,41 (4Н, м); 1,68-1,78 (2Н, м); 2,63 (3Н, с); 3,57 (2Н, т, J=8 Гц); 6,13 (2Н, с); 7,43-7,58 (2Н, м); 7,80 (1Н, т, J=8 Гц); 7,92 (1Н, д, J=8Гц); 8,03 (1Н, д, J=8Гц); 8,20 (1Н, дд, J=2,8Гц).

Масс (ESI): 489(М-Н)$^-$

Пример 58

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-(н-пентансульфонилкарбамоил)бензо

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

[b]тиофен (125мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты (130 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 0,78 (3H, т, J=7Гц); 1,17-1,38 (4H, м); 1,60-1,72 (2H, м); 2,47 (3H, с); 3,49 (2H, т, J=8 Гц); 6,81 (1H, д, J=8ц); 7,32-7,48 (4H, м); 7,65 (2H, д, J=8 Гц); 7,80-7,86 (2H, м); 8,08 (1H, д, J=8Гц); 8,23 (1H, с).

Масс (ESI): 524$(M-H)^-$

Пример 59

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-(((E)-1-пентен-1-сульфонил) карбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (47мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (78 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 0,86 (3H, т, J=7Гц); 1,40-1,49 (2H, м); 2,20-2,28 (2H, м); 2,52 (3H, с); 5,87 (2H, с); 6,72-6,80 (2H, м); 6,87-6,97 (1H, м); 7,35-7,48 (3H, м); 7,53 (1H, д, J=8 Гц); 7,67(1H, д, J=8 Гц); 7,85 (1H, с); 7,98 (1H, дд, J=2,8Гц); 8,19(1H, д, J=8 Гц).

Масс (ESI): 507$(M-H)^-$

Пример 60-1

Таким же образом, как в примере 1, 1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-6-(1-пентансульфонилкарбамоил)-1H-индазол (0,16г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 6-карбокси-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-1H-индазола

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(0,28 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,31 мл) и 1-пентансульфонамида (0,30 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,81 (3H, т, J=7,3Гц); 1,22-1,30 (2H, м); 1,32-1,39 (2H, м); 1,66-1,73 (2H, м); 2,53 (3H, с); 3,52 (2H, т, J=7,7Гц); 5,75 (2H, с); 6,84(1H, д, J=8,2Гц); 7,36-7,40 (1H, м); 7,45 (2H, т, J=7,6Гц); 7,54 (1H, дд, J=8,0 и 1,9 Гц); 7,64-7,67(3H, м); 7,78 (1H, д, J=1,9Гц); 7,88 (1H, д, J=8,3Гц); 8,38(1H, с); 12,09 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1684см$^{-1}$ т.п. 172-173$^0$C

Пример 60-2

Таким образом, как в примере 1, 6-(бензолсульфонилкарбамоил)-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-1H-индазол (0,17г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 6-карбокси-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-1H-индазола (0,25 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,30 г), DBU (0,30 мл) и бензолсульфонамида (0,29 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,51 (3H, с); 5,73 (2H, с); 6,80(1H, д, J=8,1Гц); 7,36-7,40 (1H, м); 7,45 (2H, т, J=7,7Гц); 7,53 (1H, дд, J=8,2 и 1,9 Гц); 7,56(1H, дд, J=8,6 и 1,2Гц); 7,60-7,68 (3H, м); 7,69-7,74 (1H, м); 7,78 (1H, д, J=1,8Гц); 7,84(1H, д, J=8,9Гц); 7,99-8,02 (2H, м); 8,34(1H, с); 12,57 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1702см$^{-1}$ т.п. 211-212$^0$C

Пример 60-3

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, (E)-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-6-((2-фенилэтинил)сульфонилкарбамоил)-1H-индазол (0,25г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 6-карбокси-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-1H-индазола (0,27 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,32 г), DBU (0,31 мл) и (E)-(2-фенилэтинил)сульфонамида (0,37 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,52 (3H, с); 5,74 (2H, с); 6,81(1H, д, J=8,2Гц); 7,35-7,83 (15H, м); 7,87 (1H, д, J=9,0Гц); 8,39 (1H, с); 12,35 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1687см$^{-1}$ т.п. 241-242$^0$C

Пример 60-4

Таким же образом, как в примере 1, 1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-6-(((E)-1-пентен-1-сульфонил)карбамоил)-1H-индазол (0,10г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 6-карбокси-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-1H-индазола (0,22 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,16 г), DBU (0,15мл) и 1-пентен-1-сульфонамида (0,15 г).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,86(3H, т, J=7,4Гц); 1,42-1,48 (2H, м); 2,21-2,27 (2H, м); 2,53 (3H, с); 5,74 (2H, с); 6,77-6,83(2H, м); 6,87-6,92 (1H, м); 7,38 (1H, т, J=7,3Гц); 7,45 (2H, т, J=7,6Гц); 7,54 (1H, дд, J=7,8 и 2,1Гц); 7,61-7,67 (3H, м); 7,79 (1H, д, J=1,8Гц); 7,87 (1H, д, J=8,5Гц); 8,35 (1H, с); 12,20 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1682см$^{-1}$ т.п. 201-202$^0$C

Пример 60-5

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-6-((4-винилбензол)сульфонилкарбамоил)-1Н-индазол (0,10г) получают в виде бледно-желтого порошка из 6-карбокси-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-1Н-индазола (0,25 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,18 г), DBU (0,18мл) и (4-винилбензол)сульфонамида (0,22 г).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,51 (3Н, с); 5,46 (1Н, д, J=11,0Гц); 5,74 (2Н, с); 6,02 (1Н, д, J=17,7Гц); 6,75-6,84(2Н, м); 7,34-7,85 (11Н, м); 7,97 (2Н, д, J=8,5Гц); 8,33 (1Н, с); 12,51 (1Н, ушс).

ИК (Нуйол): 1694см$^{-1}$

Пример 60-6

Таким же образом, как в примере 1, 1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-6-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-1Н-индазол (0,10г) получают в виде белых кристаллов из 6-карбокси-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-1Н-индазола (0,25 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,18 г), DBU (0,18 мл) и (4-метилбензол)сульфонамида (0,20 г).

$^1$Н-ЯМР(DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,36 (3Н, с); 2,50 (3Н, с); 5,72 (2Н, с) 6,02 (1Н, д, J=17,7Гц); 6,79 (1Н, д, J=8,1Гц); 7,37-7,48(5Н, м); 7,52 (1Н, д, J=8,1Гц); 7,58(1Н, д, J=7,8Гц); 7,80 (1Н, д, J=8,4Гц);7,86 (2Н, д, J=8,2Гц); 8,27 (1Н, с); 12,50 (1Н, ушс).

ИК (Нуйол): 1706см$^{-1}$ т.п. 188-190$^0$С

Пример 61-1



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 1-(4-бром-2-хлорбензил)-3-метил-6-(1-пентансульфонилкарбамоил)-1Н-индазол (0,25 г) получают в виде бледно-желтого аморфного вещества из 1-(4-бром-2-хлорбензил)-6-карбокси-3-метил-1Н-индазола (0,25 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,21 г), DBU (0,20 мл) и 1-пентансульфонамида (0,20 г)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,82 (3Н, т, J=7,2Гц); 1,24-1,40 (4Н, м);1,67-1,73 (2Н, м); 2,51 (3Н, с); 3,52 (2Н, т, J=7,7Гц); 5,67(2Н, с); 6,71 (1Н, д, J=8,3Гц); 7,46 (1Н, дд, J= 8,3 и 1,9Гц); 7,64 (1Н, д, J=8,4Гц);7,79(1Н, д, J=2,0Гц); 7,87 (1Н, д, J=8,4Гц); 8,34(1Н, с); 12,06(1Н, ушс).

ИК (Нуйол): 1694см$^{-1}$

Пример 61-2

Таким же образом, как в примере 1, 6-(бензолсульфонилкарбамоил)-1-(4-бром-2-хлорбензил)-3-метил-1Н-индазол (0,19г) получают в виде белых кристаллов из 1-(4-бром-2-хлорбензил)-6-карбокси-3-метил-1Н-индазола (0,25 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,21 г), DBU (0,20 мл) и бензолсульфонамида (0,21 г)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,50 (3Н, с); 5,66 (2Н, с); 6,67 (1Н, д, J=8,3Гц); 7,46 (1Н, дд, J=8,3 и 1,9Гц); 7,56 (1Н, д, J=8,4Гц); 7,64 (2Н,ушт, J=6,6Гц); 7,71 (1Н, ушд, J=7,1Гц); 7,78 (1Н, д, J=7,1Гц); 7,80-7,84 (1Н, м); 8,01 (2Н, д, J=7,5Гц); 8,29(1Н, с); 12,58(1Н, ушс).

ИК (Нуйол): 1702см$^{-1}$ т.п. 213-215$^0$С

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Пример 61-3

Таким же образом, как в примере 1, (E)-1-(4-бром-2-хлорбензил)-3-метил-6-((2-фенилэтенил)сульфонилкарбамоил)-1-1H-индазол (0,18г) получают в виде белых кристаллов из 1-(4-бром-2-хлорбензил)-6-карбокси-3-метил-1H-индазола (0,25 г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,21 г), DBU (0,20 мл) и (E)-(2-фенилэтенил)сульфонамида (0,24 г)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,50 (3H, с); 5,66(2H, с); 6,68 (1H, д, J=8,4Гц); 7,43-7,48 (1H, м); 7,53 (1H, д, J=15,6Гц);7,63(1H, дд, J=8,5 и 1,3Гц); 7,67 (1H, д, J=15,5Гц); 7,77 (1H, д, J=1,9Гц); 7,78(2H, д, J=2,0Гц); 7,85 (1H, д, J=8,5); 8,34 (1H, с); 12,35(1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1691см$^{-1}$ т.п. 211,5-212,5$^0$C

Пример 62-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(((E)-1-пентен-1-сульфонил)карбамоил)бензо[b]фуран (0,095 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фурана(0,27г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,26 г), DBU (0,26 мл) и 1-пентен-1-сульфонамида (0,26 г)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,86 (3H, т, J=7,4Гц); 1,39-1,48 (2H, м); 2,23 (2H, квартет, J=7,3 Гц); 2,41 (3H, с); 4,08 (2H,с); 6,76 (1H, д, J=15,1Гц); 6,83-6,90(1H, м); 7,17 (1H, д, J=8,4Гц); 7,33 (1H, дд, J=8,3 и 2,2Гц); 7,60 (1H, д, J=8,6Гц); 7,64(1H, д,

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

J=2,7Гц); 7,80(1H, дд, J=8,6 и 1,8Гц); 7,96 (1H, д, J=1,7Гц); 12,07(1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1659см$^{-1}$

т.п. 158-159$^{0}$C

Пример 62-2

Таким же образом, как в примере 1, (E)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-((2-фенилэтинил) сульфонилкарбамоил)бензо[b]фуран (0,14 г) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фурана(0,27г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,26 г), DBU (0,26 мл) и (E)-(2-фенилэтинил)сульфонамида (0,31 г)

$^{1}$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,39 (3H, с); 4,07 (2H, с); 7,15 (1H, д, J=8,4Гц); 7,31 (1H, дд, J= 8,4 и 2,1Гц); 7,40-7,57 (6H, м); 7,62 (1H, д, J=2,2Гц); 7,69-7,72 (2H, м); 7,83 (1H, дд, J=8,6 и 1,8Гц); 7,97(1H, д, J=1,7Гц).

ИК (Нуйол): 1685см$^{-1}$

т.п. 184-185$^{0}$C

Пример 62-3

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-((4-винилбензол)сульфонилкарбамоил) бензо[b]фуран (0,23 г) получают в виде бледно-желтого порошка из 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фурана(0,27г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,26 г), DBU (0,26 мл) и 4-винилбензолсульфонамида (0,31 г)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,39 (3H, с); 4,07 (2H, с); 5,46 (1H, д, J=11,1Гц); 6,01 (1H, д, J=17,6Гц); 6,82 (1H, дд, J=17,7 и 11,1Гц); 7,16 (1H, д, J=8,4Гц); 7,32 (1H, дд, J= 8,3 и 2,2Гц); 7,57(1H, д, J=8,7Гц); 7,62 (1H, д, J=2,1Гц); 7,70 (2H, д, J=8,4Гц); 7,75 (1H, дд, J=8,6 и 1,8Гц); 7,91-7,94 (3H, м); 12,40(1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1684см$^{-1}$

т.п. 210-211$^0$C

Пример 63-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил) бензо[b]фуран (0,20 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метилбензо[b]фурана (0,25г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,23 г), DBU (0,22 мл) и 1-пентансульфонамида (0,22 г)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,77 (3H, т, J=7,3Гц); 1,19-1,35 (4H, м); 1,61-1,67 (2H,м); 2,45 (3H, с); 3,45-3,55 (2H, м): 4,14 (2H, с);7,25 (1H, д, J=8,1Гц); 7,36 (1H, т, J=7,3Гц); 7,44 (2H, т, J=7,6Гц); 7,54 (1H, дд, J= 8,0 и 1,8Гц); 7,61(1H, д, J=8,7Гц); 7,65 (2H, д, J=7,3Гц); 7,76 (1H, д, J=1,8Гц); 7,83 (1H, дд, J=8,7 и 1,8Гц); 8,05 (1H, с); 12,01(1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1685см$^{-1}$

т.п. 150-151$^0$C

Пример 63-2

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метилбензо[b]фуран (0,18 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метилбензо[b]фурана (0,25г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,23 г), DBU (0,22 мл) и бензолсульфонамида (0,23 г)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.):2,43 (3H, с); 4,12 (2H,с); 7,22 (1H, д, J=8,1Гц); 7,37 (1H, т, J=7,4Гц); 7,45 (2H, т, J=7,6Гц); 7,53 (1H, д, J= 8,1Гц); 7,57-7,62 (3H, м); 7,63-7,69 (3H, м); 7,74-7,77 (2H, м); 7,95-8,00 (3H, м); 12,45(1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1703см$^{-1}$

т.п. 185-186$^0$C

Пример 63-3

Таким же образом, как в примере 1, (E)-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-((2-фенилэтинил)сульфонилкарбамоил)бензо[b]фуран (0,28 г) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метилбензо[b]фурана (0,25г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,23 г), DBU (0,22 мл) и (E)-(2-фенилэтинил)сульфонамида (0,27 г)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.):2,43 (3H, с); 4,12 (2H,с); 7,20 (1H, д, J=7,8Гц); 7,34-7,58 (10H, м); 7,64 (2H, д, J=7,4Гц); 7,69 (2H, ушс); 7,75 (1H, с); 8,04 (1H, с).

ИК (Нуйол): 1698см$^{-1}$

т.п. 218-219$^0$C

Пример 63-4

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-(4-винилбензолсульфонилкарбамоил) бензо[b]фуран (0,28 г) получают в виде белого порошка из 5-карбокси-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метилбензо[b]фурана (0,25г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,23 г), DBU (0,22 мл) и 4-винилбензолсульфонамида (0,27 г)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.):2,43 (3H, с); 4,12 (2H,с); 5,44 (1H, д, J=11,0Гц); 5,99 (1H, д, J=17,7Гц); 6,78 (1H, дд, J=17,7 и 11,0Гц); 7,22 (1H, д, J=8,2Гц); 7,37 (1H, т, J=7,2Гц); 7,44 (2H, т, J=7,7Гц); 7,54 (1H, дд, J=8,1 и 1,8Гц); 7,59(1H, д, J=8,7Гц); 7,64-7,69 (4H, м); 7,74-7,77 (2H, м);7,93 (2H, д, J=8,4Гц);8,00(1H, д, J=1,7Гц); 12,46 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1706см$^{-1}$

т.п. 176-178$^{o}$C

Пример 63-5

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-(((E)-1-пентен-1-сульфонил) карбамоил)бензо[b]фуран (0,28 г) получают в виде белого порошка из 5-карбокси-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метилбензо[b]фурана (0,22г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,16 г), DBU (0,15 мл) и 1-пентен-1-сульфонамида (0,27 г)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,84 (3H, т, J=7,4Гц); 1,37-1,45 (2H, м); 2,18-2,24 (2H, м); 2,45 (3H, с); 4,14 (2H,с); 6,75 (1H, д, J=15,2Гц); 6,82-6,89 (1H, м); 7,23(1H, д, J=8,0Гц); 7,37 (1H, т, J=7,4Гц); 7,44 (2H, т, J=7,6Гц);

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7,77 (1H, д, J=1,9Гц); 7,81 (1H, д, J=8,6Гц); 8,04 (1H,с); 12,07 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1688см$^{-1}$

т.п. 166-167$^{0}$C

Пример 64-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил) бензо[b]фуран (0,07 г) получают в виде белых кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-5-карбокси-2-метилбензо[b]фурана (0,21г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,19 г), DBU (0,18 мл) и 1-пентансульфонамида (0,18 г)

$^{1}$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 0,81 (3H, т, J=7,3Гц); 1,23-1,29 (2H, м); 1,31-1,38 (2H, м); 1,63-1,70 (2H, м); 2,42(3H, с); 3,49 (2H, т, J=7,8Гц); 4,07 (2H,с); 7,12 (1H, д, J=8,4Гц); 7,45(1H, дд, J=8,3 и 2,1Гц); 7,61 (1H, д, J=8,6Гц); 7,75 (1H, д, J=2,1Гц); 7,82 (1H, дд, J=8,6 и 1,9Гц); 7,99 (1H, д, J=1,7Гц); 11,95 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1688см$^{-1}$

т.п. 133-134,5$^{0}$C

Пример 64-2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-бензо[b]фуран (0,21 г) получают в виде белых кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-5-карбокси-2-метилбензо[b]фурана (0,21г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,19 г), DBU (0,18 мл) и бензолсульфонамида (0,18 г)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,39 (3H, с); 4,05 (2H, с); 7,09 (1H, д, J=8,3Гц); 7,45(1H, дд, J=8,3 и 2,0Гц); 7,58 (1H, д, J=8,7Гц); 7,62 (2H, т, J=7,7Гц); 7,68-7,72 (1H, м); 7,74(1H, д, J=2,1Гц); 7,75 (1H, дд, J=8,7 и 1,8Гц); 7,93 (1H, д, J=1,7Гц); 7,96-7,99 (2H, м); 12,45 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1703см$^{-1}$

т.п. 176-177$^0$C

Пример 64-3

Таким же образом, как в примере 1, (E)-3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-5-((2-фенилэтинил)сульфонилкарбамоил) бензо[b]фуран (0,13 г) получают в виде белых кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-5-карбокси-2-метилбензо[b]фурана (0,21г), N,N'-карбонилдиимидазола (0,19 г), DBU (0,18 мл) и (E)-(2-фенилэтенил)сульфонамида (0,21 г)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,40 (3H, с); 4,05 (2H, с); 7,09 (1H, д, J=8,3Гц); 7,42-7,47 (5H, м); 7,49 (1H, д, J=15,4Гц); 7,59 (1H, д, J=8,7Гц); 7,64 (1H, д, J=15,5Гц); 7,73(1H, д, J=2,1Гц); 7,74-7,77 (1H, м); 7,82 (1H, дд, J=8,7 и 1,9Гц); 7,99 (1H, д, J=1,8Гц); 12,20 (1H, ушс).

ИК (Нуйол): 1687см$^{-1}$

т.п. 214-215$^0$C

Пример 65-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил] -3H-имидазо[4,5-b]пиридин (84 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (100 мг) и (4-метилбензол) сульфонамида (76 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,42 (3H, с); 2,62 (3H, с); 5,55 (2H, с); 6,70 (1H, д, J=8Гц); 7,21 (1H, дд, J=8 и 1Гц); 7,35 (2H, д, J=8Гц); 7,52 (1H, д, J=1Гц); 8,01-8,12 (3H, м).

Масс (ESI): м/z 487 (M-1) т.п. 127-128$^0$C

Пример 65-2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-[(4-винилбензол)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (96 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (100 мг) и (4-винилбензол)-сульфонамида (82 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,60 (3H, с); 5,42 (1H, д, J=10Гц); 5,54 (2H, с); 5,89 (1H, д, J=16Гц); 6,65-6,80 (2H, м); 7,21 (1H, дд, J=8 и 1Гц); 7,50-7,59 (3H, м); 8,04-8,14 (4H, м).

