



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121098** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2015 08119**
(22) Дата подання заявки: **14.01.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.04.2020**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/752,897, 61/790,952, 61/859,118**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **15.01.2013, 15.03.2013, 26.07.2013**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.12.2015, Бюл.№ 23**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.04.2020, Бюл.№ 7**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2014/011486, 14.01.2014**

(72) Винахідник(и):
Сюе Чу-Бяо (US),
Лі Юнь-Лун (US),
Фен Хао (US),
Пань Цзюнь (US),
Ван Аньлай (US),
Чжан Ке (US),
Яо Веньцин (US),
Чжан Фенлей (US),
Чжо Цзіньцун (US)
(73) Власник(и):
ІНСАЙТ ХОЛДИНГС КОРПОРЕЙШН,
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE
19803, United States of America (US)
(74) Представник:
Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2008/054749 A1 (SCHERING CORP [US]; SHIPPS GERALD W JR [US]; CHENG CLIFF C [US]; HUANG), 08.05.2008
WO 2012/120428 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BURGER MATTHEW [US]; NISHIGUCHI GISELE [US]; MACHAJE), 13.09.2012
WO 2009/109576 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BURGER MATTHEW [US]; LAN JIONG [US]; LINDVALL MIKA), 11.09.2009
HUANG XIAOHUA ET AL., "Structure-based design and optimization of 2-aminothiazole-4-carboxamide as a new class of CHK1 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 07.03.2013, vol. 23, no. 9, pages 2590-2594

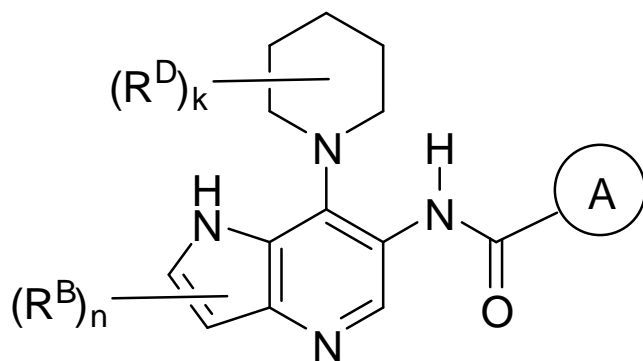
(54) ТІАЗОЛКАРБОКСАМІДИ І ПІРИДИНКАРБОКСАМІДИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ЯК ІНГІБІТОРИ РІМ-КІНАЗИ

UA 121098 C2

(57) Реферат:

Даний винахід описує похідні тiazолкарбоксаміду і піридинкарбоксаміду формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, де: X являє собою C або N; A, B і D являють собою кільця;

зв'язок --- являє собою нормалізований зв'язок в ароматичному кільці, що містить як N, так і X, який формально являє собою зв'язок C=C, коли X являє собою C, і одинарний зв'язок, коли X являє собою N; кільце A має формулу (A-1) або (A-2): де E1 і E2 являють собою кільця; їх композиції і способи використання. Сполуки інгібують активність Ріт-кіназ і ефективні при лікуванні захворювань, зв'язаних із активністю Ріт-кіназ, зокрема, наприклад, раку та інших захворювань.



ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

В даній заявці заявляється пріоритет за попередньою заявкою на патент США № 61/752897, яка подана 15 січня 2013 р., попередньою заявкою на патент США № 61/790952, яка подана 15 березня 2013 р., і попередньою заявкою на патент США № 61/859118, яка подана 26 липня 2013 р., описи яких включені до даного документу в повному об'ємі шляхом посилання.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Дана заявка стосується фармацевтично ефективних сполук. Винахід пропонує нові сполуки, а також їх композиції і способи застосування. Сполуки інгібують активність Pim-кіназ, а отже, ефективні при лікуванні захворювань, зв'язаних з активністю Pim-кіназ, зокрема, наприклад, раку і інших захворювань.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Протеїнкінази регулюють різноманітні біологічні процеси, включаючи, серед іншого, ріст, виживання, диференціацію клітин, формування органів, морфогенез, утворення нових судин, відновлення тканин і регенерацію. Протеїнкінази також виконують спеціалізовані ролі при різних захворюваннях людини, включаючи рак. Три члени родини Pim-кіназ, один із прикладів родини протеїнкіназ, спочатку були виявлені як переважні сайти інтеграції вірусу лейкозу Молоні на мишиних моделях раку. Маючи невелику, але вимірну, онкогенну активність, вони посилюють онкогени, що сприяють проліферації та виживанню, наприклад такі, що визивають різке прискорення лімфогенезу у Myc-трансгенних або Bcl2-трансгенних мишей. Mikkers et al., *Nature Genet.*, 2002, 32, 153-159; Shinto et al., *Oncogene*, 1995, 11, 1729-35.

Три нерецепторні серин/треонін кінази Pim1, Pim2 і Pim3 регулюють проліферацію і виживання клітин, впливаючи на транскрипцію генів і трансляцію білка. Zipro, et al., *Nature Cell Biol.*, 2007, 9, 932-44; Schatz, et al., *J. Exp. Med.*, 2011, 208, 1799-1807. На противагу різним іншим протеїнкіназам, яким необхідна активація фосфорилуванням, Pim-кінази конститутивно активовані, і члени родини мають частково співпадаючі субстрати-мішені і біологічні функції, а відмінності між членами родини частково обумовлені їх різним розповсюдженням в тканинах. Експресія Pim-кіназ індукується цитокінами і факторами росту. Серед цитокінів, що активують експресію Pim-кіназ, існують цитокіни, які передають сигнал через шлях JAK/STAT. Pim-кінази діють паралельно до шляху PI3K/AKT, і вони мають декілька спільних мішеней фосфорилування (наприклад, pBAD, p4EBP1). Отже, інгібітори Pim-кіназ можуть покращувати схеми лікування, які включають інгібітори або шляху JAK, або шляху PI3K/AKT.