Масс (ESI): м/z 499 (M-1) т.п. 194-195$^0$C

Пример 65-3

Таким же образом, как в примере 1, (E)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-[(2-фенилэтинил)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (96 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (100 мг) и (E)-(2-фенилэтен)-сульфонамида (82 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,61 (3H, с); 5,56 (2H, с); 6,62 (1H, д, J=8Гц); 7,10-7,21 (2H, м); 7,37-7,46 (2H, м); 7,50-7,58

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(2H, м); 7,82 (1H, д, J=15Гц); 8,11 (1H, д, J=8Гц); 8,19 (1H, д, J=8Гц); 10,0 (1H, с).

Масс (ESI): м/z 499 (M-1)  т.п. 192-194$^0$C

Пример 65-4

Таким же образом, как в примере 1, 5-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (150 мг) получают в виде белого порошка из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (165 мг) и 5-хлортиофен-2-сульфонамида (140 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,61 (3H, с); 5,55 (2H, с); 6,68 (1H, д, J=8Гц); 6,95(1H, д, J=4Гц); 7,20 (1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,52(1H, д, J=2Гц); 7,76(1H, д, J=4Гц); 8,11 (1H, д, J=8Гц); 8,15 (1H, д, J=8Гц); 10,0 (1H, ушс).

Масс (ESI): м/е 513 $(M-H)^-$  т.п. 206-207$^0$C

Пример 65-5

Таким же образом, как в примере 1, 5-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (152 мг) получают в виде белого порошка из 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (166 мг) и 5-бромтиофен-2-сульфонамида (176 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,64 (3H, с); 5,56 (2H, с); 6,68 (1H, д, J=8Гц); 7,10(1H, д, J=4Гц); 7,22 (1H, д, J=8Гц); 7,53(1H, с); 7,74(1H, д, J=4Гц); 8,11 (1H, д, J=8Гц); 8,16 (1H, д, J=8Гц); 10,5 (1H, ушс).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (ESI): м/е 557, 559 $(M-H)^-$ т.п. 168-169$^0$C

Пример 66-1

Таким же образом, как в примере 1, (E)-3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-5-[(2-фенилэтинил)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (77 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (100 мг) и (E)-(2-фенилэтен)сульфонамида (72 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,61 (3H, с); 5,56 (2H, с); 6,62 (1H, д, J=8Гц); 7,15(1H, д, J=15Гц); 7,33 (1H, дд, J=8 и 1Гц); 7,38-7,46(3H, м); 7,50-7,58(2H, м); 7,68 (1H, ушс); 7,81 (1H, д, J=15Гц); 8,11(1H, д, J=8Гц); 8,19 (1H, д, J=8Гц); 10,0 (1H, ушс).

Масс (ESI): м/z 545 (M-1) т.п. 204-205$^0$C

Пример 66-2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-5-[(4-винилбензол)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (96 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (100 мг) и (4-винилбензол)сульфонамида (72 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,61 (3H, с); 5,44 (1H, д, J=10Гц); 5,52 (2H, с); 5,89 (1H, д, J=16Гц); 6,61(1H, д, J=8Гц); 6,75 (1H, дд, J=16 и 10Гц); 7,38(1H, д, J=8Гц); 7,54(2H, д, J=8Гц); 7,69 (1H, ушс); 8,03- 8,15(4H, м).

Масс (ESI): м/z 545 (M-1) т.п. 208-210$^0$C

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Пример 67-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-[(4-винилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (70 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (100 мг) и (4-винилбензол)сульфонамида (73 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,67 (3Н, с); 5,42 (1Н, д, J=10Гц); 5,61 (2Н, с); 5,85 (1Н, д, J=16Гц); 6,70(1Н, дд, J=16 и 10Гц); 6,89 (1Н, д, J=8Гц); 7,38-7,52(6Н, м); 7,59 (2Н, д, J=8Гц); 7,73 (1Н, ушс); 8,01- 8,12(4Н, м).

Масс (ESI): м/z 541 (М-1) т.п. 178-179$^0$С

Пример 67-2

Таким же образом, как в примере 1, (Е)-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-[(2-фенилэтинил)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (78 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (100 мг) и (Е)-(2-фенилэтен)сульфонамида (73 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,66 (3Н, с); 5,61 (2Н, с); 6,80 (1Н, д, J=8Гц); 7,12(1Н, д, J=15Гц); 7,34-7,60(11Н, м); 7,71 (1Н, д, J=2Гц); 7,79(1Н, д, J=15Гц); 8,11(1Н, д, J=8Гц); 8,19 (1Н, д, J=8Гц); 10,6(1Н, ушс).

Масс (ESI): м/z 541 (М-1) т.п. 216-218$^0$С

Пример 67-3

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-5-[(5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (78 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (100 мг) и 5-хлортиофен-2-сульфонамида (79 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,69 (3Н, с); 5,60 (2Н, с); 6,84-6,91 (2Н, м); 7,34-7,50(4Н, м); 7,52-7,60(2Н, м); 7,67-7,74 (2Н, м); 8,09(1Н, д, J=8Гц); 8,13(1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): m/z 555 (M-1) т.п. 210-212$^0$C

Пример 67-4

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (221 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (136 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,39 (3Н, с); 2,67 (3Н, с); 5,62 (2Н, с); 6,87(1Н, д, J=8Гц); 7,27 (2Н, д, J=8Гц); 7,36-7,50 (4Н, м); 7,58(2Н, д, J=8Гц); 7,72 (1Н, д, J=2Гц); 7,99 (2Н, д, J=8Гц); 8,05(1Н, д, J=8Гц); 8,10(1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): m/z 529 (M-1) т.п. 171-173$^0$C

Пример 67-5

Таким же образом, как в примере 1, 5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (198 мг) получают в виде бесцветных

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

кристаллов из 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 5-бромтиофен-2-сульфонамида (192 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,68 (3Н, с); 5,61 (2Н, с); 6,87(1Н, д, J=8Гц); 7,03 (1Н, д, J=5Гц); 7,36-7,50 (4Н, м); 7,57(2Н, д, J=8Гц); 7,65 (1Н, д, J=5Гц); 7,72 (1Н, с); 8,09(1Н, д, J=8Гц); 8,15(1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 601 (М-1) т.п. 205-207$^0$С

Пример 67-6

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-5-[(4-этилбензол)сульфонилкарбамоил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (213 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (4-этилбензол)сульфонамида (147 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 1,22(3Н, т, J=8Гц); 2,63-2,75 (5Н, м); 5,62 (2Н, с); 6,88(1Н, д, J=8Гц); 7,29 (2Н, д, J=8Гц); 7,36-7,50 (4Н, м); 7,60(2Н, д, J=8Гц); 7,73 (1Н, д, J=2Гц); 8,01(2Н, д, J=8Гц); 8,07(1Н, д, J=8Гц); 8,11(1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 529 (М-1) т.п. 205-206$^0$С

Пример 68

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (53 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (58 мг) и бензолсульфонамида (36 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,66(3Н, с); 5,59 (2Н, с); 6,85(1Н, д, J=8Гц); 7,10 (1Н, т, J=4Гц); 7,32-7,39 (2Н, м); 7,44-7,52 (3Н, м); 7,59 (2Н, д, J=8Гц); 7,72 (1Н, ушс); 8,05-8,14 (4Н, м).

Масс (ESI): m/z 521 (M-1) т.п. 225-226$^0$C

Пример 69

Таким образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (27 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (30 мг) и бензолсульфонамида (17 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,66(3Н, с); 5,59 (2Н, с); 6,82(1Н, д, J=8Гц); 6,91 (1Н, т, J=4Гц); 7,12 (1Н, д, J=4Гц); 7,38(1Н, д, J=8Гц); 7,46-7,54 (2Н, м); 7,59-7,65 (2Н, м); 8,04-8,19 (4Н, м).

Масс (ESI): m/z 555 (M-1) т.п. 215-217$^0$C

Пример 70-1

Таким образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-этилбензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (42 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-этилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (42 мг) и 1-пентансульфонамида (29 мг)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 0,89 (3H, т, J=8Гц); 1,22(3H, д, J=8Гц); 1,28-1,50 (4H, м); 1,81-1,95 (2H, м); 2,58-2,68 (5H, м); 3,51-3,59 (2H, м); 5,55 (2H, с); 6,65(1H, д, J=8Гц); 7,02 (1H, ушд, J=8Гц); 7,31 (1H, ушс); 8,12(1H, д, J=8Гц); 8,20(1H, д, J=8Гц); 9,81 (1H, ушс).

Масс (ESI): м/z 461 (M-1) т.п. 138-139$^0$C

Пример 70-2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-этилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (30 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-этилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (42 мг) и бензолсульфонамида (30 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,24(3H, т, J=8Гц); 2,59-2,70 (5H, м); 5,55 (2H, с); 6,68(1H, д, J=8Гц); 7,04 (1H, ушд, J=8Гц); 7,33 (1H, ушс); 7,51-7,68 (3H, м); 8,05(1H, д, J=8Гц); 8,10(1H, д, J=8Гц); 8,19(2H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 467 (M-1) т.п. 167-168$^0$C

Пример 70-3

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-этилбензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (33 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-этилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (42 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (33 мг)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,24(3H, т, J=8Гц); 2,41 (3H, с); 2,60-2,70 (5H, м); 5,56 (2H, с); 6,65 (1H, д, J=8Гц); 7,04 (1H, ушд, J=8Гц); 7,30-7,37 (3H, м); 8,01-8,10 (4H, м).

Масс (ESI): м/z 481 (M-1) т.п. 190-191$^0$C

Пример 70-4

Таким же образом, как в примере 1, (E)-3-(2-хлор-4-этилбензил)-2-метил-5-[(2-фенилэтинил)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (33 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-этилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (42 мг) и (E)-(2-фенилэтен)сульфонамида (35 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,23(3H, т, J=8Гц); 2,57-2,68 (5H, м); 5,55 (2H, с); 6,61 (1H, д, J=8Гц); 7,02 (1H, ушд, J=8Гц); 7,15 (1H, д, J=15Гц); 7,31 (1H, ушс); 7,36-7,46 (3H, м); 7,55 (2H, д, J=8Гц); 7,81 (1H, д, J=15Гц); 8,09(1H, д, J=8Гц); 8,18(1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 493 (M-1) т.п. 184-185$^0$C

Пример 71

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-винилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (46 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-винилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (125 мг) и бензолсульфонамида (69 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,62(3H, с); 5,37 (1H, д, J=10Гц); 5,57 (2H, с); 5,80 (1H, д, J=16Гц); 6,68 (1H, дд, J=16 и



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

10Гц); 6,86 (1H, д, J=8Гц); 7,23-7,30 (1H, перекрытый $H_2O$); 7,49-7,69 (4H, м); 8,05 (1H, д, J=8Гц); 8,10 (1H, д, J=8Гц); 8,17(2H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 465 (M-1) т.п. 174-175$^0$C

Пример 72

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-метилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (50 мг) получают в виде белого порошка из 3-(2-хлор-4-метилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (60 мг) и бензолсульфонамида (49 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,35(3H, с);2,61 (3H, с); 5,54 (2H, с); 6,66 (1H, д, J=8Гц); 7,02 (1H, д); 7,31 (1H, с); 7,48-7,69 (3H, м); 8,00-8,10 (2H, м); 8,12-8,21 (2H, м); 10,05(1H, ушс).

Масс (ESI): м/е 453 $(M-H)^-$ т.п. 213-215$^0$C

Пример 73

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(н-пентил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (81 мг) получают в виде белого порошка из 3-(2-хлор-4-(н-пентил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (110 мг) и бензолсульфонамида (70 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 0,88 (3H, т, J=7Гц); 1,24-1,38 (4H, м); 1,50-1,68 (2H, м); 2,52-2,64(2H, м);2,62 (3H, с); 5,56 (2H, с); 6,64 (1H, д, J=8Гц); 7,02 (1H, д, J=8Гц); 7,31



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(1H, с); 7,48-7,68 (3H, м); 8,01-8,12 (2H, м); 8,14-8,22 (2H, м); 10,05(1H, ушс).

Масс (ESI): м/е 509 $(M-H)^-$ т.п. 174-175$^0$C

Пример 74

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-изобутилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (99 мг) получают в виде белого порошка из 3-(2-хлор-4-изобутилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (102 мг) и бензолсульфонамида (70 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,90 (6H, д, J=7Гц); 1,76-1,95 (1H, м); 2,46 (2H, д, J=7Гц); 2,61(3H, с); 5,56 (2H, с); 6,63 (1H, д, J=8Гц); 6,98 (1H, д, J=8Гц); 7,29 (1H, с); 7,49-7,68 (3H, м); 8,01-8,12 (2H, м); 8,14-8,22 (2H, м); 10,05(1H, ушс).

Масс (ESI): м/е 495 $(M-H)^-$ т.п. 183-184$^0$C

Пример 75

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(циклогексилметил) бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (120 мг) получают в виде белого порошка из 3-(2-хлор-4-(циклогексил-метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (141 мг) и бензолсульфонамида (88 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,82-1,76 (11H, м); 2,46 (2H, д, J=7Гц); 2,61(3H, с); 5,56 (2H, с); 6,61 (1H, д, J=8Гц);

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

6,97 (1H, д, J=8Гц); 7,28 (1H, с); 7,49-7,69 (3H, м); 8,01-8,12 (2H, м); 8,14-8,21 (2H, м); 10,05(1H, ушс).

Масс (ESI): м/е 535 $(M-H)^-$ т.п. 170-171$^0$C

Пример 76

Таким же образом, как в примере 1, (E)-5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(2-фенилэтинил) бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (128 мг) получают в виде белого порошка из (E)-3-(2-хлор-4-(2-фенилэтинил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (140 мг) и бензолсульфонамида (85 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,66 (3H, с); 5,58 (2H, с); 6,83 (1H, д, J=8Гц); 7,03 (1H, д, J=16Гц); 7,16 (1H, д, J=16Гц); 7,27-7,66 (10H, м); 8,01-8,11 (2H, м); 8,11-8,30 (2H, м); 10,05(1H, ушс).

Масс (ESI): м/е 541 $(M-H)^-$ т.п. 262-263$^0$C

Пример 77

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (8 мг) получают в виде белого порошка из 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (98 мг) и бензолсульфонамида (57 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,63(3H, с); 5,08 (2H, с); 5,52 (2H, с); 6,79 (1H, д, J=8Гц); 6,88 (1H, дд, J=8 и 2Гц); 7,126 (1H, д, J=2Гц); 7,30-7,45 (5H, м); 7,48-7,66 (3H, м); 8,00-8,10 (2H, м); 8,12-8,22(2H, м); 10,05 (1H, ушс).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (ESI): м/е 545 $(M-H)^-$ т.п. 190-191°C

Пример 78

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-метоксибензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (51 мг) получают в виде белого порошка из 3-(2-хлор-4-метоксибензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (65 мг) и бензолсульфонамида (50 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,63(3Н, с); 3,81 (3Н, с); 5,51 (2Н, с); 6,80 (2Н, с); 7,02 (1Н, с); 7,49-7,68 (3Н, м); 7,99-8,10 (2Н, м); 8,12-8,22 (2Н, м); 10,50 (1Н, ушс).

Масс (ESI): м/е 469 $(M-H)^-$ т.п. 151-152°C

Пример 79

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-изопропоксибензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (53 мг) получают в виде белого порошка из 3-(2-хлор-4-изопропоксибензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (61 мг) и бензолсульфонамида (45 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 1,33 (6Н, д, J=7Гц); 2,63(3Н, с); 4,53 (1Н, септ, J=7Гц); 5,50 (2Н, с); 6,75 (2Н, с); 7,00 (1Н, с); 7,48-7,70 (3Н, м); 8,03 (1Н, д, J=8Гц);8,07(1Н, д, J=8Гц); 8,16 (2Н, д, J=8Гц); 10,20 (1Н, ушс).

Масс (ESI): м/е 497 $(M-H)^-$ т.п. 177-179°C

Пример 80

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(4-(н-бутокси)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (88 мг) получают в виде белого порошка из 3-(4-(н-бутокси)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (75 мг) и бензолсульфонамида (51 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,98 (3Н, т, J=7Гц); 1,39-1,57(2Н, м); 1,69-1,82(2Н, м); 2,63(3Н, с); 3,97 (2Н, т, J=7Гц); 5,51 (2Н, с); 6,78 (2Н, с); 7,02 (1Н, с); 7,49-7,68 (3Н, м); 7,99-8,10 (2Н, м);8,13-8,20(2Н, м); 10,05 (1Н, ушс).

Масс (ESI): м/е 511 $(M-H)^-$ т.п. 181-182$^0$С

Пример 81

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (46 мг) получают в виде белого порошка из 3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (45 мг) и бензолсульфонамида (30 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,95-1,90 (11Н, м); 2,62 (3Н, с); 3,74 (2Н, д, J=7Гц); 5,51 (2Н, с); 6,78 (2Н, с); 7,01 (1Н, с); 7,48-7,68 (3Н, м); 7,99-8,09 (2Н, м); 8,12-8,21(2Н, м); 10,05 (1Н, ушс).

Масс (ESI): м/е 551 $(M-H)^-$ т.п. 122-125$^0$С

Пример 82

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-((2-(N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (54 мг) получают в виде белого порошка из 3-(2-хлор-4-((2-(N-метил-N-(2-пиридинил)амино)этил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (103 мг) и бензолсульфонамида (56 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,62 (3Н, с); 3,12 (3Н, с); 3,98(2Н, т, J=5Гц); 4,19 (2Н, т, J=5Гц); 5,51 (2Н, с); 6,51(1Н, д, J=8Гц); 6,57(1Н, дд, J=8 и 5Гц); 6,78 (2Н, с); 7,10 (1Н, с); 7,38-7,67 (4Н, м); 7,99-8,10 (2Н, м); 8,12-8,21(3Н, м); 10,05 (1Н, ушс).

Масс (ESI): м/е 591 $(M+H)^+$ т.п. 104-105$^0$С

Пример 83

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (53 мг) получают в виде белого порошка из 3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (131 мг) и бензолсульфонамида (92 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,49 (3Н, с); 2,62 (3Н, с); 5,52(2Н, с); 6,74 (1Н, д, J=8Гц); 7,10 (1Н, д, J=8Гц); 7,33(1Н, с); 7,48-7,68 (3Н, м); 8,00-8,10(2Н, м); 8,12-8,20 (2Н, м); 10,05 (1Н, ушс).

Масс (ESI): м/е 485 $(M-H)^-$ т.п. 165-166$^0$С

Пример 84



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(метилсульфинил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (90 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из 3-(2-хлор-4-(метилсульфинил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (99 мг) и бензолсульфонамида (64 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,63 (3Н, с); 2,78 (3Н, с); 5,63(2Н, с); 6,82 (1Н, д, J=8Гц); 7,43 (1Н, д, J=8Гц); 7,50-7,71 (3Н, м); 7,88 (1Н, с); 8,05-8,15(2Н, м); 8,15-8,22 (2Н, м); 10,05 (1Н, ушс).

Масс (ESI): м/е 501 $(M-H)^-$ т.п. 230-231$^0$С

Пример 85

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(метансульфонил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (118 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(метансульфонил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (100мг) и бензолсульфонамида (62 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,48 (3Н, с); 3,29 (3Н, с); 5,93(2Н, с); 6,93 (1Н, д, J=8Гц); 7,63 (2Н, т, J=8Гц); 7,70-7,80 (2Н, м); 7,90 (1Н, д, J=8Гц); 8,03(2Н, д, J=8Гц); 8,13-8,18 (2Н, м).

Масс (ESI): м/z 517 $(M-H)^-$

Пример 86

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(4-(бензиламино)-2-хлорбензил)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (55 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(4-(бензиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (70мг) и бензолсульфонамида (41 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,45 (3Н, с); 4,23 (2Н, д, J=6Гц); 5,62(2Н, с); 6,49 (1Н, дд, J=2 и 8Гц); 6,61-6,68 (3Н, м ); 7,20-7,32 (5Н, м); 7,65 (2Н, т, J=8Гц); 7,72 (1Н, т, J=7Гц); 7,87(1Н, дд, J=1 и 8 Гц); 8,03 (2Н, д, J=8Гц); 8,07 (1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 544 $(M-H)^-$

Пример 87

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(4-н-бутиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (50 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(4-(н-бутиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (45 мг) и бензолсульфонамида (29 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 0,89 (3Н, т, J=8Гц); 1,30-1,421 (2Н, м); 1,43-1,55 (2Н, м); 2,47 (3Н, с); 2,93 (2Н,кв, J=7Гц); 5,63(2Н, с); 5,97 (1Н, т, J=7Гц);6,45(1Н, д, J=8Гц); 6,63 (1Н, д, J=7Гц); 6,67 (1Н, д, J=8Гц); 7,65 (2Н, т, J=7Гц); 7,73 (1Н, т, J=7Гц); 7,87(1Н, дд, J=1 и 8 Гц); 8,02 (2Н, д, J=8Гц); 8,08 (1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 510 $(M-H)^-$

Пример 88

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(N,N-диметиламино)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (60 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(N,N-диметиламино)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (55 мг) и бензолсульфонамида (38 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,48 (3Н, с); 2,89 (6Н, с); 5,68(2Н, с); 6,60 (1Н, дд, J=2 и 8Гц); 6,74(1Н, д, J=8Гц); 6,77 (1Н, д, J=2Гц); 7,64 (2Н, т, J=8Гц); 7,73 (1Н, т, J=8Гц); 7,86 (1Н, д, J=8Гц); 8,03(2Н, д, J=8 Гц); 8,08 (1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 482 $(M-H)^-$

Пример 89

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-(ацетамидо)-2-хлорбензил)-5-(бензолсульфонилкарбамоил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (92 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(4-(ацетиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (98 мг) и бензолсульфонамида (64 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,02 (3Н, с); 2,44 (3Н, с); 5,73(2Н, с); 6,73 (1Н, д, J=8Гц); 7,27(1Н, д, J=8Гц); 7,60 (2Н, т, J=7Гц); 7,70 (1Н, т, J=7Гц); 7,86 (1Н, д, J=8Гц); 7,97-8,00 (3Н, м); 8,10(1Н, д, J=8 Гц)

Масс (ESI): м/z 496 $(M-H)^-$

Пример 90

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(метансульфониламино)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (61 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(метансульфониламино)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (69 мг) и бензолсульфонамида (41 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,47 (3Н, с); 3,04 (3Н, с); 5,77(2Н, с); 6,78 (1Н, д, J=8Гц); 7,10(1Н, д, J=8Гц); 7,36 (1Н, с); 7,62 (2Н, т, J=7Гц); 7,71 (1Н, т, J=7Гц); 7,87 (1Н, д, J=8Гц); 8,02 (2Н, д, J=8Гц); 8,11(1Н, д, J=8 Гц)

Масс (ESI): м/z 532 $(M-H)^-$

Пример 91

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-нитробензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (284мг) получают в виде бледно-коричневых кристаллов из 3-(2-хлор-4-нитробензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (240 мг) и бензолсульфонамида (163 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,47 (3Н, с); 5,93 (2Н, с); 6,93(1Н, д, J=8Гц); 7,63 (2Н, т, J=7Гц); 7,72(1Н, т, J=7Гц); 7,90 (1Н, д, J=8Гц); 8,08 (1Н, дд, J=2 и 8 Гц); 8,15 (1Н, д, J=8Гц); 8,43 (1Н, с).

Масс (ESI): м/z 484 $(M-H)^-$

Пример 92

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-формилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (115 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-формилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (199 мг) и бензолсульфонамида (142 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,48 (3Н, с); 5,92 (2Н, с); 6,91(1Н, д, J=8Гц); 7,60-7,69 (2Н, м); 7,71(1Н, т, J=8Гц); 7,79 (1Н, д, J=8Гц); 7,90 (1Н, д, J=8 Гц); 8,02 (2Н, д, J=8Гц); 8,10-8,19(2Н, м); 9,99 (1Н, с); 12,25 (1Н, ушс).

Масс (ESI): м/z 467 $(M-H)^-$ т.п. 253-255$^0$С

Пример 93

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-[2-хлор-4-[(2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (46 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-[2-хлор-4-[тиазолидин-2,4-дион-5-илиден)метил]бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (59 мг) и бензолсульфонамида (32 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,48 (3Н, с); 5,89 (2Н, с); 6,85(1Н, д, J=8Гц); 7,45 (1Н, ушд, J=8Гц); 7,60-7,75 (3Н, м); 7,79 (1Н, с); 7,86 (1Н, с); 7,90 (1Н, д, J=8 Гц); 8,00-8,05 (2Н, м); 8,15(1Н, д, J=8 Гц).

Масс (ESI): м/z 566 (М-1) т.п. 271-274$^0$С

Пример 94

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-фторбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (67 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-фторбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (65 мг) и бензолсульфонамида (48 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,47 (3Н, с); 5,81 (2Н, с); 6,85(1Н, дт, J=1 и 8Гц); 7,15 (1Н, дт, J=2 и 8Гц); 7,58-7,67 (3Н, м); 7,73 (1Н, т, J=8Гц); 7,89 (1Н, д, J=8 Гц); 8,03(2Н, д, J=8 Гц); 8,13(1Н, д, J=8 Гц).

Масс (ESI): м/z 457 $(M-H)^-$

Пример 95

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-2-метил-3-(2,4,6-трихлорбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (82 мг) получают в виде белых кристаллов из 2-метил-3-(2,4,6-трихлорбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (70 мг) и бензолсульфонамида (45 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,68 (3Н, с); 5,85(2Н, с); 7,67(2Н, т, J=8Гц); 7,73-7,81 (3Н, м); 7,84 (1Н, д, J=8Гц); 8,04(2Н, д, J=8 Гц); 8,10(1Н, д, J=8 Гц).

Масс (ESI): м/z 507 $(M-H)^-$

Пример 96

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-2-метил-3-(2,3,4-трихлорбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (141 мг) получают в виде белых



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

кристаллов из 2-метил-3-(2,3,4-трихлорбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (140 мг) и бензолсульфонамида (89 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,46 (3Н, с); 5,82(2Н, с); 6,62(1Н, д, J=8Гц); 7,53(1Н, д, J=8Гц); 7,61 (1Н, т, J=8Гц); 7,70 (1Н, т, J=8Гц); 7,88(1Н, д, J=8Гц); 8,01(2Н, д, J=8 Гц); 8,13(1Н, д, J=8 Гц).

Масс (ESI): м/z 507 $(M-H)^-$

Пример 97

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлор-5-фторбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (108 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2,4-дихлор-5-фторбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (100 мг) и бензолсульфонамида (67 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,50 (3Н, с); 5,80(2Н, с); 6,97(1Н, д, J=9Гц); 7,65(2Н, т, J=8Гц); 7,73 (1Н, т, J=8Гц); 7,88 (1Н, д, J=8Гц); 7,98(1Н, д, J=8Гц); 8,03(2Н, д, J=8 Гц); 8,13(1Н, д, J=8 Гц).

Масс (ESI): м/z 491 $(M-H)^-$

Пример 98

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-йодбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (58 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-йодбензил)-2-метил-3Н-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (70 мг) и бензолсульфонамида (39 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,47 (3H, с); 5,78(2H, с); 6,50(1H, д, J=8Гц); 7,60-7,67(3H, м); 7,72 (1H, т, J=7Гц); 7,88 (1H, д, J=8Гц); 7,98(1H, с); 8,03(2H, д, J=8 Гц); 8,13(2H, д, J=8 Гц).

Масс (ESI): m/z 565 $(M-H)^-$

Пример 99

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-((2,5-дихлортиофен-3-ил)метил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (57 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-((2,5-дихлортиофен-3-ил)метил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (55 мг) и бензолсульфонамида (38 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,57 (3H, с); 5,63(2H, с); 6,95(1H, с); 7,65(2H, т, J=7Гц); 7,73 (1H, т, J=7Гц); 7,88 (1H, д, J=8Гц); 8,05(2H, д, J=8 Гц); 8,10(1H, д, J=8 Гц).

Масс (ESI): m/z 479 $(M-H)^-$

Пример 100

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4,5-(метилендиокси)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (43 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4,5-(метилендиокси)-бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (80 мг) и бензолсульфонамида (55 мг)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,49 (3H, с); 5,72(2H, с); 6,03(2H, с); 6,42(1H, с); 7,20 (1H, с); 7,63 (2H, т, J=7Гц); 7,72 (1H, т, J=7Гц); 7,87 (1H, д, J=8Гц); 8,03(2H, д, J=8 Гц); 8,10(1H, д, J=8 Гц).

Масс (ESI): м/z 483 $(M-H)^-$

Пример 101

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-((2-хлорхинолин-3-ил)метил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (20 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-((2-хлорхинолин-3-ил)метил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (80 мг) и бензолсульфонамида (54 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,53 (3H, с); 5,92(2H, с); 7,56-7,72(4H, м); 7,78-8,00(8H, м); 8,15(1H, д, J=8 Гц).

Масс (ESI): м/z 490 $(M-H)^-$

Пример 102-1

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-трифторметил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (90 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(трифторметил)-бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (90 мг) и бензолсульфонамида (57 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,48 (3H, с); 5,92(2H, с); 6,90(1H, д, J=8 Гц); 7,61-7,67 (3H, м); 7,90(1H, д, J=8 Гц);8,01-8,03(3H, м); 8,17(1H, д, J=8 Гц).

Масс (ESI): м/z 507 $(M-H)^-$

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Пример 102-2

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-трифторметил)бензил]-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил) - 3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (143 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг) и 1-пентансульфонамида (98 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,88 (3Н, т, J=8Гц); 1,27-1,52 (4Н, м); 1,81-1,95 (2Н, м); 2,62(3Н, с); 3,51-3,59 (2Н, м); 5,63(2Н, с); 6,75(1Н, д, J=8 Гц); 7,45 (1Н, ушд, J=8Гц); 7,79(1Н, ушс); 8,16(1Н, д, J=8 Гц); 8,24 (1Н, д, J=8 Гц); 9,75(1Н, ушс).

Масс (ESI): m/z 501 (M-1) т.п. 154-155$^0$C

Пример 102-3

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-трифторметил)бензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]- 3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (176 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг) и 4-(метилбензол)сульфонамида (111 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,41(3Н, с); 2,61 (3Н, с); 5,62(2Н, с); 6,77(1Н, д, J=8 Гц); 7,32 (2Н, д, J=8Гц); 7,47(1Н, ушд, J=8Гц); 7,80 (1Н, ушс); 8,02(2Н, д, J=8 Гц); 8,09 (1Н, д, J=8 Гц); 8,12(1Н, д, J=8 Гц).

Масс (ESI): m/z 521 (M-1) т.п. 174-175$^0$C

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Пример 103

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (67 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (65 мг) и бензолсульфонамида (42 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,45(3Н, с); 6,06 (2Н, с); 6,80(1Н, д, J=8 Гц); 7,60-7,80 (5Н, м); 7,89-7,94 (2Н, м); 7,99-8,03 (3Н, м); 8,17(1Н, д, J=8 Гц);8,33 (1Н, д, J=8 Гц).

Масс (ESI): м/z 533 $(M-H)^-$

Пример 104-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-5-(пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (184 мг) получают в виде белого порошка из 3-(1-бром-нафтален-2-илметил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (328 мг) и пентансульфонамида (183 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,84 (3Н, т, J=7Гц); 1,20-1,43 (4Н, м); 1,73-1,88 (2Н, м); 2,63(3Н, с); 2,74 (3Н, с); 3,43-3,55 (2Н, м); 5,79(2Н, с); 6,78(1Н, д, J=8 Гц); 7,52-7,86 (4Н, м); 8,02 (1Н, с); 8,38(1Н, д, J=8 Гц); 9,85 (1Н, ушс).

Масс (ESI): м/е 541, 543 $(M-H)^-$ т.п. 210-211°С

Пример 104-2

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(1-бромнафтален-2-илметил)-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (278 мг) получают в виде белого порошка из 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (328 мг) и бензолсульфонамида (191 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,63(3Н, с); 2,67 (3Н, с); 5,80 (2Н, м); 6,79 (1Н, д, J=8 Гц); 7,41-7,88 (7Н, м); 7,90 (1Н, с); 8,02-8,12 (2Н, м); 8,41 (1Н, д, J=8 Гц); 10,05 (1Н, ушс).

Масс (ESI): м/е 547, 549 $(M-H)^-$ т.п. 229-230$^0$С

Пример 104-3

Таким же образом, как в примере 1, (Е)-3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-5-((2-фенилэтинил)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (268 мг) получают в виде белого порошка из 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (337 мг) и (Е)-(2-фенилэтинил)сульфонамида (228 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,62(3Н, с); 2,73 (3Н, с); 5,80 (2Н, м); 6,73 (1Н, д, J=8 Гц); 7,09 (1Н, д, J=16Гц); 7,32-7,72 (8Н, м); 7,77 (1Н, д, J=16Гц); 7,80-7,87 (1Н, м); 7,99 (1Н, с); 8,39 (1Н, д, J=8 Гц); 10,07 (1Н, ушс).

Масс (ESI): м/е 573, 575$(M-H)^-$ т.п. 262-263$^0$С

Пример 104-4

Таким же образом, как в примере 1, 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (190 мг) получают в виде белого порошка из 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-3Н-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (248 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (156 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,38(3H, с); 2,62 (3H, с); 2,68 (3H, с); 5,81 (2H, с); 6,79 (1H, д, J=8 Гц); 7,26 (2H, д, J=8Гц); 7,53-7,88 (4H, м); 7,90 (1H, с); 7,96 (2H, д, J=8 Гц); 8,32 (1H, д, J=8 Гц); 10,05 (1H, ушс).

Масс (ESI): м/е 561, 563$(M-H)^-$ т.п. 227-228$^0$C

Пример 104-5

Таким же образом, как в примере 1, 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-5-((4-винилбензол)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (186 мг) получают в виде белого порошка из 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (250 мг) и (4-винилбензол)сульфонамида (165 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,62(3H, с); 2,68 (3H, с); 5,42 (1H, д, J=10Гц); 5,80 (2H, с); 5,85 (1H, д, J=17Гц); 6,71(1H, дд, J=17 и 10 Гц); 6,78 (1H, д, J=8Гц); 7,46 (2H, д, J=8Гц); 7,53-7,88 (4H, м); 7,90 (1H, с); 8,02 (2H, д, J=8 Гц); 8,41 (1H, д, J=8 Гц); 10,05 (1H, ушс).

Масс (ESI): м/е 573, 575$(M-H)^-$ т.п. 234-236$^0$C

Пример 104-6

Таким же образом, как в примере 1, 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-5-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (207 мг) получают в виде белого порошка из 3-(1-бромнафтален-2-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

илметил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (249 мг) и 5-хлортиофен-2-сульфонамида (180 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,63(3Н, с); 2,70 (3Н, с); 5,80 (2Н, с); 6,79 (1Н, д, J=8Гц); 6,89 (1Н, д, J=4Гц); 7,53-7,88 (5Н, м); 7,95(1Н, с); 8,40 (1Н, д, J=8Гц); 10,05 (1Н, ушс).

Масс (ESI): м/е 587, 589 $(M-H)^-$ т.п. 213-214$^0$С

Пример 105

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-5-(пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (159 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг) и пентансульфонамида (92 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,89 (3Н, т, J=8Гц ); 1,28-1,50 (4Н, м); 1,80-1,93 (2Н, м); 2,60(3Н, с); 2,73 (3Н, с); 3,50-3,59 (2Н, м); 5,50 (2Н, с); 6,53 (1Н, д, J=8Гц); 7,31 (1Н, ушд, J=8Гц); 7,66 (1Н, ушс); 8,02(1Н, с); 9,80 (1Н, ушс).

Масс (ESI): м/z 527 (М-1) т.п. 148-149$^0$С

Пример 106-1

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (161 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

карбоновой кислоты (160 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (104 мг).

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,41(3H, с); 2,59(3H, с); 2,68 (3H, с); 5,50 (2H, с); 6,59 (1H, д, J=8Гц); 7,30-7,38 (3H, м); 7,68 (1H, д, J=2Гц); 7,90(1H, ушс); 8,04 (2H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 547 (M-1) т.п. 206-208$^0$C

Пример 106-2

Таким же образом, как в примере 1, (E)-3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-5-[(2-фенилэтинил) сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (162 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг) и (E)-(2-фенилэтен)сульфонамида (111 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,60(3H, с); 2,72(3H, с); 5,50 (2H, с); 6,51 (1H, д, J=8Гц); 7,15 (1H, д, J=15Гц); 7,31(1H, ушд, J=8Гц); 7,39-7,47 (3H, м); 7,50-7,59 (2H, м); 7,67 (1H, ушс); 7,81 (1H, д, J=15Гц); 8,00 (1H, с); 10,01(1H, ушс).

Масс (ESI): м/z 559 (M-1) т.п. 225-227$^0$C

Пример 106-3

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-бром-2-хлорбензил)-5-[(5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (191 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 5-хлортиофен-2-сульфонамида (150 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,61(3Н, с); 2,70(3Н, с); 5,50 (2Н, с); 6,56 (1Н, д, J=8Гц); 6,95 (1Н, д, J=4Гц); 7,32(1Н, дд, J=8 и 1Гц); 7,67 (1Н, ушс); 7,76 (1Н, д, J=4Гц); 7,96(1Н, с).

Масс (ESI): м/z 573 (М-1) т.п. 214-215$^0$С

Пример 106-4

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-5-[(4-винилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов (208) мг) из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (4-винилбензол)сульфонамида (139 мг)

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,60(3Н, с); 2,68(3Н, с); 5,43 (1Н, д, J=10Гц); 5,50 (2Н, с); 5,88(1Н, д, J=16Гц); 6,57 (1Н, д, J=8Гц); 6,73 (1Н, дд, J=16 и 10Гц); 7,34 (1Н, дд, J=8 и 2Гц);7,55(2Н, д, J=8Гц); 7,68 (1Н, д, J=2Гц); 7,90 (1Н, с); 8,10 (2Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 559 (М-1) т.п. 204-205$^0$С

Пример 106-5

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-бром-2-хлорбензил)-5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (238 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 5-бромтиофен-2-сульфонамида (184 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,46(3Н, с); 2,62(3Н, с); 5,74 (2Н, с); 6,60 (1Н, д, J=8Гц); 7,39(1Н, д, J=5Гц); 7,46 (1Н, дд, J=8 и 2 Гц); 7,70 (1Н, д, J=5Гц);7,83(1Н, с); 7,87 (1Н, д, J=2ц).

т.п. 210-211$^0$С

Пример 107-1

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-нитробензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (81 мг) получают в виде бледно-коричневого порошка из 3-(2-хлор-4-нитробензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (135 мг) и бензолсульфонамида (88 мг)

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,46(3Н, с); 2,58(3Н, с); 5,89 (2Н, с); 6,88 (1Н, д, J=8Гц); 7,55-7,76(4Н, м); 7,98 (1Н, д, J=8Гц); 8,07 (1Н, д, J=8 Гц); 8,23(1Н, с); 8,43 (1Н, с).

Масс (ESI): м/е 498 $(M-H)^-$

Пример 107-2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-нитробензил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол) сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (151 мг) получают в виде желтого порошка из 3-(2-хлор-4-нитробензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (88 мг)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,37(3H, с); 2,46(3H, с); 2,58 (3H, с); 5,89 (2H, с); 6,88 (1H, д, J=8Гц); 7,40(2H, д, J=8Гц);7,73(1H, с); 7,88 (2H, д, J=8Гц); 8,08 (1H, дд, J=8 и 2Гц); 8,43(1H, д, J=2Гц).

Масс (ESI): м/е 512 $(M-H)^-$

Пример 107-3

Таким же образом, как в примере 1, (E)-3-(2-хлор-4-нитробензил)-2,7-диметил-5-((2-фенилэтинил) сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (183 мг) получают в виде желтого порошка из 3-(2-хлор-4-нитробензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг) и (E)-(2-фенилэтен)сульфонамида (137 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,46(3H, с); 2,62(3H, с); 5,90 (2H, с); 6,84 (1H, д, J=8Гц); 7,38-7,47 (3H, м); 7,49 (1H, д, J=15Гц); 7,65(1H, д, J=15Гц); 7,70-7,80 (2H, м); 7,84 (1H, с); 8,07 (1H, д, J=8Гц); 8,42(1H, с).