Підвищена експресія Pim-кіназ виявлена для великої кількості різновидів гематологічного і солідного раку. Підвищена експресія різних членів родини була помічена при множинній мієломі, ГМЛ, раку підшлункової залози і гепатоцелюлярному раку. Claudio et al., *Blood* 2002, 100, 2175-86; Amson et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 8857-61; Mizuki et al., *Blood*, 2003, 101, 3164-73; Li et al., *Canc. Res.*, 2006, 66, 6741-7; Fujii et al., *Int. J. Canc.*, 2005, 114, 209-18. Підвищена експресія Pim1 спостерігається у випадку несприятливого прогнозу при лімфомі з клітин мантийної зони, раку стравоходу і голови та шиї. Hsi et al., *Leuk. Lymph.*, 2008, 49, 2081-90; Liu et al., *J. Surg. Oncol.*, 2010, 102, 683-88; Peltola et al., *Neoplasia*, 2009, 11, 629-36. Підвищена експресія Pim2 спостерігається при стрімкому перебігу хвороби у пацієнтів з ДВКЛ. Gomez-Abad et al., *Blood*, 2011, 118, 5517-27. Підвищена експресія часто спостерігається там, де є підвищена експресія Myc, і Pim-кінази можуть зміщувати стійкість до традиційних хімотерапевтичних агентів і опромінення. Chen et al., *Blood*, 2009, 114, 4150-57; Isaac et al., *Drug Resis. Updates*, 2011, 14, 203-11; Hsu et al., *Cancer Lett.*, 2012, 319, 214; Peltola et al., *Neoplasia*, 2009, 11, 629-36.

Отже, ці дані вказують на те, що інгібування Pim-кіназ буде ефективним для отримання терапевтичної корисності у пацієнтів з раком.

Дані, отримані на мишах, які не мають одного або декількох членів родини Pim-кіназ, свідчать про те, що інгібітор rap-Pim мав би задовільний профіль токсичності. Миші, у яких відсутні три члени родини, життєздатні, але трохи менше, ніж тварини дикого типу з того ж виводка. Mikkers et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2004, 24, 6104-15. Так як Pim-кінази також беруть участь в різних імунних і запальних реакціях, і ці симптоми потребують лікарських засобів з меншою кількістю побічних ефектів, очікується, що інгібітори Pim-кіназ будуть ефективні при лікуванні пацієнтів з колітом (Shen et al., *Dig. Dis. Sci.*, 2012, 57, 1822-31), алергією на арахіс (Wang et al., *J. All. Clin. Immunol.*, 2012, 130, 932-44), множинним склерозом і вовчаком (Davis et al., "Small Molecule Dual Antagonist of Pim 1 and 3 Kinases Ameliorate Experimental Autoimmune Encephalomyelitis", 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 13-16 October 2010, Gothenburg, Sweden, Poster P436; Robinson et al., *J. Immunol.*, 2012, 188, 119.9), і ревматоїдним артритом (Yang et al., *Immunol.* 2010, 131, 174-182) та іншими імунними і запальними захворюваннями.

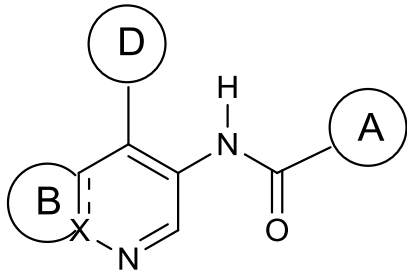
Тому Pim-кінази розглядають як придатні мішені для розробки лікарських препаратів. Swords

et al., Curr. Drug Targets, 2011, 12(14), 2059-66; Merkel et al., Exp. Opin. Investig. Drugs, 2012, 21, 425-38; Morwick et al., Exp. Opin. Ther. Patents, 2010, 20(2), 193-212.

Таким чином, існує необхідність в нових сполуках, які інгібують Pim-кінази. Дана заявка описує нові інгібітори Pim-кіназ, які ефективні при лікуванні захворювань, зв'язаних з експресією або активністю однієї або більше Pim-кіназ, наприклад раку і інших захворювань.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід пропонує, зокрема, сполуку формули (I):



(I);

або її фармацевтично прийнятну сіль, де змінні такі, як визначено нижче.

Даний винахід також пропонує композиції, які складаються зі сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і щонайменше одного фармацевтично прийнятного носія.

Даний винахід також пропонує способи лікування раку і інших захворювань, які включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Подробиці одного або більше варіантів реалізації винаходу викладені в описі нижче. Інші ознаки, об'єкти і переваги будуть очевидні з опису і з формули винаходу.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС

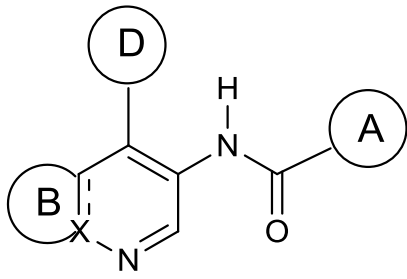
Припускається, що після слів "наприклад" і "такі як" і їх граматичних еквівалентів йде фраза "і без обмеження", якщо явно не вказано інше.

В даному документі форми однини включають форми множини, якщо контекст явно не вказує на зворотнє.

В даному документі термін "приблизно" означає "близько" (наприклад, плюс чи мінус близько 10 % від вказаного значення).

I. СПОЛУКИ

Даний винахід пропонує, зокрема, сполуку формули (I):



(I);

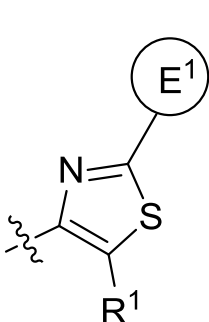
або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

X являє собою C або N;

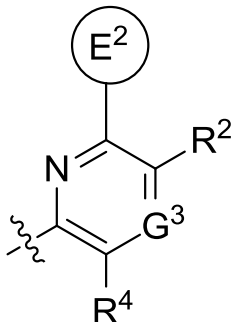
A, B і D являють собою кільця;

зв'язок \equiv являє собою нормалізований зв'язок в ароматичному кільці, що містить як N, так і X, який формально являє собою зв'язок C=C, коли X являє собою C, і одинарний зв'язок, коли X являє собою N;

кільце A має формулу (A-1) або (A-2):

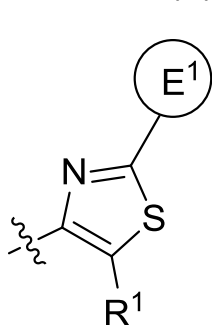


(A-1);