Масс (ESI): м/е 524 $(M-H)^-$

Пример 107-4

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-нитробензил)-2,7-диметил-5-((4-винилбензол) сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (85 мг) получают в виде желтого порошка из 3-(2-хлор-4-нитробензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг) и (4-винилбензол)сульфонамида (137 мг)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,48(3H, с); 2,60(3H, с); 5,48 (1H, д, J=12Гц); 5,91(2H, с); 6,02 (1H, д, J=18Гц); 6,82 (1H, дд, J=18 и 12Гц); 6,92(1H, д, J=8Гц); 7,67-7,78 (3H, м); 7,97 (2H, д, J=8Гц); 8,09 (1H, д, J=8Гц); 8,44(1H, с).

Масс (ESI): м/е 524 $(M-H)^-$

Пример 108

Таким образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-цианобензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (24 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из 3-(2-хлор-4-цианобензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (32 мг) и бензолсульфонамида (25 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,59(3H, с); 5,63(2H, с); 6,75 (1H, д, J=8Гц); 7,45-7,70 (4H, м); 7,81 (1H, с); 8,06-8,20 (4H,м); 10,05 (1H, ушс)

Масс (ESI): м/е 464 $(M-H)^-$ т.п. 242-243$^0$C

Пример 109-1

Таким образом, как в примере 1, (E)-3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-5-((2-фенилэтинил)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (152 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг) и (E)-(2-фенилэтен)сульфонамида (119 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,62(3H, с); 5,64(2H, с); 6,73 (1H, д, J=8Гц); 7,14 (1H, д, J=15Гц); 7,38-7,48 (4H, м); 7,50-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7,58 (2H, м); 7,78-7,85 (2H,м); 8,14(1H, д, J=8Гц); 8,21 (1H, д, J=8Гц); 9,97 (1H, ушс)

Масс (ESI): м/z 533 (M-1) т.п. 140-142$^0$C

Пример 109-2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-5-((4-винилбензол) сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (41 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг) и (4-винилбензол)сульфонамида (119 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,62(3H, с); 5,44(1H, д, J=10Гц); 5,63 (2H, с); 5,88 (1H, д, J=16ц); 6,68-6,80 (2H, м); 7,47 (1H, ушд, J=8Гц); 7,54 (2H, д, 8Гц); 7,80 (1H,с); 8,08-8,16 (4H, м).

Масс (ESI): м/z 533 (M-1) т.п. 157-158$^0$C

Пример 109-3

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-5-((5-хлортиофен-2-ил) сульфонилкарбамоил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (189 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг) и 5-хлортиофен-2-сульфонамида (128 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,62(3H, с); 5,63 (2H, с); 6,77 (1H, д, J=8Гц); 6,95 (1H, д, J=4Гц); 7,46 (1H, ушд, J=8Гц);

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7,75 (1H, д, J=4Гц); 7,80 (1H, ушс); 8,14 (1H, д, J=8Гц); 8,19 (1H, д, J=8Гц ).

Масс (ESI): м/z 547 (M-1) т.п. 170-171$^0$C

Пример 109-4

Таким же образом, как в примере 1, 5-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (203 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг) и 5-бромтиофен-2-сульфонамида (157 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,62(3H, с); 5,63 (2H, с); 6,76 (1H, д, J=8Гц); 7,09 (1H, д, J=4Гц); 7,46 (1H, ушд, J=8Гц); 7,71 (1H, д, J=4Гц); 7,79 (1H, ушс); 8,14 (1H, д, J=8Гц); 8,19 (1H, д, J=8Гц ).

Масс (ESI): м/z 593 (M-1) т.п. 172-173$^0$C

Пример 110

Таким же образом, как в примере 1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метилбензо[b]тиофен (65 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метилбензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты (90 мг) и бензолсульфонамида (54 мг)

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,46(3H, с); 4,30 (2H, с); 6,78 (1H, д, J=8Гц); 7,35-7,45 (4H, м); 7,58-7,70 (5H, м); 7,76-7,80 (2H, м); 7,97 (2H, д, J=8Гц); 8,03 (1H, д, J=8Гц); 8,18(1H, с).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (ESI): м/z 530 $(M-H)^-$

Пример 111-1

Таким же образом, как в примере 1, 1-(2-хлор-4-фенилбензил)-6-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-метил-1Н-индазол (39 мг) получают в виде белых кристаллов из 6-карбокси-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-1Н-индазола (200мг), и 5-хлортиофен-2-сульфонамида (157 мг).

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$, □□м.д.): 2,48 (3Н, с); 5,70(2Н, с); 6,77 (1Н, д, J=8Гц); 6,98 (1Н, д, J=3Гц); 7,32 (1Н, д, J=3Гц); 7,34-7,47 (3Н, м); 7,52 (1Н, д, J=8Гц); 7,64-7,68 (3Н, м); 7,74-7,77 (2Н, м); 8,11(1Н, с)

Масс (ESI): м/z 554 $(M-H)^-$

Пример 111-2

Таким же образом, как в примере 1, 6-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-1Н-индазол (197 мг) получают в виде белых кристаллов из 6-карбокси-1-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-1Н-индазола (200мг), и 5-бромтиофен-2-сульфонамида (193 мг).

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,50 (3Н, с); 5,70 (2Н, с); 6,77 (1Н, д, J=8Гц); 7,07 (1Н, д, J=3Гц); 7,28 (1Н, д, J=4Гц); 7,35-7,48 (3Н, м); 7,52 (1Н, д, J=8Гц); 7,63-7,67 (3Н, м); 7,73-7,77 (2Н, м); 8,10(1Н, с)

Масс (ESI): м/z 600 $(M-H)^-$

Пример 112

Таким же образом, как в примере 1, 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-5-((бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-2,7-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (216 мг) получают в виде белого порошка из 3-(1-бромнафтален-2-илметил)-2,7-диметил-3Н имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (209 мг) и 5-бромтиофен-2-сульфонамида (166 мг).

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,63 (3Н, с); 2,70 (3Н, с); 5,80 (2Н, с); 6,78 (1Н, д, J=8Гц); 7,03 (1Н, д, J=4Гц); 7,53-7,88 (5Н, м); 7,95 (1Н, с); 8,40 (1Н, д, J=8Гц); 10,05 (1Н, ушс).

Масс (ESI): м/е 631, 633, 635 (1 : 2 : 1, $M-H)^-$

т.п. 247-248$^0$С

Пример 113

(Е)-5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(2-фенилэтинил)-бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (42 мг) суспендируют в смешанном растворителе из хлороформа (4 мл), 1,4-диоксана (2 мл) и метанола (2 мл), и добавляют оксид платины (2 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6,5 часов в атмосфере водорода при 1 атм. Реакционную смесь фильтруют и растворитель выпаривают. Оставшуюся смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол=20/1) и кристаллизуют из этилацетата/гексана, получая 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (18 мг) в виде белого порошка.

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,60 (3Н, с); 2,90 (4Н, с); 5,56 (2Н, с); 6,63 (1Н, д, J=8Гц); 7,00 (1Н, д, J=8Гц); 7,10-7,32

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(6H, м); 7,49-7,67 (3H, м); 8,02-8,12 (2H, м); 8,14-8,21 (2H, м); 10,05 (1H, ушс).

Масс (ESI): м/е 543 ( M-H)$^-$ т.п. 180-181$^0$C

Пример 114

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(нитробензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (245 мг) суспендируют в этаноле (3 мл), и добавляют восстановленное железо (141 мг) и уксусную кислоту (0,289 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через Целит, и фильтрат промывают смешанным растворителем метанол/хлороформ (1/4), и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К концентрированному остатку добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, воду и смешанный растворитель метанол/хлороформ (1/4), и водную фазу делают щелочной. Осажденное нерастворимое вещество фильтруют через Целит, и фильтрат промывают смешанным растворителем метанол/хлороформ (1/9). Фильтрат распределяют между слоями, и органический слой сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая сырой продукт в виде бледно-коричневого порошка. Сырой продукт (100 мг) перекристаллизуют из N,N-диметилформамида-воды, получая 3-(4-амино-2-хлорбензил)-5-бензолсульфонилкарбамоил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (75 мг) в виде коричневых кристаллов.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,50 (3H, с); 5,62 (2H, с); 6,45 (1H, д, J=8Гц); 6,62 (1H, д, J=8Гц);6,67 (1H, с); 7,63 (2H, т, J=7Гц); 7,72 (1H, т, J=7Гц); 7,87 (1H, д, J=8Гц); 8,04 (2H, д, J=8Гц); 8,08 (1H, д, J=8Гц);.

Масс (ESI): м/z 454 ( M-H)$^-$

Пример 115

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(гидроксиметил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов (80 мг) из 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-формилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (170 мг)

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$-$CD_3OD$): 2,64 (3H, с); 4,68 (2H, с); 5,59 (2H, с); 6,80 (1H, д, J=8Гц); 7,22 (1H, ушд, J=8Гц); 8,05 (1H, д, J=8Гц); 8,09 (1H, д, J=8Гц); 8,13-8,19 (2H, м).

Масс (ESI): м/z 469 ( M-1) т.п. 198-199$^0$C

Пример 116

К суспензии 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-формилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (95 мг, 0,20 ммоль) в третбутиловом спирте (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляют 2-метил-2-бутен (63 мг, 0,90 ммоль) и дигидрофосфат натрия (32 мг, 0,20 ммоль) при комнатной температуре. К суспензии добавляют хлорит натрия (63 мг, 0,56 моль), и смесь перемешивают при комнатной температуре. Спустя 1 час добавляют 2-метил-2-бутен (63 мг, 0,90 ммоль) и дигидрофосфат натрия (32 мг, 0,20 ммоль). Спустя еще 2 часа добавляют 1,4-диоксан (2 мл), и смесь нагревают до 60$^0$

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

С. Когда раствор становится прозрачным, его перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляют воду, и смесь доводят до pH 4 с помощью 1N хлористоводородной кислоты. Смесь перемешивают в течение 30 минут при охлаждении льдом и фильтруют, получая бесцветный порошок (97 мг). Порошок суспендируют в ацетоне, и суспензию нагревают и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, получая 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(4-карбокси-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (70 мг) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,48 (3H, с); 5,90 (2H, с); 6,82 (1H, д, J=8Гц); 7,60-7,68 (2H, м); 7,71(1H, д, J=8Гц); 7,80 (1H, д, J=8Гц); 8,00-8,03 (3H, м); 8,17 (1H, д, J=8Гц)

Масс (ESI): m/z 483 ( M-1) т.п. 155-160$^0$C

Пример 117

Таким же образом, как в препаративном примере 14-1, 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-((метансульфонилокси)метил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин получают из 5-(бензол-сульфонилкарбамоил)-3-[2-хлор-4-(гидроксиметил)бензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (58 мг). Это соединение используется в следующей реакции без очистки.

Пример 118

К раствору фенола (12 мг, 0,13 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) добавляют гидрид натрия (60;% в



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

минеральном масле, 5,2 мг) при охлаждении льдом. Спустя тридцать минут по каплям добавляют раствор 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-((метансульфонилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (68 мг, 0,12 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждают льдом и добавляют воду. Доводят pH до 4 путем капельного добавления 1N хлористоводородной кислоты. Полученный в результате продукт экстрагируют этилацетатом, трижды промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ / метанол = 20/1) и кристаллизуют их этилацетата, получая 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-((фенилоксиметил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (30 мг) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,62 (3Н, с); 5,05 (2Н, с); 5,59 (2Н, с,); 6,74 (1Н, д, J=8Гц); 6,91-7,01 (3Н, м); 7,23-7,33 (3Н, м); 7,49-7,67 (4Н м); 8,06 (1Н, д, J=8Гц); 8,10 (1Н, д, J=8Гц); 8,15-8,21 (2Н, м).

Масс (ESI): м/z 545 ( М-1) т.п. 203-205$^0$C

Пример 119

К раствору 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(4-карбокси-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (25 мг, 0,052 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,3 мл) добавляют

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

этанол (4 мг, 0,088 ммоль) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (12 мг, 0,062 ммоль) и 1-гидроксибензотриазол (10 мг, 0,075 ммоль) при комнатной температуре. Спустя три часа к реакционной смеси добавляют этилацетат и воду, и смесь доводят до pH 4 с помощью 1N хлористоводородной кислоты. Органический слой четыре раза промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток подвергают тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ/метанол=10/1) и кристаллизуют из этилацетата, получая 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (18 мг) в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,40 (3H, т, J=8Гц); 2,60 (3H, с); 4,40 (2H, кв, J=8Гц); 5,63 (2H, с); 6,72 (1H, д, J=8Гц); 7,50-7,59 (2H, м); 7,62(1H, д, J=8Гц); 7,86(1H, д, J=8Гц); 8,09 (1H, д, J=8Гц); 8,12 (1H, д, J=8Гц); 8,15-8,20 (3H, м).

Масс (ESI): m/z 511 ( M-1) т.п. 196-197$^0$C

Пример 120

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(метилкарбамоил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов (18 мг) из 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(4-карбокси-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (29 мг) и раствора метиламин/тетрагидрофуран (2M, 0,05 мл).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$-$CD_3OD$): 2,67 (3H, с); 3,99 (3H, с); 5,60 (2H, с); 6,99 (1H, д, J=8Гц); 7,50-7,69 (4H, м); 7,96(1H, ушс); 8,05-8,15 (4H, м).

Масс (ESI): м/z 496 ( M-1) т.п. 257-260$^0$C

Пример 121

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-дитметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

Таким же образом, как в препаративном примере 4-7, целевое соединение (139 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг) и бензолсульфонамида (96 мг)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,60 (3H, с); 2,68 (3H, с); 5,51 (2H, с); 6,59 (1H, д, J=8Гц); 7,35 (1H, дд, J=8,2Гц); 7,51-7,69 (4H, м); 7,91(1H, ушс); 8,17(2H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 533 ( M-1) т.п. 231-232$^0$C

Пример 122

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(E)-(2-фенил-этенил)бензил)-2-метил-5-(метилбензол) бензолсульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (221 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(E)-(2-фенилэтинил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (126 мг)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,36 (3H, с); 2,64 (3H, с); 5,58 (2H, с); 6,92 (1H, д, J=8Гц); 7,03 (1H, д, J=16Гц); 7,15 (1H,

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

д, J=19Гц); 7,25-7,38 (6H, м); 7,50(2H, д, J=8Гц); 7,63 (1H, с); 8,00-8,09 (4H, м.

Масс (ESI): м/z 555 ( M-H)$^-$

Пример 123

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(E)-(2-фенил-этенил)бензил)-2-метил-5-((4-винилбензол) сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (229 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(E)-(2-фенилэтинил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (4-винилбензол)сульфонамида (135 мг)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,65 (3H, с); 5,37 (1H, д, J=9Гц); 5,57 (2H, с); 5,79(1H, д, J=16); 6,68 (1H, дд J=9,17Гц); 6,84 (1H, д, J=8Гц); 7,02-7,53 (8H, м); 7,63 (1H, с); 8,05-8,08 (4H, м).

Масс (ESI): м/z 567 ( M-H)$^-$

Пример 124

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(E)-(2-фенил-этенил)бензил)-2-метил-5-(E)-((2-фенилэтинил) сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (227 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(E)-(2-фенилэтинил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (E)-(2-фенилэтен)сульфонамида (135 мг)

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,66 (3H, с); 5,58 (2H, с); 6,77 (1H, д, J=8Гц); 6,98-7,17 (3H, м); 7,29-7,53 (11H, м); 7,63 (1H,

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

с); 7,77 (Н, д J=16Гц); 7,77 (1Н, д, J=16Гц); 8,10 (1Н, д, J=8Гц); 8,15 (1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 567 ( M-H)$^-$

Пример 125

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(Е)-(2-фенил-этенил)бензил)-5-((5-хлортиофен-2-ил) сульфонилкарбамоил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (227 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(Е)-(2-фенилэтинил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 5-хлортиофен-2-сульфонамид (145 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,66 (3Н, с); 5,57 (2Н, с); 6,82 (1Н, д, J=8Гц); 6,99 (1Н, д, J=3Гц); 7,02 (1Н, д, J=16Гц); 7,13(1Н, д, J=16Гц); 7,29-7,39 (4Н, м); 7,50 (1Н, д, J=7Гц); 7,63 (1Н, с); 7,75 (1Н, д J=3Гц); 8,09 (1Н, д, J=8Гц); 8,13 (1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 581 ( M-H)$^-$

Пример 126

Таким же образом, как в примере 1, 5-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-(Е)-(2-хлор-4-(2-фенилэтинил) бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (226 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(Е)-(2-фенилэтинил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 5-бромтиофен-2-сульфонамид (178 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,68 (3H, с); 5,57 (2H, с); 6,82 (1H, д, J=8Гц); 7,00-7,16 (3H, м); 7,28-7,38(4H, м); 7,51 (2H, д, J=8Гц); 7,63 (1H, с); 7,70 (1H, д, J=3Гц); 8,08(1H, д, J=8Гц); 8,13 (1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 627 ( M-H)$^-$

Пример 127

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(E)-(2-фенилэтинил)бензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (202 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(E)-(2-фенилэтинил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 1-пентансульфонамида (111 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 8,03 (3H, т, J=7Гц); 1,22-1,43 (4H, м);1,80-1,92 (2H, м); 2,67 (3H, с); 3,53 (2H, т, J=8Гц); 5,58 (2H, с); 6,77 (1H, д, J=8Гц); 6,99 (1H, д, J=16Гц); 7,13 (1H, д, J=17Гц); 7,29-7,36 (4H, м); 7,49(2H, д, J=8Гц); 7,63 (1H, с); 8,13(1H, д, J=8Гц); 8,20 (1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 537 ( M+H)$^+$

Пример 128

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-5-((4-метилбензол) сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (193 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

карбоновой кислоты (200 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (127 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,42 (3H, с); 2,02 (3H, с);2,86 (4H, с); 5,56 (2H, с); 6,62 (1H, д, J=8Гц); 7,00 (1H, д, J=8Гц); 7,13-7,33 (8H, м); 8,02-8,09 (4H, м).

Масс (ESI): m/z 557 ( M-H)$^-$

Пример 129

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-5-((4-винилбензол) сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (174 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (4-винилбензол)сульфонамида (226 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,61 (3H, с); 2,91 (4H, с); 5,43(1H, д, J=10Гц); 5,88 (1H, д, J=16Гц); 6,64 (1H, д, J=8Гц); 6,74 (1H, дд, J=9 и 16Гц); 7,00(1H, д, J=8Гц); 7,16-7,33 (6H, м); 7,64 (2H, д, J=8Гц); 8,04-8,14 (4H, м).

Масс (ESI): m/z 569 ( M-H)$^-$

Пример 130

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-5-(E)-((2-фенилэтинил) сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (242 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

карбоновой кислоты (200 мг) и (E)-(2-фенилэтен)сульфонамида (226 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,61 (3H, с); 2,91 (4H, с); 5,57(2H, с); 6,62 (1H, д, J=8Гц); 7,00 (1H, д, J=8Гц); 7,14-7,32 (7H, м); 7,42-7,45(3H, м); 7,53 (2H, д, J=8Гц); 7,83(1H, д, J=15Гц); 8,08(1H, д, J=8Гц); 8,17(1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): m/z 569 ( M-H)$^-$

Пример 131

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-5-((5-хлортиофен-2-ил) сульфонилкарбамоил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (199 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 5-хлортиофен-2-сульфонамида (243 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,63 (3H, с); 2,92 (3H, с); 5,56(2H, с); 6,64 (1H, д, J=8Гц); 6,96 (1H, д, J=3Гц); 7,01(1H, д, J=8Гц); 7,16-7,32 (6H, м); 7,78 (1H, д, J=3Гц); 8,08(1H, д, J=8Гц); 8,14(1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): m/z 583 ( M-H)$^-$

Пример 132

Таким же образом, как в примере 1, 5-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (263 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 5-бромтиофен-2-сульфонамида (298 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,62 (3Н, с); 2,90 (3Н, с); 5,56(2Н, с); 6,65 (1Н, д, J=8Гц); 7,01(1Н, д, J=8Гц); 7,08 (1Н, д, J=3Гц); 7,12-7,30 (6Н, м); 7,74 (1Н, д, J=4Гц); 8,07(1Н, д, J=8Гц); 8,13(1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): m/z 629 ( M-H)$^-$

Пример 133

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (166 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(2-фенилэтил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 1-пентансульфонамида (186 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,88 (3Н, т, J=7Гц); 1,28-1,47 (4Н, м);1,83-1,94 (2Н, м); 2,62 (3Н, с); 2,90 (3Н, с); 3,56 (2Н, т, J=8Гц); 5,56 (2Н, с); 6,63 (1Н, д, J=8Гц); 6,97(1Н, д, J=8Гц); 7,13-7,80 (6Н, м); 8,13 (1Н, д, J=8Гц); 8,20(1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): m/z 537 ( M-H)$^-$

Пример 134

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-5-((4-метилбензил)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (259 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (230 мг) и (4-метиобензол)сульфонамида (145 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,41 (3H, с); 2,64 (3H, с); 5,06 (2H, с); 5,52 (2H, с); 6,78-6,88 (2H, м); 7,12(1H, с); 7,29-7,43 (7H, м); 8,03-8,07(4H, м).

Масс (ESI): м/z 559 ( M-H)$^-$

Пример 135

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-5-((4-винилбензил)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (214 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (4-винилбензол)сульфонамида (135 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,63 (3H, с); 5,07 (2H, с); 5,42 (1H, д, J=9Гц); 5,51 (2H, с); 5,86(1H, д, J=17Гц); 6,67-6,90 (3H, м); 7,12(1H, д, J=2Гц); 7,32-7,43 (5H, м); 7,52(2H, д, J=8Гц); 8,02-8,13(4H, м).

Масс (ESI): м/z 571 ( M-H)$^-$

Пример 136

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-5-(E)-((2-фенилэтинил) сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (212 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (E)-(2-фенилэтен)сульфонамида (135 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,13 (3H, с); 5,06 (2H, с); 5,53 (2H,с); 6,73(1H, д, J=8Гц); 6,84(1H, дд, J=2,8Гц); 7,10-7,18 (2H, м); 7,32-7,43 (8H, м); 7,50-7,53 (2H, м); 7,82(1H, д, J=15Гц); 8,07(1H, д, J=8Гц); 8,15(1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 571 ( M-H)$^-$

Пример 137

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-5-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (178 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 5-хлортиофен-2-сульфонамида (145 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,67 (3H, с); 5,06 (2H, с); 5,51 (2H,с); 6,78(1H, д, J=8Гц); 6,85(1H, дд, J=2,8Гц); 6,92 (1H, д, J=3Гц); 7,12 (1H, д, J=2Гц); 7,32-7,42 (5H, м); 7,78(1H, д, J=7Гц); 8,06 (1H, д, J=8Гц); 8,10(1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 585 ( M-H)$^-$

Пример 138

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-5-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (227 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 5-бромтиофен-2-сульфонамида (178 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,63 (3H, с); 5,05 (2H, с); 5,52 (2H,с); 6,80(1H, д, J=5Гц); 6,84(1H, дд, J=2,8Гц); 7,07 (1H, д, J=7Гц); 7,10 (1H, д, J=3Гц); 7,32-7,42 (5H, м); 7,72(1H, д, J=3Гц); 8,07 (1H, д, J=8Гц); 8,12(1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 630 ( M-H)$^-$

Пример 139

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (184 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(4-бензилокси-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 1-пентансульфонамида (111 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,87 (3H, т, J=8Гц); 1,30-1,48 (4H, м);1,83-1,93 (2H, м);2,64 (3H, с); 3,53 (2H, т, J=8Гц); 5,04 (2H, с); 5,51 (2H,с); 6,74(1H, д, J=8Гц); 6,82(1H, дд, J=2,8Гц); 7,10 (1H, д, J=8Гц); 7,30-7,40 (5H, м); 8,10(1H, д, J=8Гц); 8,17(1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 539 ( M-H)$^-$

Пример 140

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (211 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(-2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (124 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,97-1,36 (5H, м); 1,67-1,87 (6H, м); 2,41 (3H, с); 2,63(3H, с); 3,74 (2H, д J=7Гц); 5,51 (2H, с); 6,77 (2H,с); 7,01(1H, с); 7,32(2H, д, J=8Гц); 8,02-8,07 (4H, м).

Масс (ESI): m/z 565 $(M-H)^-$

Пример 141

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-5-((4-винилбензол)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (203 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(-2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (4-винилбензол)сульфонамида (133 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,98-1,38 (5H, м); 1,68-1,88 (6H, м); 2,64 (3H, с); 3,75 (2H, д, J=7Гц); 5,43 (1H, д, J=11Гц); 5,50 (2H, с); 5,87 (1H, д, J=16Гц); 6,69-6,78 (3H,м); 7,00(1H, с); 7,53(2H, д, J=8Гц); 8,00-8,12 (4H, м).

Масс (ESI): m/z 577 $(M-H)^-$

Пример 142

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-5-(E)-((2-фенилэтинил)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (193 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(-2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (E)-(2-фенилэтен)сульфонамида (133 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,96-1,36 (5H, м); 1,68-1,84 (6H, м); 2,64 (3H, с); 3,72 (2H, д J=7Гц); 5,51(2H, с); 6,69-6,74 (2H,м); 7,00(1H, д, J=2Гц); 7,14(1H, д, J=15Гц);7,36-7,46 (3H, м); 7,52-7,56 (2H, м); 7,81 (1H, д, J=16Гц);8,08(1H, д, J=8Гц); 8,13 (1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): m/z 577 ( M-H)$^-$

Пример 143

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-5-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (155 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(-2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 5-хлортиофен-2-сульфонамида (143 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,97-1,36 (5H, м); 1,37-1,87 (6H, м); 2,65 (3H, с); 3,73 (2H, д J=7Гц); 5,50(2H, с); 6,73-6,82 (2H,м); 6,94(1H, д, J=2Гц); 7,00(1H, с);7,76(1H, д, J=3Гц); 8,06(1H, д, J=8Гц); 8,10 (1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): m/z 591 ( M-H)$^-$

Пример 144

Таким же образом, как в примере 1, 5-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (178 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(-2-хлор-4-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 5-бромтиофен-2-сульфонамида (175 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,97-1,36 (5Н, м); 1,68-1,87 (6Н, м); 2,64 (3Н, с); 3,73 (2Н, д J=7Гц); 5,50(2Н, с); 6,72-6,80 (2Н,м); 7,00(1Н, с); 7,08(1Н, д, J=3Гц);7,72(1Н, д, J=3Гц); 8,05(1Н, д, J=8Гц); 8,11 (1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 537 ( M-H)$^-$

Пример 145

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-5-((1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (178 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(-2-хлор-4-((циклогексилметил)окси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 1-пентансульфонамида (110 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,88 (3Н, т, J=8Гц); 0,96-1,48 (9Н, м); 1,68-1,92 (8Н, с); 2,64 (3Н, с); 3,53(2Н, т J=8Гц); 3,72 (2Н, д J=7Гц); 5,46(2Н, с); 6,70-6,76 (2Н,м); 6,78(1Н, с); 8,09(1Н, д, J=8Гц); 8,16 (1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 545 ( M-H)$^-$

Пример 146

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (181 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(метилтио)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,41 (3Н, с); 2,50 (3Н, с); 2,63 (3Н, с); 5,52(2Н, с); 6,73 (1Н, д, J=8Гц); 7,09 (1Н, д, J=8Гц); 7,30-7,37 (3Н,м); 8,00-8,07 (4Н, м).

Масс (ESI): м/z 499 ( М-1) т.п. 180-181$^0$С

Пример 147

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-5-[(4-винилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (174 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(-2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,50 (3Н, с); 2,64 (3Н, с); 5,44(1Н, д, J=11Гц); 5,53 (2Н, с); 5,88 (1Н, д, J=8Гц); 6,57 (1Н, д, J=8Гц); 6,71 (2Н, дд, J=18,11Гц); 7,08(1Н, дд, J=8,2Гц); 7,32(1Н, д, J=2Гц); 7,54(2Н, д, J=8Гц); 8,00-8,14 (4Н, м).

Масс (ESI): м/z 513 ( М+1) т.п. 197-198$^0$С

Пример 148

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-5-(Е)-[(2-фенилэтинил) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (174 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(-2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,48 (3H, с); 2,63 (3H, с); 5,53(2H, с); 6,67 (1H, д, J=8Гц); 7,06 (1H, дд, J=8,1Гц); 7,14 (1H, д, J=15Гц); 7,23-7,33(1H, перекрытый $H_2O$); 7,36-7,47(3H, м); 7,50-7,59 (2H, м); 7,81 (1H, д, J=15Гц); 8,09(1H, д, J=8Гц); 8,17 (1H, д, J=8Гц); 10,01 (1H, уш. с).

Масс (ESI): м/z 513 ( M+1) т.п. 175-176$^0$C

Пример 149

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-5-[(5-хлортиофен-2-илл) сульфонилкарбамоил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (186 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(-2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,40 (3H, с); 2,65 (3H, с); 5,53(2H, с); 6,73 (1H, д, J=8Гц); 6,95 (1H, д, J=5Гц); 7,08 (1H, дд, J=8,2Гц); 7,31(1H, д, J=2Гц); 7,77(1H, д, J=5Гц); 7,70 (1H, д, J=8Гц); 8,12 (1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 528 ( M+1) т.п. 170-171$^0$C

Пример 150

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-(метилтио)бензил]-5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил] -2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (211 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,49 (3H, с); 2,65 (3H, с); 5,52(2H, с); 6,73 (1H, д, J=8Гц); 7,02-7,13 (2H, м); 7,31 (1H, уш с); 7,72 (1H, д, J=5Гц); 8,08(1H, д, J=8Гц); 8,12(1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 572 ( M+1) т.п. 169-170$^0$C

Пример 151

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил]-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (169 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(метилтио)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,90 (3H, т, J=8Гц); 1,26-1,49 (4H, м); 1,81-1,95 (2H, м); 2,47 (3H, с); 2,64 (3H, с); 3,50-3,60 (2H, м); 5,52(2H, с); 6,70 (1H, д, J=8Гц); 7,05 (1H, дд, J=8,1Гц); 7,30(1H, д, J=1Гц); 8,12 (1H, д, J=8Гц); 8,19 (1H, д, J=8Гц); 9,81(1H, уш с).

Масс (ESI): м/z 481 ( M+1) т.п. 184-185$^0$C

Пример 152

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-5-((4-метилбензол) сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (173 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(-2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (150 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (103 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,40 (3H, т, J=7Гц); 2,42 (3H, с); 2,59 (3H, с); 4,39(2H, кв, J=7Гц); 5,63(2H, с); 6,70 (1H, д, J=8Гц); 7,27-7,33 (2H, м); 7,83(1H, д, J=8Гц); 8,00-8,07 (5H, м).

Масс (ESI): м/z 525 ( M-H)$^-$

Пример 153

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-5-((4-винилбензол)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (212 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(-2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (4-винилбензол)сульфонамида (147 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,40 (3H, т, J=7Гц); 2,59 (3H, с); 4,40(2H, кв, J=7Гц); 5,43(1H, д, J=8Гц); 5,64 (2H, с); 5,88 (1H, д, J=16Гц); 6,68-6,77 (2H, м); 7,52(1H, д, J=8Гц); 7,83(1H, дд, J=2,8Гц); 8,05-8,16 (5H, м).

Масс (ESI): м/z 537 ( M-H)$^-$

Пример 154

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-5-(E)-((2-фенилэтинил)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (237 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(-2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (E)-(2-фенилэтен)сульфонамида (147 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 11,38 (3H, т, J=7Гц); 2,60 (3H, с); 4,37(2H, кв, J=7Гц); 5,65 (2H, с); 6,65 (1H, д, J=8Гц); 7,14(1H, д, J=15Гц); 7,36-7,53 (5H, м); 7,77-7,85 (2H, м); 8,12-8,20 (3H, м).

Масс (ESI): м/z 537 ( M-H)$^-$

Пример 155

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-5-((5-хлортиофен-2-ил) сульфонилкарбамоил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (210 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(-2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 5-хлортиофен-2-сульфонамида (159 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,39 (3H, т, J=7Гц); 2,60 (3H, с); 4,38(2H, кв, J=7Гц); 5,62 (2H, с); 6,70 (1H, д, J=8Гц); 6,93(1H, д, J=3Гц); 7,26 (1H, с); 7,73 (1H, д, J=4Гц); 7,83(1H, дд J=2,8Гц); 8,11-8,17 (3H, м).

Масс (ESI): м/z 551 ( M-H)$^-$

Пример 156

Таким же образом, как в примере 1, 5-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (229 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 5-бромтиофен-2-сульфонамида (194 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,19 (3H, т, J=7Гц); 2,62 (3H, с); 4,38(2H, кв, J=8Гц); 5,63 (2H, с); 6,71 (1H, д, J=8Гц); 7,07(1H, д, J=4Гц); 7,71 (1H, д, J=3Гц); 7,83(1H, дд J=2,8Гц); 8,09-8,15 (3H, м).

Масс (ESI): м/z 597 ( M-H)$^-$

Пример 157

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (197 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(этоксикарбонил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 1-пентансульфонамида (121 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,88 (3H, т, J=7Гц); 1,27-1,47 (7H, м); 1,82-1,92 (2H, м); 2,60 (3H, с); 3,53 (2H, т, J=8Гц); 4,38(2H, кв, J=7Гц); 5,62 (2H, с); 6,67 (1H, д, J=8Гц); 7,83(1H, дд, J=2,8Гц); 8,14-8,24 (3H, м).

Масс (ESI): м/z 505 ( M-H)$^-$

Пример 158

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (182 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (127 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(300 МГц, (DMSO-$d_6$) □□□□2,38 (3H, с); 2,48 (с, 3H); 5,12(с, 2H); 5,83 (с, 3H); 6,76 ( д, J=8Гц, 1H); 6,90-7,04 (м, 3H); 7,24-7,38 (м, 3H); 7,42 (д, J=8Гц, 2H); 7,66 (с, 1H); 7,83-7,95 (м, 3H); 8,14 д, J=8Гц, 1H).

Масс (ESI): м/е 559 ( M-H)

Пример 159

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-5-[(4-винилбензол) сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (135 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (4-винилбензол)сульфонамида (135 мг).

$^1$H-ЯМР(300 МГц, (DMSO-$d_6$) δ 2,46 (с, 3H); 5,11 (с, 2H); 5,46( д, J=11Гц, 1H); 5,83 (с, 2H); 6,01 (д, J=18Гц, 1H); 6,74 (д, J=8Гц, 1H); 6,81 (дд, J=11,18Гц, 1H); 6,90-7,03 (м, 3H); 7,24-7,36 (м, 3H); 7,64-7,75 (м, 3H); 7,90 (д, J=8Гц, 1H); 7,98 (д, J=8Гц, 1H); 8,13( д, J=8Гц, 1H).

Масс (ESI): м/е 571 ( M-H)

Пример 160

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-5-[(E)-(2-фенилэтинил) сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (152 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(-2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

5-карбоновой кислоты (200 мг) и (E)-(2-фенилэтен)сульфонамида (135 мг).

$^1$H-ЯМР(300 МГц, (DMSO-$d_6$) δ 2,46 (с, 3H); 5,60 (с, 2H); 5,84( д, J=8Гц, 1H); 6,68 (д, J=8Гц, 1H); 6,90-7,02 (м, 3H); 7,24-7,36 (м, 3H); 7,40-7,59 (м, 4H); 7,66 (с-подобный,2H); 7,73-7,82 (м, 2H); 7,98 (д, J=8Гц, 1H); 8,18 (д, J=8Гц, 1H).

Масс (ESI): м/е 571 ( M-H)

Пример 161

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-5-[(5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (120 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(-2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 5-хлортиофен-2-сульфонамида (178 мг).

$^1$H-ЯМР(300 МГц, (DMSO-$d_6$) δ 2,45 (с, 3H); 5,61 (с, 2H); 5,83( с, 2H); 6,70 (д, J=8Гц, 1H); 6,90-7,02 (м, 3H); 7,24-7,35 (м, 4H); 7,65 (с, 1H); 7,76 (д, J=4Гц, 1H);7,97 (д, J=8Гц, 1H); 8,18 (д, J=8Гц, 1H).

Масс (ESI): м/е 585, 587

Пример 162

Таким же образом, как в примере 1, 5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (153 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 5-бромтиофен-2-сульфонамида (178 мг).

$^1$Н-ЯМР(300 МГц, (DMSO-$d_6$) δ 2,45 (с, 3Н); 5,10 (с, 2Н); 5,81( с, 2Н); 6,69 (д, J=8Гц, 1Н); 6,90-7,02 (м, 3Н); 7,24-7,35 (м, 3Н); 7,39 (д, J=4Гц, 1Н);7,65 (с, 1Н); 7,70 (д, J=4Гц, 1Н); 7,97(д, J=8Гц, 1Н); 8,17 (д, J=8Гц, 1Н).

Масс (ESI): м/е 629, 630, 633

Пример 163

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (180 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-((фенилокси)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и 1-пентансульфонамида (111 мг).

$^1$Н-ЯМР(300 МГц, (DMSO-$d_6$) δ: 0,80(т, J=7,5Гц, 3Н); 1,17-1,43 (м, 4Н); 1,63-1,77 (м, 2Н);□2,48 (с, 3Н); 3,53 (т, J=7,5Гц, 2Н); 5,51 (с, 2Н); 5,83( с, 2Н); 6,74 (д, J=8Гц, 1Н); 6,90-7,04 (м, 3Н); 7,23-7,48 (м, 3Н); 7,65 (с, 1Н); 8,02 (д, J=8Гц, 1Н); 8,20(д, J=8Гц, 1Н).

Масс (ESI): м/е 539 (М-1)

Пример 164

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-(диметиламинометил)бензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (80 мг)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(диметиламинометил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (115 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (83 мг).

$^1$Н-ЯМР(300 МГц, (DMSO-$d_6$) δ: 2,34 (с, 3Н); 2,40 (с,3Н); 2,46 (с,3Н); 3,78 (с,3Н); 5,70 (с, 2Н); 6,60 (д, J=8Гц, 1Н); 7,23(д, J=8Гц, 1Н); 7,30 (д, J=8Гц, 2Н); 7,60 (с, 1Н); 7,80 (д, J=8Гц, 1Н); 8,93(д, J=8Гц, 1Н); 8,03(д, J=8Гц, 1Н).

Масс (ESI): м/е 512 (М+Н)

Пример 165

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-((имидазол-1-ил)метил)бензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (180 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-((имидазол-1-ил)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (184 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (125 мг).

$^1$Н-ЯМР(300 МГц, (DMSO-$d_6$) δ 2,39 (с, 3Н); 2,45 (с,3Н); 5,22 (с,2Н); 5,77 (с,2Н); 6,67 (д, J=8Гц, 1Н); 6,98 (с,1Н); 7,14 (д, J=8Гц, 1Н); 7,25 (с,1Н); 7,40 (д, J=8Гц, 2Н); 7,48 (с, 1Н); 7,84-7,93 (м, 4Н); 8,10(д, J=8Гц, 1Н).

Масс (ESI): м/е 533 (М-Н)

Пример 166

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-((пиперидин-1-ил)метил)бензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (57 мг)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-((пиперидин-1-ил)метил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (148 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (96 мг).

$^1$Н-ЯМР(300 МГц, DMSO-$d_6$)δ:1,43 (уш пик, 2Н); 1,55 (уш пик, 4Н); □□2,34 (с, 3Н); 2,46 (с,3Н); 2,66 (уш пик, 4Н); 3,79 (уш пик,2Н); 5,69 (с,2Н); 6,56 (д, J=8Гц, 1Н); 7,23 (д, J=8Гц, 1Н); 7,29 (д, J=8Гц, 2Н); 7,58 (с, 1Н); 7,80(д, J=8Гц, 2Н); 7,90 (д, J=8Гц, 1Н); 8,03(д, J=8Гц, 1Н).

Масс (ESI): м/е 552,2 (М+Н)

Пример 167

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-(фенилтиометил)бензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (119 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-(фенилтиометил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (175 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (107 мг).