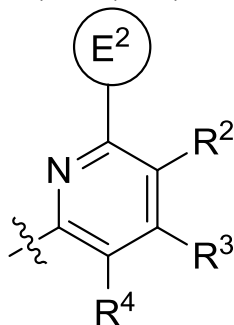


(A-2); або

кільце A має формулу (A-1) або (A-2a):



(A-1);



(A-2a);

де E¹ і E² являють собою кільця;

кільце B являє собою конденсований 3-7-членний карбоцикл або конденсований 4-7-членний гетероцикл, кожен з яких заміщений n замісниками, незалежно вибраними з R^B, де n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

кільце D являє собою C₃₋₇ циклоалкільну групу або 4-10-членну гетероциклоалкільну групу, кожна з яких заміщена k замісниками, незалежно вибраними з R^D, де k дорівнює 0, 1, 2 або 3;

кільце E¹ вибране з C₃₋₇ циклоалкілу, C₆₋₁₀ арилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу і 5-10-членного гетероарилу, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^E;

кільце E² вибране з C₃₋₇ циклоалкілу, C₆₋₁₀ арилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу і 5-10-членного гетероарилу, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^E;

R¹ вибраний з H, F і NH₂;

R² вибраний з H, галогену і CN;

R³ вибраний з H, галогену і CN;

R⁴ вибраний з H, F і NH₂;

кожен R^B незалежно вибраний з Cy^B, галогену, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, °C(O)R^{b1}, °C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1} і оксо; де вищезгадані C₁₋₆ алкільний, C₂₋₆ алкенільний і C₂₋₆ алкінільний замісники R^B, кожен незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Cy^B, галогену, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, °C(O)R^{b1}, °C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} і S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

кожен R^D незалежно вибраний з Cy^D, галогену, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, °C(O)R^{b2}, °C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2} і оксо; де вищезгадані C₁₋₆ алкільний, C₂₋₆ алкенільний і C₂₋₆ алкінільний замісники R^D, кожен незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Cy^D, галогену, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, °C(O)R^{b2}, °C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} і S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

кожен R^E незалежно вибраний з Cy^E, галогену, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, °C(O)R^{b3}, °C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} і оксо; де вищезгадані C₁₋₆ алкільний, C₂₋₆ алкенільний і C₂₋₆ алкінільний замісники R^E, кожен незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Cy^E, галогену, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, °C(O)R^{b3}, °C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

кожен Cy^B, Cy^D і Cy^E незалежно вибраний з C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₁₀ циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₁₀ циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4},

$C(O)OR^{a4}, ^\circ C(O)R^{b4}, ^\circ C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4},$
 $C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)_2R^{b4},$
 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)_2R^{b4}$ і $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, де вищезгадані C_{1-6} алкільний,
 C_{2-6} алкенільний, C_{2-6} алкінільний, C_{3-10} циклоалкільний, 5-10-членний гетероарильний і 4-10-
 членний гетероциклоалкільний замісники Cu^B, Cu^D або Cu^E , кожен необов'язково заміщений 1, 2
 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} галогеналкілу, $CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4},$
 $C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, ^\circ C(O)R^{b4}, ^\circ C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4},$
 $NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)_2R^{b4},$
 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)_2R^{b4}$ і $S(O)_2NR^{c4}R^{d4},$
 кожен $R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}$ і R^{d4} незалежно
 вибраний з H, C_{1-6} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{6-10} арилу, C_{3-10}
 циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4}
 алкілу, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкілу, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкілу або (4-10-членний
 гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкілу, де вищезгадані C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-10}
 циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл,
 C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл і (4-10-членний
 гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно
 вибраними з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, галогену, $CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5},$
 $C(O)OR^{a5}, ^\circ C(O)R^{b5}, ^\circ C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5},$
 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)_2R^{b5}, NR^{c5}S(O)_2R^{b5},$
 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5},$
 або будь-які R^{c1} і R^{d1} , приєднані до одного і того ж атома N, разом з атомом N, до якого вони
 приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково
 заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, 3-7-
 членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу, 5-6-членного гетероарилу, C_{1-6} галогеналкілу, галогену,
 $CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, ^\circ C(O)R^{b5}, ^\circ C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5},$
 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5},$
 $S(O)_2R^{b5}, NR^{c5}S(O)_2R^{b5}, NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, де вищезгадані C_{1-6} алкіл, C_{3-7}
 циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково
 заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4}
 галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, $CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5},$
 $C(O)OR^{a5}, ^\circ C(O)R^{b5}, ^\circ C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5},$
 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)_2R^{b5}, NR^{c5}S(O)_2R^{b5},$
 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5},$
 або будь-які R^{c2} і R^{d2} , приєднані до одного і того ж атома N, разом з атомом N, до якого вони
 приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково
 заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, 4-7-
 членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу і 5-6-членного гетероарилу, C_{1-6} галогеналкілу,
 галогену, $CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, ^\circ C(O)R^{b5}, ^\circ C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5},$
 $NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5},$
 $S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)_2R^{b5}, NR^{c5}S(O)_2R^{b5}, NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, де вищезгадані C_{1-6} алкіл,
 C_{3-7} циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-6-членний гетероарил
 необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4}
 галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, $CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5},$
 $C(O)OR^{a5}, ^\circ C(O)R^{b5}, ^\circ C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5},$
 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)_2R^{b5}, NR^{c5}S(O)_2R^{b5},$
 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5},$
 або будь-які R^{c3} і R^{d3} , приєднані до одного і того ж атома N, разом з атомом N, до якого вони
 приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково
 заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, 4-7-
 членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу і 5-6-членного гетероарилу, C_{1-6} галогеналкілу,
 галогену, $CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, ^\circ C(O)R^{b5}, ^\circ C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5},$
 $NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}$

або будь-які R^{c4} і R^{d4} , приєднані до одного і того ж атома N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, 3-7-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу, 5-6-членного гетероарилу, C_{1-6} галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, де вищезгадані C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, 3-7-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

кожен R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} і R^{d5} незалежно вибраний з H, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{2-4} алкенілу і C_{2-4} алкінілу, де вищезгадані C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл і C_{2-4} алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтію, C_{1-4} алкіламіно, ді(C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-4} галогеналкілу і C_{1-4} галогеналкокси;

або будь-які R^{c5} і R^{d5} , приєднані до одного й того ж атома N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтію, C_{1-4} алкіламіно, ді(C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-4} галогеналкілу і C_{1-4} галогеналкокси; і

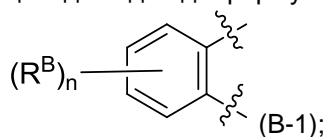
кожен R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} і R^{e5} незалежно вибраний з H, C_{1-4} алкілу і CN.