$^1$Н-ЯМР(300 МГц, DMSO-$d_6$) δ 2,38 (с, 3Н); 2,41 (с,3Н); 4,24 (с, 2Н); 5,79 (с,2Н); 6,68 (д, J=8Гц, 1Н); 7,12-7,35 (м, 6Н); 7,43 (д, J=8Гц, 1Н); 7,54 (с, 1Н); 7,85-7,98 (м, 3Н); 8,13 (д, J=8Гц, 1Н).

Масс (ESI): м/е 575,0 (М-Н)

Пример 168

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-((бензилокси)метил)-2-хлорбензил)-2-метил-5-[(4-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бледно-желтых кристаллов (195 мг) из 3-(4-((бензилокси)метил)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (123 мг).

$^1$Н-ЯМР(300 МГц, DMSO-$d_6$) δ 2,38 (с, 3Н); 2,46 (с,3Н); 4,53 (с, 4Н); 5,82 (с,2Н); 6,73 (д, J=8Гц, 1Н); 7,20-7,38 (м, 6Н); 7,42 (д, J=8Гц, 2Н); 7,56 (с, 1Н); 7,85-7,94 (м, 3Н); 8,13 (д, J=8Гц, 1Н).

Масс (ESI): м/е 573 (М-Н)

Пример 169

Таким же образом, как в примере 1, 3-[4-(бензимидазол-2-ил)-2-хлорбензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бледно-желтых кристаллов (140 мг) из 3-[4-(бензимидазол-2-ил)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (124 мг).

$^1$Н-ЯМР(300 МГц, (DMSO-$d_6$) δ: 2,34 (с, 3Н); 2,50 (с,3Н); 5,90 (с, 2Н); 6,98 (д, J=8Гц, 1Н); 7,20-7,30 (м, 2Н); 7,38 (д, J=8Гц, 2Н); 7,57-7,69 (м, 2Н); 7,86-7,94 (м, 3Н); 8,06 (д, J=8Гц, 1Н); 8,16(д, J=8Гц, 1Н); 8,37 (с,1Н).

Масс (ESI): м/е 569 (М-Н)

Пример 170

Таким же образом, как в примере 1, 2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3-[4-(1-метилбензимидазол-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

2-ил)-2-хлорбензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бледно-желтых кристаллов (81 мг) из 2-метил-3-[4-(1-метилбензимидазол-2-ил)-2-хлорбензил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (120 мг).

$^1$Н-ЯМР(300 МГц, (DMSO-$d_6$) δ 2,37 (с, 3Н); 2,53 (с,3Н); 3,89 (с, 3Н); 5,94 (с, 2Н); 6,90 (д, J=8Гц, 1Н); 7,21-7,37 (м, 3Н); 7,42 (д, J=8Гц, 2Н); 7,65(д, J=8Гц, 1Н); 7,70(д, J=8Гц, 1Н); 7,78(д, J=8Гц, 1Н); 7,90(д, J=8Гц, 2Н); 8,09 (с, 1Н); 8,17(д, J=8Гц, 1Н).

Масс (ESI): м/е 585 (М+Н)

Пример 171

Таким же образом, как в примере 1, 3-[(1-этилбензимидазол-2-илметил]-2-метил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бледно-желтых кристаллов (167 мг) из 3-[(1-этилбензимидазол-2-ил)метил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (139 мг).

$^1$Н-ЯМР(300 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 1,20(т, J=7,5Гц, 3Н); δ2,37 (с, 3Н); 2,65 (с,3Н); 4,53 (кв, J=7,5Гц, 2Н); 6,10 (с, 2Н); 7,17 (т, J=8Гц, 1Н); 7,26(т J=8Гц, 1Н); 7,42 (д, J=8Гц, 2Н); 7,53(д, J=8Гц, 1Н); 7,60(д, J=8Гц, 1Н); 7,87 (д, J=8Гц, 1Н); 7,90(д, J=8Гц, 2Н); 8,12 (д, J=8Гц, 1Н).

Масс (ESI): м/е 487,2 (М-Н)

Пример 172

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бледно-желтых кристаллов (174 мг) из 3-(2-хлор-4-(тиофен-2-илметил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг) и 1-пентансульфонамида (106 мг).

$^1$Н-ЯМР(300 МГц, DMSO-$d_6$)δ: 0,79(т, J=7,5Гц, 3Н); 1,10-1,45 (м, 4Н); 1,56-1,81 (м, 2Н);□2,50 (с, 3Н); 3,43-3,63 (м,2Н); 5,83 (с,2Н); 6,80 (д, J=8Гц, 1Н); 7,13 (т, J=5Гц, 1Н); 7,50(т J=8Гц, 1Н); 7,55-7,70 (м, 2Н); 7,86(с-подобный, 1Н); 8,03 (д, J=8Гц, 1Н); 8,21 (д, J=8Гц, 1Н).

Масс (ESI): м/е 515,2 (М-Н)

Пример 173

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бледно-желтых кристаллов (199 мг) из 3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (120 мг).

$^1$Н-ЯМР(300 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 2,37 (с, 3Н); 2,50 (с,3Н); 5,84 (с,2Н); 6,80 (д, J=8Гц, 1Н); 7,16 (т, J=5Гц, 1Н); 7,40 (д, J=8Гц, 2Н); 7,53 (дд, J=8,2Гц, 1Н); 7,58-7,65 (м, 2Н); 7,82-7,94 (м, 4Н); 8,13 (д, J=8Гц, 1Н).

Масс (ESI): м/е 535,1 (М-Н)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Пример 174

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил)-5-[(5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бледно-желтых кристаллов (194 мг) из 3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг) и 5-хлортиофен-2-сульфонамида (139 мг).

$^1$Н-ЯМР(300 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 2,50 (с, 3Н); 5,83 (с,2Н); 6,75 (д, J=8Гц, 1Н); 7,15 (т, J=5Гц, 1Н); 7,28 (д, J=4Гц, 1Н); 7,51 (дд, J=8,2Гц, 1Н); 7,56-7,65 (м, 2Н); 7,74(д, J=4Гц, 1Н); 7,88(д, J=2Гц, 1Н); 7,98 (д, J=8Гц, 1Н); 8,17 (д, J=8Гц, 1Н).

Масс (ESI): м/е 561,0

Пример 175

Таким же образом, как в примере 1, 5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил)- 2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бледно-желтых кристаллов (228 мг) из 3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг) и 5-бромтиофен-2-сульфонамида (170 мг).

$^1$Н-ЯМР(300 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 2,50 (с, 3Н); 5,83 (с,2Н); 6,75 (д, J=8Гц, 1Н); 7,14 (т, J=5Гц, 1Н); 7,37 (д, J=4Гц, 1Н); 7,52 (дд, J=8,2Гц, 1Н); 7,57-7,64 (м, 2Н); 7,70(д, J=4Гц, 1Н); 7,87(д, J=2Гц, 1Н); 7,98 (д, J=8Гц, 1Н); 8,17 (д, J=8Гц, 1Н).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (ESI): м/е 606,7

Пример 176

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил)-2-метил-5-[(E)-(2-фенилэтен)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бледно-желтых кристаллов (199 мг) из 3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг) и ((E)-(2-фенилэтен)сульфонамида (129 мг).

$^1$H-ЯМР(300 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 2,50 (с, 3H); 5,85 (с,2H); 6,71 (д, J=8Гц, 1H); 7,15 (т, J=5Гц, 1H); 7,33-7,82(м,10H); 7,88 (д, J=2Гц, 1H); 7,98 (д, J=8Гц, 1H); 8,18 (д, J=8Гц, 1H).

Масс (ESI): м/е 547,1 (M-H)

Пример 177

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил)-2-метил-5-[(4-винилбензол)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бледно-желтых кристаллов (194 мг) из 3-(2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг) и (4-винилбензол)сульфонамида (129 мг).

$^1$H-ЯМР(300 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 2,58 (с, 3H); 5,45(д, J=11Гц, 1H); 5,83 (с,2H); 6,01 (д, J=19Гц, 1H); 6,72-6,90 (м, 2H); 7,16 (т, J=5Гц, 3H); 7,55(дд, J=8,2Гц, 1H); 7,58-7,65 (м,

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

2H); 7,69 (д, J=8Гц, 1H); 7,84-7,92 (м, 2H); 7,97 (д, J=8Гц, 2H); 8,14 (д, J=8Гц, 1H).

Масс (ESI): м/е 547,1 (M-H)

Пример 178

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил)-2-метил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бледно-желтых кристаллов (177 мг) из 3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг) и 1-пентансульфонамида (98 мг).

$^1$H-ЯМР(300 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 0,79 (т, J=7,5Гц, 3H);1,14-1,41 (м,4H); 1,60-1,75 (м, 2H); □2,51 (с, 3H); 3,51 (т, J=7,5Гц, 2H); 5,83(с, 2H); 6,78 (д, J=8Гц, 1H); 7,18 (т, J=4Гц, 1H); 7,41(дд, J=8,2Гц, 1H); 7,50(д, J=4Гц, 1H); 7,85 (д, J=2Гц, 1H); 8,01 (д, J=8Гц, 1H); 8,19 (д, J=8Гц, 1H).

Масс (ESI): м/е 549,0

Пример 179

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бледно-желтых кристаллов (179 мг) из 3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (111 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(300 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 2,37 (с,3Н); 2,50 (с, 3Н); 5,83(с, 2Н); 6,78 (д, J=8Гц, 1Н); 7,20 (т, J=4Гц, 1Н); 7,40(д, J=8Гц, 2Н); 7,48 (дд, J=8,2Гц, 1Н); 7,52 (д, J=4Гц, 1Н); 7,83-7,95 (м, 4Н); 8,15 (д, J=8Гц, 1Н).

Масс (ESI): м/е 569,2

Пример 180

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил)-5-[(5-хлортиофен-2-ил) сульфонилкарбамоил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бледно-желтых кристаллов (182 мг) из 3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг) и 5-хлортиофен-2-сульфонамида (128 мг).

$^1$H-ЯМР(300 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 2,50 (с,3Н); 5,82(с, 2Н); 6,73 (д, J=8Гц, 1Н); 7,18 (д, J=4Гц, 1Н); 7,29(д, J=8Гц, 1Н); 7,45 (дд, J=8,2Гц, 1Н); 7,51 (д, J=4Гц, 1Н); 7,76 (д, J=4Гц, 1Н); 7,86(д, J=2Гц, 1Н); 7,98 (д, J=8Гц, 1Н); 8,17 (д, J=8Гц, 1Н).

Масс (ESI): м/е 595,1; 597,0; 599,0

Пример 181

Таким же образом, как в примере 1, 5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил) бензил)- 2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бледно-желтых кристаллов (207 мг) из 3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

карбоновой кислоты (180 мг) и 5-бромтиофен-2-сульфонамида (156 мг).

$^1$H-ЯМР(300 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 2,50 (с,3H); 5,82(с, 2H); 6,74 (д, J=8Гц, 1H); 7,19 (д, J=4Гц, 1H); 7,38 (д, J=4Гц, 1H); 7,47 (дд, J=8,2Гц, 1H); 7,51 (д, J=4Гц, 1H); 7,70 (д, J=4Гц, 1H); 7,87(д, J=2Гц, 1H); 7,98 (д, J=8Гц, 1H); 8,18 (д, J=8Гц, 1H).

Масс (ESI): м/е 639,1; 641,3; 643,5

Пример 182

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил)-2-метил-5-[(E)-(2-фенилэтен) сульфонилкарбамоил]- 3H-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бледно-желтых кристаллов (182 мг) из 3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг) и (E)-(2-фенилэтен)сульфонамида (118 мг).

$^1$H-ЯМР(300 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 2,50 (с,3H); 5,84(с, 2H); 6,72 (д, J=8Гц, 1H); 7,18 (д, J=4Гц, 1H); 7,35-7,60 (м, 6H); 7,60-7,84 (м, 3H); 7,86 (д, J=2Гц, 1H); 7,98 (д, J=8Гц, 1H); 8,17 (д, J=8Гц, 1H).

Масс (ESI): м/е 581,0; 583,2

Пример 183

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил)-2-метил-5-[(4-винилбензол) сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бледно-желтых кристаллов (180 мг) из 3-(2-хлор-4-(5-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

хлортиофен-2-ил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг) и (4-винилбензол)сульфонамида (118 мг).

$^1$Н-ЯМР(300 МГц, (DMSO-$d_6$) δ: 2,49 (с,3Н); 5,46(д, J=11Гц, 1Н); 5,83 (с, 2Н); 6,01 (д, J=18Гц, 1Н); 6,70-6,98 (м, 2Н); 7,20 (д, J=4Гц, 1Н); 7,46 (дд, J=8,2Гц, 1Н); 7,52(д, J=4Гц, 1Н); 7,70(д, J=8Гц, 2Н); 7,83-7,92 (м, 2Н); 7,96 (д, J=8Гц, 2Н); 8,14 (д, J=8Гц, 1Н).

Масс (ESI): м/е 581,2

Пример 184

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2,7-диметил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов (165 мг) из 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг).

т.п. 227-228$^0$ С

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,85(3Н, т, J=8Гц); 1,21-1,44 (4Н, м); 1,78-1,90 (2Н, м); 2,67 (3Н, с); 2,75 (3Н, с); 3,49-3,56 (2Н, м); 5,60(2Н, с); 6,76 (1Н, д, J=8Гц); 7,33-7,47 (3Н, м); 7,52-7,57 (2Н, м); 7,70 (1Н, д, J=1Гц); 8,01 (1Н, с); 9,87(1Н, уш с).

Масс (ESI): м/z 523 ( М-1)

Пример 185

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-5-[(5-хлортиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

кристаллов (177 мг) из 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг).

т.п. 241-242$^0$ С

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,67 (3Н, с); 2,72 (3Н, с); 5,59(2Н, с); 6,81 (1Н, д, J=8Гц); 6,90(1Н, д, J=5Гц); 7,35-7,49 (4Н, м); 7,54-7,58 (2Н, м); 7,67-7,72 (2Н, м); 7,96 (1Н, с).

Масс (ESI): м/z 571 ( М+1)

Пример 186

Таким же образом, как в примере 1, 5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов (175 мг) из 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг).

т.п. 243-244$^0$ С

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,67 (3Н, с); 2,71 (3Н, с); 5,59(2Н, с); 6,81 (1Н, д, J=8Гц); 7,03(1Н, д, J=5Гц); 7,35-7,49 (4Н, м); 7,56 (2Н, д, J=8Гц); 7,65 (1Н, д, J=5Гц); 7,71(1Н, д, J=1Гц); 7,95 (1Н, с).

Масс (ESI): м/z 615 ( М-1)

Пример 187

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2,7-диметил-5-[(4-винилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов (180 мг) из 3-(2-хлор-4-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

фенилбензил)-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг).

т.п. 220-221$^0$ С

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,66 (3Н, с); 2,68 (3Н, с); 5,41(1Н, д, J=10Гц); 5,60 (2Н, с); 5,83 (1Н, д, J=18Гц); 6,65 (2Н, дд, J=18,10Гц); 6,81 (1Н, д, J=8Гц); 7,35-7,50 (6Н, м); 7,57 (2Н, д, J=8Гц); 7,72 (1Н, д, J=1Гц); 7,90(1Н, с); 8,04(2Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 555 ( М-1)

Пример 188

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов (165 мг) из 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг).

т.п. 220-224$^0$ С

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,85 (3Н, т, J=8Гц); 1,20-1,44 (4Н, м); 1,75-1,90 (2Н, м); 2,65 (3Н, с); 2,74 (3Н, с); 3,47-3,56 (2Н, м); 5,56 (2Н, с); 6,73 (1Н, д, J=8Гц); 7,08(1Н, т, J=4Гц); 7,28-7,34 (2Н, м); 7,40 (1Н, уш д, J=8Гц); 7,70 (1Н, с); 8,01(1Н, с); 9,85(1Н, уш с).

Масс (ESI): м/z 529 ( М-1)

Пример 189

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов (187 мг) из 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг).

т.п. 224-226$^0$ С

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,39 (3Н, с); 2,69 (3Н, с); 2,68 (3Н, с); 5,56 (2Н, с); 6,79 (1Н, д, J=8Гц); 7,10(1Н, т, J=4Гц); 7,20-7,38 (3Н, м); 7,45 (1Н, уш д, J=8Гц); 7,72 (1Н, д, J=1Гц); 7,89 (1Н, с); 7,95-8,02 (2Н, м); 10,10(1Н, уш с).

Масс (ESI): м/z 549 ( М-1)

Пример 190

Таким же образом, как в примере 1, 5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов (199 мг) из 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг).

т.п. 246-248$^0$ С

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,66 (3Н, с); 2,70 (3Н, с); 5,55 (2Н, с); 6,79 (1Н, д, J=8Гц); 7,03(1Н, д, J=4Гц); 7,10(1Н, т, J=4Гц); 7,33-7,36 (2Н, м); 7,45 (1Н, дд, J=8,1Гц); 7,65 (1Н, д, J=4Гц); 7,71 (1Н, с); 7,94 (1Н, с); 10,19(1Н, уш с).

Масс (ESI): м/z 620 ( М-1)

Пример 191



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-5-[(E)-фенилэтинил) сульфонилкарбамоил]- 3H-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов (196 мг) из 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг).

т.п. 216-217$^0$ C

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,64 (3H, с); 2,72 (3H, с); 5,57 (2H, с); 6,72 (1H, д, J=8Гц); 7,08-7,11(2H, м); 7,30-7,52 (8H, м); 7,71 (1H, д, J=1Гц); 7,77 (1H, д, J=15Гц); 7,98 (1H, с); 10,06(1H, уш с).

Масс (ESI): m/z 561 ( M+1)

Пример 192

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-5-[(4-винилбензол) сульфонилкарбамоил]- 3H-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов (187 мг) из 3-[2-хлор-4-(тиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг).

т.п. 220-222$^0$ C

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,65 (3H, с); 2,68 (3H, с); 5,41 (1H, д, J=11Гц); 5,56 (2H, с); 5,84 (1H, д, J=18Гц); 6,70(2H, дд, J=18,11Гц); 6,79 (1H, д, J=8Гц); 7,11(1H, т, J=4Гц); 7,32-7,37 (2H, м); 7,42-7,48 (3H, м); 7,72 (1H, д, J=1Гц); 7,89 (1H, с); 8,04(2H, д, J=8Гц); 10,13(1H, уш с).

Пример 193



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов (187 мг) из 3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг).

т.п. 215-217$^0$ С

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,86 (3Н, т, J=8Гц); 1,23-1,45 (4Н, м); 1,77-1,90 (2Н, м);2,65 (3Н, с); 2,74 (3Н, с); 3,47-3,56 (2Н, м); 5,55 (2Н, с); 6,74 (1Н, д, J=8Гц); 6,89(1Н, т, J=4Гц); 7,09 (1Н, д, J=4Гц); 7,31(1Н, дд, J=8,1Гц); 7,59 (1Н, д, J=1Гц); 8,01(1Н,с); 9,82(1Н, уш с).

Масс (ESI): m/z 563 ( M-1)

Пример 194

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов (178 мг) из 3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг).

т.п. 240-241$^0$ С

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,40 (3Н, с); 2,64 (3Н, с); 2,68 (3Н, с); 5,55 (2Н, с); 6,76 (1Н, д, J=8Гц); 6,91(1Н, д J=4Гц); 7,12 (1Н, д, J=4Гц); 7,23-7,37(3Н, м); 7,61 (1Н, д, J=1Гц); 7,89(1Н,с); 7,99(2Н, д, J=8Гц); 10,08(1Н, уш с).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (ESI): м/z 583 ( M-1)

Пример 195

Таким же образом, как в примере 1, 5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил) бензил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов (175 мг) из 3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг).

т.п. 252-253$^0$ С

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,66 (3Н, с); 2,70 (3Н, с); 5,54 (2Н, с); 6,78 (1Н, д, J=8Гц); 6,91(1Н, д J=4Гц); 7,04 (1Н, д, J=4Гц); 7,11(1Н, д, J=4Гц); 7,33(1Н, дд, J=8,1Гц); 7,60 (1Н, уш с); 7,67 (1Н, д, J=4Гц); 7,94(1Н,с); 10,18(1Н, уш с).

Масс (ESI): м/z 654 ( M-1)

Пример 196

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-5-[(E)-(2-фенилэтинил) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов (208 мг) из 3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b] пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг).