В деяких варіантах реалізації винаходу X являє собою C.

В деяких варіантах реалізації винаходу X являє собою N.

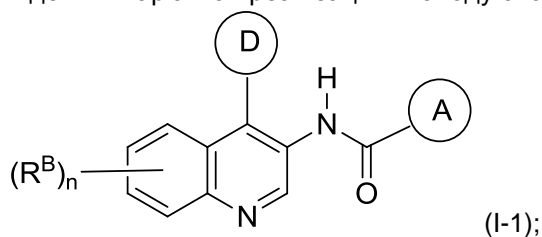
В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В являє собою конденсований 3-7-членний карбоцикл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^B .

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В являє собою конденсоване бензенове кільце відповідно до формули (B-1):



де n дорівнює 0, 1, 2 або 3.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука відповідає формулі (I-1):



де n дорівнює 0, 1, 2 або 3.

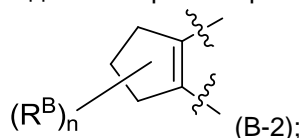
В деяких таких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 0.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 1.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В являє собою конденсоване 3-7-членне циклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^B .

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В являє собою конденсований 5-членний карбоцикл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^B .

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В відповідає формулі (B-2):

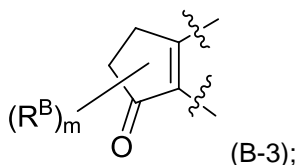


де n дорівнює 0, 1 або 2.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 0.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 1.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В відповідає формулі (B-3):

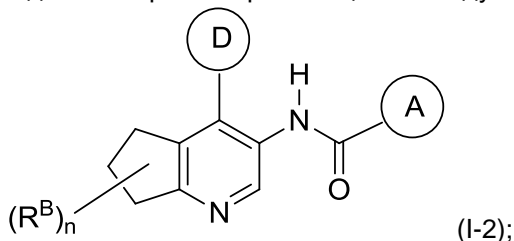


де m дорівнює 0, 1 або 2.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу m дорівнює 0.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу m дорівнює 1.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука відповідає формулі (I-2):

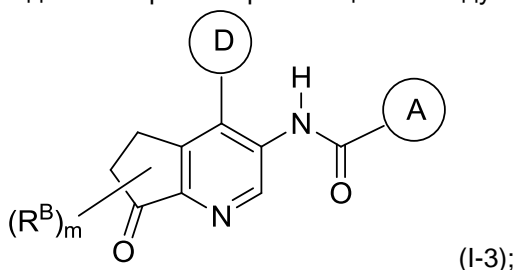


де n дорівнює 0, 1, 2 або 3.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 0.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 1.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука відповідає формулі (I-3):



де m дорівнює 0, 1 або 2.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу m дорівнює 0.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу m дорівнює 1.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В являє собою конденсований 4-7-членний гетероцикл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^B .

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В являє собою конденсоване 5-6-членне гетероарильне кільце, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^B .

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В являє собою конденсоване 4-7-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^B .

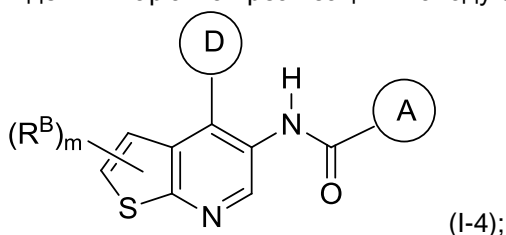
В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В являє собою конденсований 5-членний гетероцикл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^B .

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В являє собою конденсований 5-членний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^B .

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В являє собою конденсований 5-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^B .

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В вибране з тієно, піроло, дигідрофуру і піразоло, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^B .

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука може відповідати формулі (I-4):

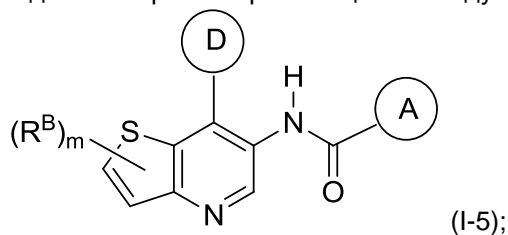


де m дорівнює 0, 1 або 2.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу m дорівнює 0.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу m дорівнює 1.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука може відповідати формулі (I-5):

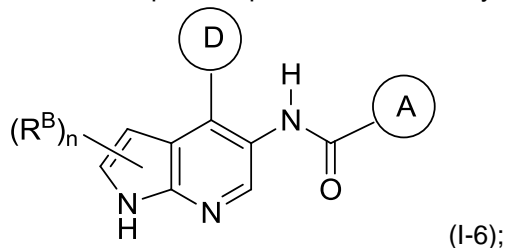


де m дорівнює 0, 1 або 2.

5 В деяких таких варіантах реалізації винаходу m дорівнює 0.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу m дорівнює 1.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука може відповідати формулі (I-6):

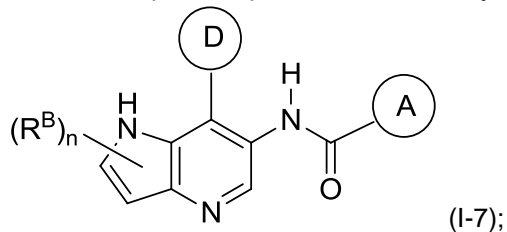


де n дорівнює 0, 1, 2 або 3, а R^B може бути заміщеним біля атома Нітрогену кільця В.

10 В деяких таких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 0.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 1.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука може відповідати формулі (I-7):

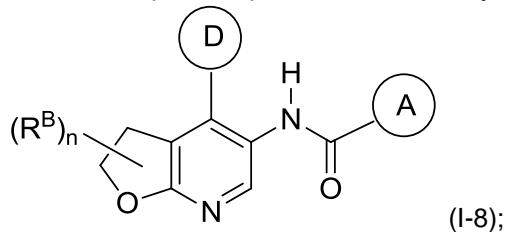


де n дорівнює 0, 1, 2 або 3, а R^B може бути заміщеним біля атома Нітрогену кільця В.

15 В деяких таких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 0.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 1.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука може відповідати формулі (I-8):

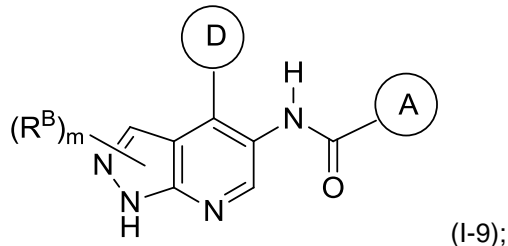


де m дорівнює 0, 1 або 2.

20 В деяких таких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 0.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 1.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука може відповідати формулі (I-9):



де m дорівнює 0, 1 або 2, а R^B може бути заміщеним біля атома Нітрогену кільця В.

25 В деяких таких варіантах реалізації винаходу m дорівнює 0.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу m дорівнює 1.

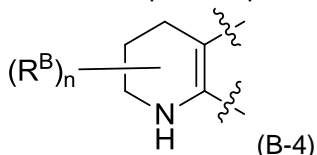
В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В являє собою конденсований 6-членний

гетероцикл, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^B .

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В являє собою конденсований 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^B .

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В являє собою конденсований 6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^B .

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В відповідає формулі (B-4):

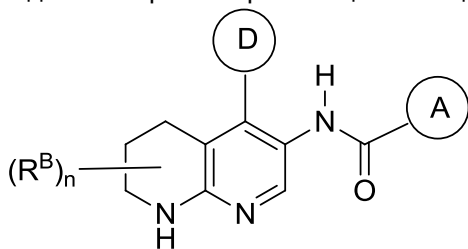


де n дорівнює 0, 1, 2 або 3, а R^B може бути заміщеним біля атома Нітрогену кільця В.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 0.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 1.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука відповідає формулі (I-10):



де n дорівнює 0, 1, 2 або 3, а R^B може бути заміщеним біля атома Нітрогену кільця В.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 0.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 1.

В деяких варіантах реалізації винаходу кожен R^B незалежно вибраний з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, OR^{a1} і оксо.

В деяких варіантах реалізації винаходу кожен R^B незалежно вибраний з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, OR^{a1} .

В деяких варіантах реалізації винаходу кожен R^B незалежно вибраний з CN, OH, метокси і оксо.

В деяких варіантах реалізації винаходу кожен R^B незалежно вибраний з CN, OH і метокси.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В незаміщене або заміщене 1 замісником, вибраним з R^B .

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце В незаміщене.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце D являє собою C_{3-7} циклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^D .

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце D являє собою 4-10-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^D .

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце D являє собою 5-членну або 6-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^D .

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце D являє собою піролідін, піперидин або азепан, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^D .

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце D являє собою піперидин, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^D .

В деяких варіантах реалізації винаходу атом кільця D утворює зв'язок з залишком молекули.

В деяких варіантах реалізації винаходу кожен R^D незалежно вибраний з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

В деяких варіантах реалізації винаходу кожен R^D незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, OR^{a2} і $NR^{c2}R^{d2}$.

В деяких варіантах реалізації винаходу кожен R^D незалежно вибраний з метилу, OH і NH_2 .

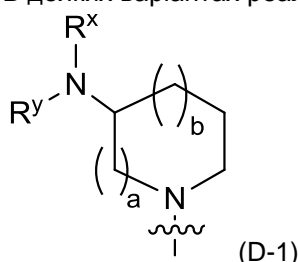
В деяких варіантах реалізації винаходу кільце D являє собою піперидин-1-іл, заміщений в положенні 3 аміногрупою. Кільце D може являти собою, наприклад, 3-амінопіперидин-1-іл, 3-аміно-4-гідроксипіперидиніл або 3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидиніл.

В деяких варіантах реалізації винаходу атом Карбону в положенні 3 кільця піперидин-1-ілу, який утворює кільце D, має S-конфігурацію, коли атом Карбону в положенні 2 кільця піперидин-

1-ілу, який утворює кільце D, старший за атом в положенні 4 відповідно до правил Кана-Інгольда-Прелога, і R-конфігурацію, коли атом Карбону в положенні 4 кільця піперидин-1-ілу, який утворює кільце D, старший за атом Карбону в положенні 4 відповідно до правил Кана-Інгольда-Прелога. Кільце D може являти собою, наприклад, (3S)-амінопіперидин-1-іл, (3R, 4R)-3-аміно-4-гідроксипіперидиніл, (3R, 4S)-3-аміно-4-гідроксипіперидиніл, (3R, 4R, 5R)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидиніл, (3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидиніл, (3R, 4S, 5R)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидиніл або (3R, 4S, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидиніл.

В деяких варіантах реалізації винаходу атом Карбону в положенні 3 кільця піперидин-1-ілу, який утворює кільце D, має R-конфігурацію, коли атом Карбону в положенні 2 кільця піперидин-1-ілу, який утворює кільце D, старший за атом в положенні 4 відповідно до правил Кана-Інгольда-Прелога, і S-конфігурацію, коли атом Карбону в положенні 4 кільця піперидин-1-ілу, який утворює кільце D, старший за атом Карбону в положенні 4 відповідно до правил Кана-Інгольда-Прелога. Кільце D може являти собою, наприклад, (3R)-амінопіперидин-1-іл, (3S, 4S)-3-аміно-4-гідроксипіперидиніл, (3S, 4R)-3-аміно-4-гідроксипіперидиніл, (3S, 4R, 5R)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидиніл, (3S, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидиніл, (3S, 4S, 5R)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидиніл або (3S, 4S, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидиніл.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце D являє собою групу формули (D-1):



де:

R^x являє собою H, C_{1-6} алкіл або $OC(=O)C_{1-6}$ алкіл;

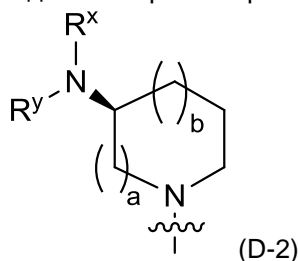
R^y являє собою H або C_{1-6} алкіл;

a дорівнює 1 або 2;

b дорівнює 0, 1 або 2; i

сума a і b дорівнює 1, 2 або 3.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце D являє собою групу формули (D-2):



де R^x , R^y , a і b такі, як визначено для формули (D-1).