т.п. 224-225$^0$ С

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,64 (3Н, с); 2,72 (3Н, с); 5,55 (2Н, с); 6,72 (1Н, д, J=8Гц); 6,90(1Н, д J=4Гц); 7,09 (1Н, д, J=4Гц); 7,12(1Н, д, J=8Гц); 7,32(1Н, дд, J=8,1Гц); 7,35-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

7,44 (3H, м); 7,47-7,52(2H, м); 7,60 (1H, д, J=1Гц); 7,77 (1H, д, J=15Гц); 7,98(1H,с); 10,03(1H, уш с).

Масс (ESI): м/z 595 ( M-1)

Пример 197

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-5-[(4-винилбензол) сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов (184 мг) из 3-[2-хлор-4-(5-хлортиофен-2-ил)бензил]-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг).

т.п. 217-218$^0$ C

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,65 (3H, с); 2,68 (3H, с); 5,42(1H, д, J=11Гц); 5,55 (2H, с); 5,86 (1H, д, J=18Гц); 6,65-6,80 (2H, м); 6,92 (2H, д, J=4Гц); 7,12(1H, д J=4Гц); 7,33 (1H, дд, J=8,1Гц); 7,28(2H, д, J=8Гц); 7,62(1H, д, J=1Гц); 7,89 (1H, с); 8,05 (2H, д, J=8Гц); 10,10(1H, уш с).

Масс (ESI): м/z 595 ( M-1)

Пример 198

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-(н-пентантио)бензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (186 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-[2-хлор-4-(н-пентан)бензил]-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (170 мг).

т.п. 153-155$^0$ C

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,91 (3H, т, J=7,5Гц); 1,25-1,48 (4H, м); 1,55-1,73 (2H, м); 2,42 (3H, с); 2,63 (3H, с); 2,94(2H, т, J=7,5Гц); 5,53 (2H, с); 6,68 (1H, д, J=8Гц); 7,12(1H, дд, J=8,1Гц); 7,27-7,40 (3H, м); 8,00-8,10 (4H, м)..

Масс (ESI): м/z 557 ( M+1)

Пример 199

Таким же образом, как в примере 1, 3-[4-(бензилтио)-2-хлор]-бензил-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (156 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-[4-(бензилтио)-2-хлор]бензил-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг).

т.п. 165-166$^0$ C

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,42 (3H, с); 2,60 (3H, с); 4,15 (2H, с); 5,52 (2H, с); 6,65 (1H, д, J=8Гц); 7,12(1H, дд, J=8,1Гц); 7,21-7,36(7H, м); 7,39 (1H, д, J=1Гц); 8,01-8,10 (4H, м)..

Масс (ESI): м/z 577 ( M+1)

Пример 200

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-((3-пиридилокси)метил)бензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (159 мг) получают в виде бледно-желтых кристаллов из 3-(2-хлор-4-((3-пиридилокси)метил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (160 мг). и (4-метилбензол)сульфонамида (101 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР(300 МГц, DMSO-$d_6$) δ: 2,38 (с,3Н); 2,46 (с,3Н); 5,19(с, 2Н); 5,84 (с, 2Н); 6,75 (д, J=8Гц, 1Н); 7,23-7,38 (м, 2Н); 7,38-7,49 (м, 3Н); 7,70 (с, 1Н); 7,84-7,94 (м, 3Н); 8,13(д, J=8Гц, 1Н); 8,18 (дд, J=5,2Гц, 1Н); 8,35 (д, J=2Гц, 1Н).

Масс (ESI): м/е 562,1 (М+Н)

Пример 201

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-этилтиобензил)-2-метил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (156 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-этилтио-бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг).

Т.пл. 162-163 °С

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,35 (3Н, т, J=7,5Гц); 2,42 (3Н, с); 2,63 (3Н, с); 2,97 (2Н, кв, J=7,5Гц); 5,53 (2Н, с); 6,69 (1Н, д, J=8Гц); 7,13 (1Н, дд, J=8,1Гц); 7,33 (2Н, д, J=8Гц); 7,39 (1Н, д, J=1Гц); 8,01-8,10 (4Н, с).

Масс (ESI): м/z 360 (М-1)

Пример 202

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-(N-бутириламино)-2-хлорбензил)-2-метил-5-((4-метилбензол) сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (225 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-(N-бутириламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

b]пиридин-5-карбоновой кислоты (210 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (232 мг)..

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,00 (3H, т, J=7Гц); 1,69-1,81 (2H, м); 2,35 (2H, т, J=7Гц); 2,42 (3H, с); 2,64 (3H, с); 5,51 (2H, с); 6,84 (1H, д, J=8Гц); 7,25 (1H, д, J=7Гц); 7,33 (1H, д, J=7Гц); 7,40 (1H, с); 7,97-8,03 (5H, м).

Масс (ESI): м/z 538 $(M-H)^-$ т.п. 242-246$^0$C

Пример 203

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-(N-бензоиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (139 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-(N-бензоиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (150 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (153 мг)..

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,40 (3H, с); 2,69 (3H, с); 5,57 (2H, с); 6,97 (1H, д, J=8Гц); 7,31 (2H, д, J=7Гц); 7,46-7,58(4H, м); 7,90 (2H, д, J=8Гц); 7,98-8,11 (4H, м).

Масс (ESI): м/z 572 $(M-H)^-$ т.п. 270-274$^0$C

Пример 204

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-(N-бензоил-N-метиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (227 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из 3-(4-(N-бензоил-N-метиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (225 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (221 мг)..

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,43 (3H, с); 2,53 (3H, с); 3,49 (3H, с); 5,52 (2H, с); 6,54 (1H, д, J=8Гц); 6,85 (1H, д, J=8Гц); 7,18-7,37(8H, м); 8,03-8,10 (4H, м).

Масс (ESI): м/z 586 $(M-H)^-$

Пример 205

5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина натриевая соль

N,N-диметилформамид (33мл) добавляют к 5-(бензолсульфонилкарбамоил)-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридину (1,0 г), и смесь нагревают до $80^0$ С. Не растворившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают N,N-диметилформамидом (3 мл) и перемешивают при комнатной температуре. При комнатной температуре добавляют 1N водный раствор (12 мл) гидроксида натрия, и смесь перемешивают в течение 30 минут. Осажденные кристаллы собирают фильтрацией, промывают N,N-диметилформамидом/водой=3/1 и водой и сушат при пониженном давлении при $60^0$ С в течение 8 часов, получая целевое соединение (600 мг)в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,49 (3H, с); 5,59 (2H, с); 6,49 (1H, д, J=8Гц); 7,32-7,51(7H, м); 7,65 (2H, д, J=8Гц); 7,80-7,86 (3H, м); 7,94 (1H, д, J=8Гц); 8,01 (1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 515



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Пример 206

Таким же образом, как в примере 205, 5-[(4-винилбензол)сульфонилкарбамоил]-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридиннатрий (532 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 5-[(4-винилбензол)сульфонилкарбамоил]-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (1 г).

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,49 (3Н, с); 5,30 (1Н, д, J=10Гц); 5,59 (2Н, с); 5,86 (1Н, д, J=17Гц); 6,50 (1Н, д, J=8Гц); 6,74 (1Н, дд, J=17,10Гц); 7,34-7,52(6Н, м); 7,64 (2Н, д, J=8Гц); 7,75-7,85 (3Н, м); 7,93 (1Н, д, J=8Гц); 8,00 (1Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): m/z 541 (M-1) т.п.> 300$^0$C

Пример 207

Таким же образом, как в примере 205, 5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридиннатрий (1,02 г) получают в виде бесцветных кристаллов из 5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил]-3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (1,2 г).

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,49 (3Н, с); 5,62 (2Н, с); 6,51 (1Н, д, J=8Гц); 7,08 (1Н, д, J=5Гц); 7,29 (1Н, д, J=3Гц); 7,34-7,53(4Н, м); 7,67 (2Н, д, J=8Гц); 7,85 (1Н, с); 7,96 (1Н, д, J=8Гц); 8,01 (1Н, д, J=8Гц).

т.п.> 250$^0$C

Пример 208



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 205, 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридиннатрий (972 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]--3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (1 г).

$^1$Н-ЯМР (DMSO-$d_6$): 2,30 (3Н, с); 2,43 (3Н, с); 2,56 (3Н, с); 5,48 (2Н, с); 6,35 (1Н, д, J=8Гц); 7,17 (2Н, д, J=8Гц); 7,40 (1Н, д, J=8Гц); 7,71 (2Н, д, J=8Гц); 7,83 (2Н, с).

т.п.> 250$^0$С

Пример 209

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-(N-бутирил-N-метиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-5-((4-метилбензол) сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (58 мг) получают в виде бледно-желтого порошка из 3-(4-(N-бутирил-N-метиламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (90 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (96 мг).

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,87 (3Н, т, J=7Гц); 1,56-1,69 (2Н, м); 2,12 (2Н, уш); 2,43 (3Н, с); 2,43 (3Н, с); 2,63 (3Н, с); 3,27(3Н, с); 5,61 (2Н, с); 6,68 (1Н, д, J=8Гц); 7,03 (1Н, дд, J=8,2Гц); 7,30-7,39 (3Н, м); 8,04-8,13 (4Н, м); 10,09 (1Н, с).

Масс (ESI): м/z 552 $(M-H)^-$

Пример 210



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(N-(-н-пентил)-амино)бензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (189мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(N-(н-пентил)амино)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (170мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (188 мг).

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,91 (3Н, т, J=7Гц); 1,34-1,42 (4Н, м); 1,57-1,62 (2Н, м); 2,42 (3Н, с); 2,66 (3Н, с); 3,05-3,13 (2Н, м); 3,83(1Н, уш); 5,45 (2Н, с); 6,48 (1Н, дд, J=8,2Гц); 6,65 (1Н, д, J=2Гц); 6,79 (1Н, д, J=8Гц); 7,33 (2Н, д, J=8Гц); 7,97-8,05 (4Н, м); 10,14 (1Н, с).

Масс (ESI): м/z 538 $(M-H)^-$ т.п. 222-223$^0$С

Пример 211

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(N-метил-N-(-н-пентил)амино)бензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (12 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(N-метил-N-(н-пентил)амино)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (45 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (48 мг).

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 0,90 (3Н, т, J=7Гц); 1,15-1,45 (4Н, м); 1,55-1,65 (2Н, м); 2,42 (3Н, с); 2,67 (3Н, с); 2,94 (3Н, с); 5,47(2Н, с); 6,53 (1Н, д, J=8Гц); 6,70 (1Н, с); 6,81 (1Н, д, J=8Гц); 7,27-7,35(2Н, м); 7,98-8,04 (4Н, м); 10,18 (1Н, с).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (ESI): м/z 552 $(M-H)^-$ т.п. 175-177$^0$C

Пример 212

Таким же образом, как в примере 1, 3-(4-(N-бензолсульфониламино)-2-хлорбензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (157 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-(N-бензолсульфониламино)-2-хлорбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (165 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (155 мг).

$^1$H-ЯМР(DMSO-$d_6$): 2,37 (3H, с); 2,39 (3H, с); 5,70 (2H, с); 6,72 (1H, д, J=8Гц); 7,00 (1H, д, J=8Гц); 7,24(1H, с); 7,42 (2H, д, J=8Гц); 7,55-7,65 (3H, м); 7,77 (2H, д, J=8Гц); 7,83-7,92 (3H, м); 8,09(1H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 608 $(M-H)^-$ т.п. 234-236$^0$C

Пример 213

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(изопропоксил-карбонил)бензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (133 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(изопропоксилкарбонил)бензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (250 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (331 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,36 (3H, с); 1,38 (3H, с); 2,42 (3H, с); 2,59 (3H, с); 5,20-5,32 (1H, м); 5,64 (2H, с); 6,71 (1H, д, J=8Гц); 7,33 (2H, д, J=8Гц); 7,85(1H, дд, J=8,2Гц); 8,02-8,16 (5H, м); 10,07 (1H, с).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (ESI): м/z 539 $(M-H)^-$ т.п. 199-201$^0$C

Пример 214

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(циклогексил-оксикарбонил)бензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (312 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(циклогексилоксикарбонил)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (289 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (231 мг).

$^1$H-ЯМР($CDMC_3$): 1,32-1,65 (6Н, м); 1,78 (2Н, уш с); 1,92 (2Н, уш с); 2,42 (3Н, с); 2,59 (3Н, с); 4,99-5,06 (1Н, м); 5,64 (2Н, с); 6,71 (1Н, д, J=8Гц); 7,73 (2Н, д, J=8Гц); 7,86(1Н, д, J=8Гц); 8,02-8,16 (5Н, м); 10,09 (1Н, с).

Масс (ESI): м/z 579 $(M-H)^-$

Пример 215

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(3-фенилуреидо)-бензил)-2-метил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (60 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(3-фенилуреидо)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (207 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (244 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,38 (3Н, с); 2,68 (3Н, с); 5,52 (2Н, с); 6,93 (1Н, д, J=8Гц); 7,05 (1Н, т, J=7Гц); 7,22(1Н, дд, J=8,2Гц); 7,27-7,33 (4Н, м); 7,42 (2Н, д, J=8Гц); 7,87 (1Н, д, J=2Гц); 7,98-8,02 (5Н, м); 8,28 (1Н, с).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (ESI): м/z 587 $(M-H)^-$

Пример 216

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-пропоксибензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (213 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-[2-хлор-4-(пропокси-бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,04 (3Н, т, J=7Гц); 1,74-1,88 (2Н, м); 2,42 (3Н, с); 2,63 (3Н, с); 3,93 (2Н, т, J=7Гц); 5,51 (2Н, с); 6,78 (2Н, с); 7,02 (1Н, с); 7,32(1Н, с); 7,35 (1Н, с); 8,00-8,10 (4Н, м); 10,12 (1Н, уш с).

Масс (ESI): м/z 511 (М-1) т.п. 144-146$^0$С

Пример 217

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-(н-пентокси)бензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (231 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-[2-хлор-4-(н-пентокси)-бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,93 (3Н, т, J=7Гц); 1,30-1,50 (6Н, м); 1,73-1,85 (2Н, м); 2,42 (3Н, с); 2,64 (3Н, с); 3,95 (2Н, т, J=7Гц); 5,51 (2Н, с); 6,78 (2Н, с); 7,02 (1Н, с); 7,32(1Н, с); 7,35 (1Н, с); 8,00-8,10 (4Н, м); 10,12 (1Н, уш с).

Масс (ESI): м/z 539 (М-1) т.п. 162-163$^0$С

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Пример 218

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-этокси)бензил-2-метил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (318 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-этокси)-бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (280 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,42 (3Н, т, J=7,5Гц); 2,43 (3Н, с); 2,64 (3Н, с); 4,04 (2Н, кв, J=7Гц);5,51 (2Н, с); 6,78 (1Н, с); 6,79 (1Н, с); 7,02(1Н, уш с); 7,34 (1Н, д, J=8Гц); 8,00-8,09 (4Н, м); 10,11 (1Н, уш с).

Масс (ESI): м/z 497 (М-1) т.п. 190-191$^0$С

Пример 219

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-(2-метоксиэтокси)бензил-2-метил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (203 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-[2-хлор-4-(2-метоксиэтокси)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (189 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,43 (3Н, с); 2,64 (3Н, с); 3,46 (3Н, с); 3,70-3,80 (2Н, м); 4,08-4,18 (2Н,м); 5,52 (2Н, с); 6,74-6,87 (2Н, м); 7,07 (1Н, уш с); 7,35(2Н, д, J=8Гц); 7,99-8,10 (4Н, м).

Масс (ESI): м/z 527 (М-1) т.п. 156-158$^0$С

Пример 220

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-[(тиофен-2-ил)метилокси[бензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (215 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-[2-хлор-4-[(тиофен-2-ил)метилокси]бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (180 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,42(3Н, с); 2,64 (3Н, с); 5,23 (2Н, с); 5,52(2Н,с); 6,81 (1Н, д, J=8Гц); 6,88 (1Н, дд, J=8,2Гц); 7,02 (1Н, дд, J=5,3Гц); 7,10-7,14 (2Н, м) 7,30-7,36 (3Н, м); 8,00-8,10 (4Н, м); 10,09 (1Н, уш с).

Масс (ESI): м/z 565 (М-1) т.п. 184-185$^0$С

Пример 221

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4-[(тиофен-3-ил)метилокси]бензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (126 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-[2-хлор-4-[(тиофен-2-ил)метилокси]бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (115 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,42 (3Н, с); 2,64 (3Н, с); 5,08 (2Н, с); 5,52(2Н,с); 6,81 (1Н, д, J=8Гц); 6,87 (1Н, дд, J=8,2Гц); 7,11 (1Н, д, J=2Гц); 7,14 (1Н, уш д, J=5Гц); 7,28-7,39 (4Н, м); 8,00-8,09 (4Н, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 565 (М-1) т.п. 198-200$^0$С

Пример 222

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4фенилэтинил)бензил]-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол)



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (123 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-фенилэтинил)бензил]-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (125 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 2,39 (3Н, с); 2,62 (3Н, с); 2,69 (3Н, с); 5,58 (2Н, с); 6,70 (1Н, уш д, J=8Гц); 7,12 (1Н, дд, J=8,1Гц); 7,23-7,43 (6Н, м); 7,48-7,58 (2Н, м); 7,65 (1Н, уш с); 7,91 (1Н, с); 8,00-8,01 (2Н, м); 10,10 (1Н, уш с).

Масс (ESI): м/z 567 (М-1) т.п. 221-222$^0$С

Пример 223

Таким же образом, как в примере 1, 3-[2-хлор-4(циклопентилметилокси)бензил]-2-метил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (66 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-[2-хлор-4-(циклопентилметилокси)бензил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (69 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 1,36-1,44(2Н, м); 1,50-1,71 (3Н, м); 1,75-1,91 (2Н, м); 2,35 (1Н, м); 2,42 (3Н, с); 2,64 (3Н, с); 3,83(21Н, д, J=5Гц); 5,51 (2Н, с); 6,78 (2Н, с); 6,02 (1Н, уш с); 7,33 (2Н, д, J=8Гц); 7,98-8,10 (4Н, м).

Масс (ESI): м/z 551 (М-1) т.п. 177-178$^0$С

Пример 224

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-фенилэтинил)бензил)-2,7-диметил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (204 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

фенилэтинил)бензил-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,86 (3Н, т, J=8Гц); 1,25-1,48 (4Н, м); 1,81-1,96 (2Н, м); 2,62 (3Н, с); 2,75 (3Н, с); 3,49-3,61 (2Н, м); 5,57(2Н, с); 6,65 (1Н, д, J=8Гц); 7,29-7,41(4Н, м); 7,48-7,56 (2Н, м); 7,65(1Н, уш с); 8,03 (1Н, с); 9,85 (1Н, уш с).

Масс (ESI): m/z 547 (M-1) т.п. 201-203$^0$C

Пример 225

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(1-гексинил)бензил)-2-метил-5-(N-(4-метилфенилсульфонил)карбамоил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (448 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(1-гексинил)-бензил-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (400 мг).

$^1$Н-ЯМР($CDCl_3$): 0,95 (3Н, т, J=6Гц); 1,40-1,65 (4Н); 2,35-2,48 (5Н); 2,60 (3Н, с); 5,57(2Н, с); 6,65 (1Н, д, J=8Гц); 7,22(1Н, д, J=8Гц); 7,34 (2Н, д, J=8Гц); 7,52(1Н, с); 8,02-8,12 (4Н).

т.п. 175-176$^0$C

Пример 226

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(циклогексилметилокси)бензил)-2,7-диметил-5-((1-пентансульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (240 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(циклогексилметилокси)бензил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

b]пиридин-5-карбоновой кислоты (254 мг) и 1-пентансульфонамида (135 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,89 (3H, т, J=7Гц); 0,96-1,93 (17H,м); 2,64 (3H, с); 2,73 (3H, с); 3,55 (2H, м); 3,72(2H, д, J=7Гц); 5,48(2H, с); 6,71 (2H, уш с); 6,98(1H, д, J=1Гц); 7,99 (1H, с).