В деяких варіантах реалізації винаходу, коли кільце D являє собою групу формули (D-1) або (D-2), R^x являє собою H.

В деяких варіантах реалізації винаходу, коли кільце D являє собою групу формули (D-1) або (D-2), R^y являє собою H.

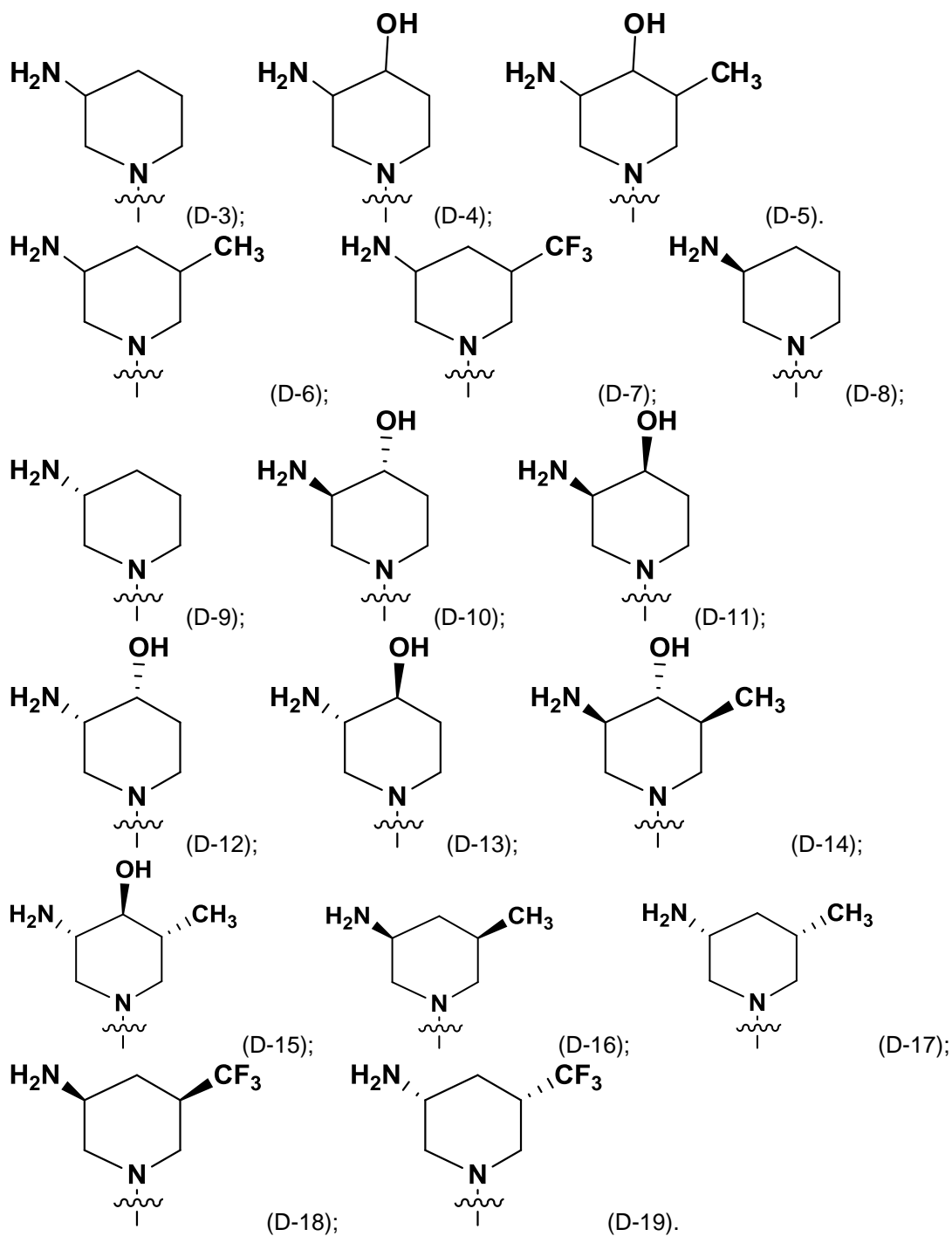
В деяких варіантах реалізації винаходу, коли кільце D являє собою групу формули (D-1) або (D-2), a дорівнює 1.

В деяких варіантах реалізації винаходу, коли кільце D являє собою групу формули (D-1) або (D-2), b дорівнює 1.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце D являє собою групу формули (D-2), де R^x являє собою H, C_{1-6} алкіл або $OC(=O)C_{1-6}$ алкіл; R^y являє собою H або C_{1-6} алкіл; a дорівнює 1 або 2; b дорівнює 0, 1 або 2; сума a і b дорівнює 1, 2 або 3; i кільце D необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу, OH і C_{1-6} алкокси.