Масс (ESI): m/z 559 (M-1)

Пример 227

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(циклогексилметилокси)бензил)-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (252 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(циклогексилметилокси)бензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (247 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (148 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,98-1,87 (11H, м); 2,42 (3H, с); 2,62 (3H, с); 2,66 (3H, с); 3,74(2H, д, J=7Гц); 5,49 (2H, с); 6,71 (2H, уш с); 7,00 (1H, д, J=1Гц); 7,33(2H, д, J=8Гц); 7,88 (1H, с); 8,03 (2H, д, J=87Гц);.

Масс (ESI): m/z 579 (M-1)

Пример 228

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-этилбензил)-2,7-диметил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (178 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-этилбензил)-2,7-диметил-3H-

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (190 мг) и 1-пентансульфонамида (125 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,88 (3H, т, J=7Гц); 1,22 (3H, т J=7Гц); 1,28-1,48 (4H, м); 1,88-1,93 (2H, м); 2,62 (2H,кв, J=7Гц); 2,74 (3H, с); 3,52-3,57 (2H, м); 5,52 (2H, с); 6,60 (1H, д, J=8Гц); 7,00 (1H, д, J=8Гц); 7,31 (1H, с); 8,01 (1H, с).

Пример 229

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-этилбензил)-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (173 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-этилбензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (190 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (142 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,24 (3H, т, J=7Гц); 2,42 (3H, с); 2,61 (3H, с); 2,64 (2H,кв, J=7Гц); 2,68 (3H, с); 5,53 (2H, с); 6,61 (1H, д, J=8Гц); 7,01 (1H, д, J=8Гц); 7,30-7,34 (3H, м); 7,90 (1H, с); 8,04 (2H, д, J=8Гц).

Пример 230

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2,7-диметил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (210 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (248 мг) и 1-пентансульфонамида (135 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,88 (3H, т, J=8Гц); 1,25-1,48 (4H, м); 1,80-1,94 (2H, м); 2,61 (3H, с); 2,76 (3H, с); 3,50-3,58 (2H, м); 5,60 (2H, с); 6,72 (1H, д, J=8Гц); 7,44 (1H, уш д, J=8Гц); 7,77 (1H, уш с); 8,05 (1H, с); 9,78 (1H, уш с).

Пример 231

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (178 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (238 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (159 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 2,42(3H, м); 2,60 (3H, с); 2,69 (3H, с); 5,61 (2H, м); 6,73 (1H, д, J=8Гц); 7,33 (2H, д, J=8Гц); 7,44 (1H, уш д, J=8Гц); 7,78 (1H, уш с); 7,93 (1H, с); 8,02 (1H, с); 10,05 (1H, уш с).

Пример 232

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-этоксибензил)-2,7-диметил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-этоксиензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (260 мг) и 1-пентансульфонамида (164 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 0,89 (3H, т, J=7Гц); 1,26-1,51 (7H, м); 1,80-1,94 (2H, м); 2,64(3H, м); 2,73 (3H, с); 3,52-3,57

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(2H, м); 4,01(2H, кв, J=7Гц); 5,49 (2H, с); 6,72 (2H, с); 6,99 (1H, с); 7,99 (1H, с); 9,89 (1H, уш с)

Пример 233

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-этоксибензил)-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-этоксиензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (250 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (178 мг).

$^1$H-ЯМР($CDCl_3$): 1,42 (3H, т, J=7Гц); 2,42(3H, с); 2,62 (3H, с); 2,66 (3H, с); 4,03(2H, кв, J=7Гц); 5,49 (2H, с); 6,72 (2H, д, J=8Гц); 6,77 (1H, д, J=8Гц); 7,01(1H, д, J=1Гц); 7,33(2H, д, J=8Гц); 7,88(1H, с); 8,03(2H, д, J=8Гц); 10,14 (1H, уш с)

Пример 234

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(паратолуолсульфонилкарбамоил) бензо[b]фуран (90 мг) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фурана (300 мг),N,N-карбонилдиимидазола (218 мг), DBU (0,20 мл) и (4-метилбензол)сульфонамида (230 мг).

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,37(3H, с); 4,06 (2H, с); 7,16(1H, д, J=8,4Гц); 7,32 (1H, дд, J=8,2 и 2,0Гц); 7,38 (2H, д, J=8,0Гц); 7,54(1H, д, J=8,7Гц); 7,62(1H, д, J=1,9Гц); 7,75(1H, д, J=8,9Гц); 7,83 (2H, д, J=8,2Гц); 7,90 (1H, с);12,35(1H, уш с)

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

ИК (Нуйол): 1700см$^{-1}$

т.п. 120-121$^{0}$C

Пример 235

Таким же образом, как в примере 1, 5-((бромтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фуран (350 мг) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фурана (280 мг),N,N-карбонилдиимидазола (190 мг), DBU (0,18 мл) и (5-бромтиофен-2-ил)сульфонамида (280 мг).

$^{1}$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,40(3H, с); 4,08 (2H, с); 7,17(1H, д, J=8,4Гц); 7,33 (1H, дд, J=8,4 и 2,2Гц); 7,35 (1H, д, J=4,1Гц); 7,58(1H, д, J=8,7Гц); 7,63(1H, д, J=2,1Гц); 7,64(1H, д, J=4,0Гц); 7,79 (1H, д, J=8,7Гц); 7,96 (1H, с).

ИК (Нуйол): 1699см$^{-1}$

т.п. 165-167$^{0}$C

Пример 236

Таким же образом, как в примере 1, 5-((5-хролтиофен-2-ил)сульфонилкарбамоил)-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фуран (210 мг) получают в виде белых кристаллов из 5-карбокси-3-(2,4-дихлорбензил)-2-метилбензо[b]фурана (230 мг), N,N-карбонилдиимидазола (170 мг), DBU (0,16 мл) и (5-хлортиофен-2-ил)сульфонамида (210 мг).

$^{1}$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,40(3H, с); 4,07 (2H, с); 7,16(1H, д, J=8,4Гц); 7,20 (1H, д, J=4,0Гц); 7,32 (1H,

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

дд, J=8,3 и 2,3Гц); 7,55(1H, д, J=8,6Гц); 7,60-7,64 (2H, м); 7,81(1H, дд, J=8,7 и 1,8Гц); 7,94(1H, д, J=1,5Гц)

ИК (Нуйол): 1700см$^{-1}$

т.п. 181-183$^{0}$C

Пример 237

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-5-(4-пентен)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (91 мг) получают в виде белых кристаллов из 3-(2-хлор-4-фенилбензил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (150 мг), N,N-карбонилдиимидазола (84 мг), DBU (79 мл) и 4-пентан-1-сульфонамида (77 мг).

$^{1}$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 1,75-1,83 (2H, м); 2,10-2,16 (2H, м); 2,49(3H, с); 3,52 (2H, т, J=7,7Гц); 4,94(1H, д, J=11,3Гц); 4,98(1H, дд, J=17,1 и 2,6Гц); 5,70-5,76 (1H, м); 5,86 (2H, с); 6,89(1H, д, J=8,1Гц); 7,38 (1H, т, J=7,3Гц); 7,45 (2H, т, J=7,3Гц); 7,54(1H, дд, J=8,1 и 1,7 Гц); 7,66(2H, д, J=7,4Гц); 7,84(1H, д, J= 1,8Гц); 8,01(1H, д, J=8,3Гц); 8,20 (1H, д, J=8,2Гц); 11,76 (1H, уш с).

т.п. 152-155$^{0}$C

Пример 238

Таким же образом, как в примере 1, 2-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-6-(пара-толуолсульфонилкарбамоил)-2H-индазол (1,00 г) получают в виде белых кристаллов из 6-карбокси-2-(2-хлор-4-фенилбензил)-3-метил-2H-индазола

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

(1,131 г), N,N-карбонилдиимидазола (0,63мг), DBU (0,58 мл) и пара-толуолсульфонамида (0,67 мг).

$^1$H-ЯМР (DMSO-$d_6$, δ м.д.): 2,39 (3H, м); 2,65(3H, с); 5,77 (2H, с); 6,80(1H, д, J=8,1Гц); 7,34-7,47 (6H, м); 7,56 (1H, д, J=8,2Гц); 7,66 (2H, д, J=7,8Гц); 7,78-7,81 (2H, м); 7,89 (2H, д, J=8,2Гц); 8,22(1H, с); 12,42 (1H, уш с).

т.п. 236-237$^0$C

Пример 239

3-(2-Хлор-4-(1-гексинил)бензил)-2-метил-5-(N-(4-метилфенилсульфонил)карбамоил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (240 мг) восстанавливают в диоксане с использованием в качестве катализатора оксида платины, получая 3-(2-хлор-4-гексилбензил)-2-метил-5-(N-(-4-метилфенилсульфонил) карбамоил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (181 мг), в виде бесцветных кристаллов.

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 0,88 (3H, т, J=6Гц); 1,22-1,66 (8H); 2,43 (3H, с); 2,59 (2H, т, J=6Гц); 2,62 (3H, с); 5,55(2H, с); 6,65(1H, д, J=8Гц); 7,02 (1H, т, J=8Гц); 7,28-7,37 (3H,); 8,01-8,11(4H).

т.п. 162-163$^0$C

Пример 240

К раствору (5 мл) 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (500 мг) в толуоле последовательно добавляют трет-бутоксид натрия (123 мг), пиперидин (109 мг), (R)-(+)-



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

BINAP (8 мг) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (4 мг) в атмосфере азота, и смесь перемешивают при 90$^0$ С в течение 30 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и добавляют воду. Добавляют 1N хлористоводородную кислоту, чтобы довести pH до 7, и смесь экстрагируют смешанным растворителем из хлороформа и метанола (хлороформ : метанол=4:1). Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют этанол, и смесь нагревают и дают остыть. Осажденные кристаллы собирают фильтрацией. Кристаллы растворяют в N,N-диметилформамиде (12 мл) и постепенно добавляют горячую воду (8,5 мл) на бане с маслом при 80$^0$ С. Смеси дают остыть при перемешивании, и осажденные кристаллы собирают фильтрацией. Кристаллы промывают водой и сушат при пониженном давлении с нагреванием, получая 3-(2-хлор-4-пиперидинобензил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (391 мг), в виде бледно-розовых кристаллов.

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,65-1,70 (6H, м); 2,42 (3H, с); 2,64 (3H, с); 2,65 (3H, с); 3,19(4H, т, J=7Гц); 5,45 (2H, с); 6,75 (2H, с); 6,95 (1H, с); 7,32 (2H, д, J=8Гц); 7,86 (1H,с); 8,04 (2H, д, J=8Гц); 10,18(1H,с).

Масс (ESI): м/z 550 $(M-H)^-$

т.п. 190-192$^0$C

Пример 241



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Таким же образом, как в примере 240, 3-(2-хлор-4-морфолинобензил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (78 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (500 мг) и морфолина (191 мг).

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 2,42 (3Н, с); 2,65 (3Н, с); 2,66 (3Н, с); 3,18 (4Н, т, J=7Гц); 3,85 (4Н, т, J=7Гц); 5,46 (2Н, с); 6,73-6,82 (2Н, м); 6,95 (1Н, д, J=2Гц); 7,33 (2Н, д, J=8Гц); 7,86 (1Н,с); 8,05 (2Н, д, J=8Гц); 10,14(1Н,с).

Масс (ESI): м/z 552 $(M-H)^-$

т.п. 235-237$^0$С

Пример 242

Таким же образом, как в примере 240, 3-(2-хлор-4-(гексаметиленимино)бензил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (142 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол)сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (600 мг) и гексаметиленимина (206 мг).

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 1,50-1,60 (4Н,м); 1,80 (4Н, уш); 2,42 (3Н, с); 2,65 (3Н, с); 2,66 (3Н, с); 3,43 (4Н, т, J=7Гц); 5,44 (2Н, с); 6,53 (1Н, дд, J=8,2 Гц); 6,70(1Н, д, J=2Гц); 6,76 (1Н, д, J=8Гц); 7,32 (2Н, д, J=8Гц); 7,85 (1Н,с); 8,04 (2Н, д, J=8Гц).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Масс (ESI): м/z 564 $(M-H)^-$

т.п. 210-212$^0$C

Пример 243

Таким же образом, как в примере 240, 3-(2-хлор-4-(1-пирролидинил)бензил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол) сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (195 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол) сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (600 мг) и пирролидина (148 мг).

$^1$Н-ЯМР ($CDCl_3$): 1,98-2,04 (4Н,м); 2,42 (3Н, с); 2,65 (3Н, с); 2,66 (3Н, с); 3,27 (4Н, т, J=7Гц); 5,45 (2Н, с); 6,43 (1Н, дд, J=8,2 Гц); 6,59(1Н, д, J=2Гц); 6,83 (1Н, д, J=8Гц); 7,32 (2Н, д, J=8Гц); 7,84 (1Н,с); 8,03 (2Н, д, J=8Гц); 10,21 (1Н, с).

Масс (ESI): м/z 536 $(M-H)^-$

т.п. 212-214$^0$C

Пример 244

Таким же образом, как в примере 240, 3-(2-хлор-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)бензил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол) сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (411 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(4-бром-2-хлорбензил)-2,7-диметил-5-((4-метилбензол) сульфонилкарбамоил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина (600 мг) и 1-метилпиперазина (154 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,35 (3H,с); 2,42 (3H, с); 2,55 (4H, т, J=7Гц); 2,64 (3H, с); 2,65 (3H, с); 3,247 (4H, т, J=7Гц); 5,46 (2H, с); 6,77 (2H, с); 6,96(1H, с); 7,33 (2H, д, J=8Гц); 7,86 (1H, с); 8,03 (2H, д, J=8Гц).

Масс (ESI): м/z 568 $(M+H)^+$

т.п. 149-151$^0$C

Пример 245

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-метилтиобензил)-2,7-диметил-5-[(4-метилбензол) сульфонилкарбамоил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (234 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-метилтиобензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (250 мг) и (4-метилбензол)сульфонамида (356 мг).

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,42 (3H,с); 2,50 (3H, с); 2,62 (3H, с); 2,67 (3H, с); 5,51 (2H, с); 6,69 (1H, д, J=8Гц);7,07 (1H, дд, J=1,8Гц); 7,32-7,35 (3H, м); 7,88 (1H, с); 8,04 (2H, д, J=8Гц).

Пример 246

Таким же образом, как в примере 1, 3-(2-хлор-4-метилтиобензил)-2,7-диметил-5-(1-пентансульфонилкарбамоил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (188 мг) получают в виде бесцветных кристаллов из 3-(2-хлор-4-метилтиобензил)-2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (260 мг) и 1-пентансульфонамида (326 мг).

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 0,88 (3H, т, J=7Гц); 1,28-1,48 (4H, м); 1,83-1,93 (2H, м); 2,48 (3H,с); 2,63 (3H, с); 2,74 (3H, с); 3,55 (2H, м); 5,51 (2H, с); 6,66 (1H, д, J=8Гц);7,03 (1H, дд, J=1,8Гц); 7,31 (1H, д, J=1Гц); 8,00 (1H, с).

Вышеприведенные сульфонамидные соединения и их фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения пригодны в качестве фармацевтических препаратов, которые могут быть использованы для профилактики и лечения заболеваний, связанных с ослабленной толерантностью к глюкозе, диабетов (например, диабета II типа), осложнений диабета (например, диабетической гангрены, диабетической артропатии, диабетической резорбции костей, диабетического гломерулосклероза, диабетической нефропатии, диабетической дерматопатии, диабетической, нейропатии, диабетической катаракты, диабетической ретинопатии и им подобным), инсулин-устойчивого синдрома (например, нарушения функции инсулиновых рецепторов, синдрома Рабсона-Менденхола, лепречаунизма, синдрома Коберлинга-Данигана, синдрома Сейпа, синдрома Лауренса, синдрома Кушинга, акромегалии и им подобных), синдрома поликистоза яичника, гиперлипидемии, артериосклероза, сердечно-сосудистых заболеваний (например, стенокардии, сердечной недостаточности и им подобным), гипергликемии ( например, характеризующейся аномальным метаболизмом сахаров, такой как нарушение питания), гипертензии, и им подобных, что

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

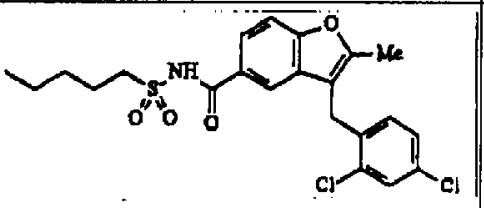
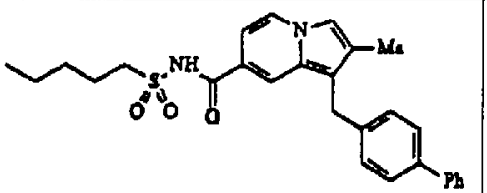
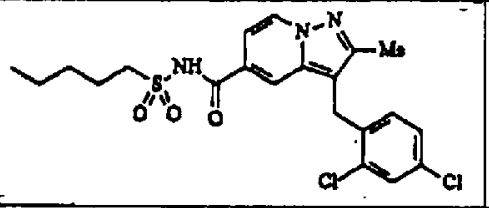
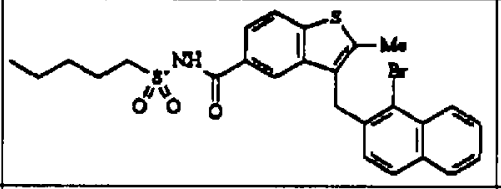
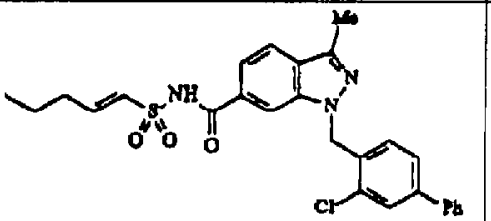
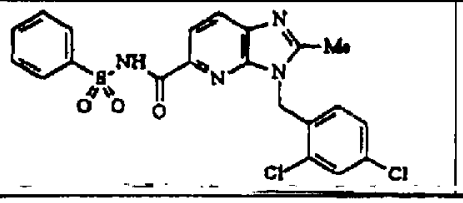
основано на их активности по снижению уровня сахара в крови, а также стенокардии, гипертензии, легочной гипертензии, застойной сердечной недостаточности, гломерулопатии ( например, диабетического гломерулосклероза), тубулоинтерстициальных нарушений например, почечных заболеваний, вызванных FK596, циклоспорином и им подобным), почечной недостаточности, атеросклероза, ангиостеноза (например, после чрезкожной артериопластики), дистальной ангиопатии, апоплексии мозга, хронических возвратных обструкций (например, бронхитов, астмы, включая хроническую астму и аллергическую астму), аутоиммунных заболеваний, аллергического ринита, крапивницы, глаукомы, заболеваний характеризующихся энтероподвижностью (например, энтеропатий, связанных с гиперчувствительностью), импотенции (например, органической импотенции, психической импотенции и им подобным), нефрита, раковой кахексии после PTCA, панкреатита, кахексии (например, прогрессивной потери веса, связанной с липолизом, миолизом, анемией, эндемией, анорексией и т.д. при хронических заболеваниях, таких как рак, туберкулез, эндокринные заболевания и СПИДа, и им подобных, что связано с их активностью по ингибированию cGMP-PDE (в особенности PDE-V ), релаксационной активностью в отношении гладкомышечной ткани, бронходелятационной активностью, вазоделятационной активностью, активностью по супрессии гладкомышечных клеток и антиаллергической активностью.

RU 2199532 C2

RU 2199532 C2

Эта заявка основана на заявках №№ 208295/1997 и 114718/1998, поданных в Японии, содержание которых включено здесь в качестве ссылок.

АКТИВНОСТЬ ПО СНИЖЕНИЮ УРОВНЯ САХАРА В КРОВИ У МЫШЕЙ db/db

| Пример No. | ФОРМУЛА | Кормовой премикс (2 недели) | | Пероральное введение (2 недели) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Доза (мг/кг) | Снижение сахара в крови (%) | Доза (мг/кг) | Снижение сахара в крови (%) |
| 30-1 |  | 10 | 71 | 10 | 73 |
| 6 |  | 10 | 64 | - | - |
| 4-1 |  | 10 | 82 | - | - |
| 23 |  | 10 | 84 | - | - |
| 60-4 |  | - | - | 0.3 | 59 |
| 8-3 |  | - | - | 1 | 46 |



RU 2199532 C2

RU 2199532 C2