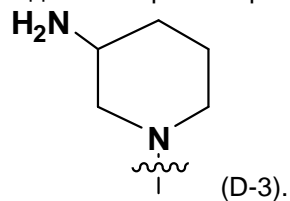
В деяких варіантах реалізації винаходу кільце D являє собою групу формули (D-2), де: R^x являє собою H, C_{1-6} алкіл; R^y являє собою H або C_{1-6} алкіл; a дорівнює 1; b дорівнює 1; i кільце D необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу, OH і C_{1-6} алкокси.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце D являє собою групу, вибрану з формул (D-3)-(D-19):

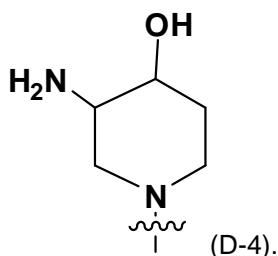


5

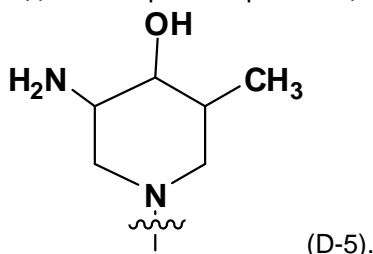
В деяких варіантах реалізації винаходу кільце D являє собою групу формули (D-3):



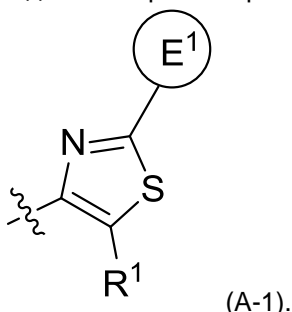
В деяких варіантах реалізації винаходу кільце D являє собою групу формули (D-4):



В деяких варіантах реалізації винаходу кільце D являє собою групу формули (D-5):



В деяких варіантах реалізації винаходу кільце A має формулу (A-1):



В деяких варіантах реалізації винаходу R¹ вибраний з Н і NH₂.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E¹ являє собою C₆₋₁₀ арил, який необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^E.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E¹ являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^E.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E¹ являє собою феніл, який є 2,6-дизаміщеним замісниками, незалежно вибраними з R^E.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E¹ являє собою 5-10-членний гетероарил, який необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^E.

В деяких варіантах реалізації винаходу кожен R^E незалежно вибраний з галогену, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ галогеналкілу, CN, OR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

В деяких варіантах реалізації винаходу кожен R^E незалежно вибраний з галогену.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E¹ являє собою феніл, який є 2,6-дигалогензаміщеним.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E¹ являє собою 2,6-дифлуорофеніл.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E¹ являє собою феніл, який є 2,6-дигалогензаміщеним і додатково заміщений ще одним замісником, переважно в положенні 4.

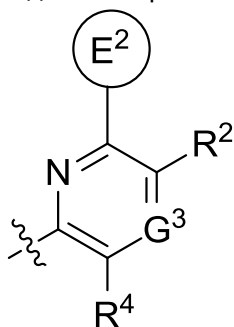
В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E¹ являє собою феніл, який є 2,6-дигалогензаміщеним (наприклад, 2,4-дифлуорозаміщеним) і додатково заміщений ще одним замісником (наприклад, в положенні 4), де додатковий замісник вибраний з, наприклад, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ метансульфанілу, C₁₋₆ метансульфінілу, C₁₋₆ метансульфонілу, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкіленілу, гідрокси-C₁₋₆ алкілену або тетрагідро-2Н-піран-3-ілокси, наприклад, метокси, етокси, метансульфонілу, метансульфонілу, метансульфонілу, або метоксиметилу, або 2-гідроксипропан-2-ілу.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E¹ являє собою 2,6-дифлуорофеніл, 2,6-дифлуоро-4-(2-гідрокси-2-пропіл)феніл, 2,6-дифлуоро-4-метансульфанілфеніл, 2,6-дифлуоро-4-метансульфінілфеніл, 2,6-дифлуоро-4-метансульфонілфеніл, 2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл, 2,6-дифлуоро-4-метоксифеніл, 2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл або 2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2Н-піран-3-ілокси)феніл.

В деяких варіантах реалізації винаходу G³ являє собою CR³.

В деяких варіантах реалізації винаходу G³ являє собою N.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце А має формулу (А-2):

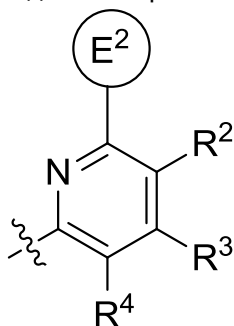


(A-2);

В деяких таких варіантах реалізації винаходу G³ являє собою CR³.

В деяких таких варіантах реалізації винаходу G³ являє собою N.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце А має формулу (А-2):



(A-2a).

В деяких варіантах реалізації винаходу R² являє собою Н або галоген.

В деяких варіантах реалізації винаходу R² являє собою F.

В деяких варіантах реалізації винаходу R³ являє собою Н.

В деяких варіантах реалізації винаходу R⁴ вибраний з Н і NH₂.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E² являє собою C₆₋₁₀ арил, який необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^E.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E² являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^E.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E² являє собою феніл, який є 2,6-дизаміщеним замісниками, незалежно вибраними з R^E.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E² являє собою 5-10-членний гетероарил, який необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^E.

В деяких варіантах реалізації винаходу кожен R^E незалежно вибраний з галогену, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ галогеналкілу, CN, OR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

В деяких варіантах реалізації винаходу кожен R^E незалежно вибраний з галогену.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E² являє собою феніл, який є 2,6-дигалогензаміщеним.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E² являє собою 2,6-дифлуорофеніл.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E² являє собою феніл, який є 2,6-дигалогензаміщеним і додатково заміщений ще одним замісником, переважно в положенні 4.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E² являє собою феніл, який є 2,6-дигалогензаміщеним (наприклад, 2,4-дифлуорозаміщеним) і додатково заміщений ще одним замісником (наприклад, в положенні 4), де додатковий замісник вибраний з, наприклад, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ метансульфанілу, C₁₋₆ метансульфінілу, C₁₋₆ метансульфонілу, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкіленілу, гідрокси-C₁₋₆ алкілену або тетрагідро-2Н-піран-3-ілокси, наприклад, метокси, етокси, метансульфонілу, метансульфонілу, метансульфонілу, або метоксиметилу, або 2-гідроксипропан-2-ілу.

В деяких варіантах реалізації винаходу кільце E² являє собою 2,6-дифлуорофеніл, 2,6-дифлуоро-4-(2-гідрокси-2-пропіл)феніл, 2,6-дифлуоро-4-метансульфанілфеніл, 2,6-дифлуоро-4-метансульфінілфеніл, 2,6-дифлуоро-4-метансульфонілфеніл, 2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл, 2,6-дифлуоро-4-метоксифеніл, 2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл або 2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2Н-піран-3-ілокси)феніл.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} і R^{d3}

кожен незалежно являє собою Н або C_{1-6} алкіл.

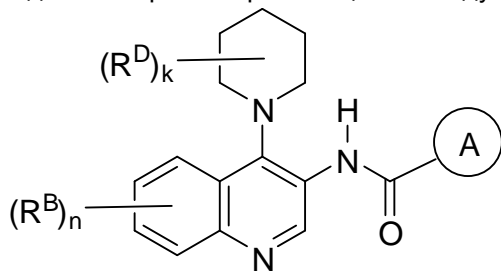
В деяких варіантах реалізації винаходу R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} і R^{d4} кожен незалежно являє собою Н або C_{1-6} алкіл.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} і R^{d5} кожен незалежно являє собою Н або C_{1-6} алкіл.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} і R^{e5} кожен незалежно являє собою Н або C_{1-6} алкіл.

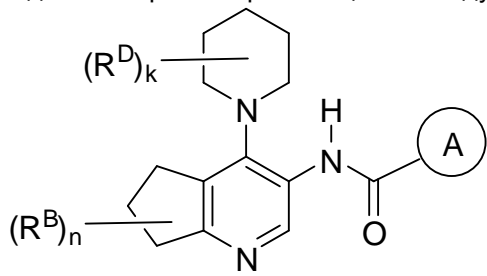
В деяких варіантах реалізації винаходу R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} і R^{e5} кожен незалежно являє собою Н.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука відповідає формулі (II-1):



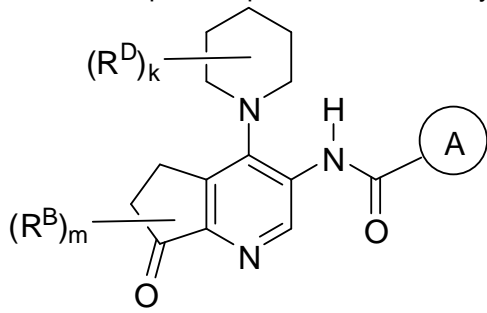
де n дорівнює 0, 1, 2 або 3; k дорівнює 0, 1, 2 або 3, і R^B , R^D і кільце A такі, як визначено вище для сполук формули (I) або їх будь-яких варіантів реалізації.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука відповідає формулі (II-2):



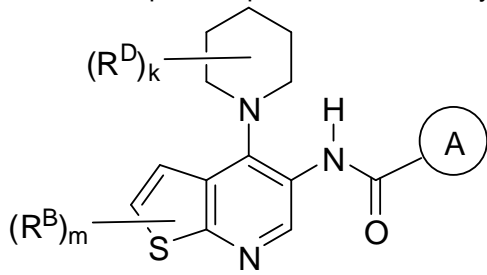
де n дорівнює 0, 1, 2 або 3; k дорівнює 0, 1, 2 або 3, і R^B , R^D і кільце A такі, як визначено вище для сполук формули (I) або їх будь-яких варіантів реалізації.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука відповідає формулі (II-3):



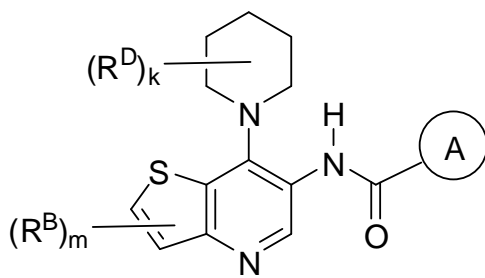
де m дорівнює 0 або 1; k дорівнює 0, 1, 2 або 3, і R^B , R^D і кільце A такі, як визначено вище для сполук формули (I) або їх будь-яких варіантів реалізації.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука відповідає формулі (II-4):



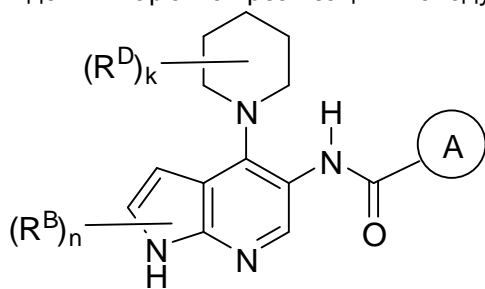
де m дорівнює 0, 1 або 2; k дорівнює 0, 1, 2 або 3, і R^B , R^D і кільце A такі, як визначено вище для сполук формули (I) або їх будь-яких варіантів реалізації.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука відповідає формулі (II-5):



де m дорівнює 0, 1 або 2; k дорівнює 0, 1, 2 або 3, R^B , R^D і кільце A такі, як визначено вище для сполук формули (I) або їх будь-яких варіантів реалізації.

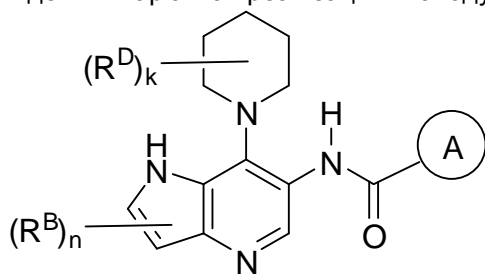
В деяких варіантах реалізації винаходу сполука відповідає формулі (II-6):



5

де n дорівнює 0, 1, 2 або 3; k дорівнює 0, 1, 2 або 3, R^B , R^D і кільце A такі, як визначено вище для сполук формули (I) або їх будь-яких варіантів реалізації.

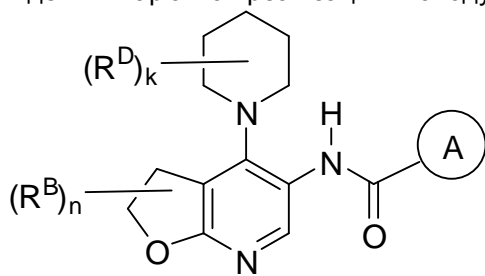
В деяких варіантах реалізації винаходу сполука відповідає формулі (II-7):



10

де n дорівнює 0, 1, 2 або 3; k дорівнює 0, 1, 2 або 3, R^B , R^D і кільце A такі, як визначено вище для сполук формули (I) або їх будь-яких варіантів реалізації.

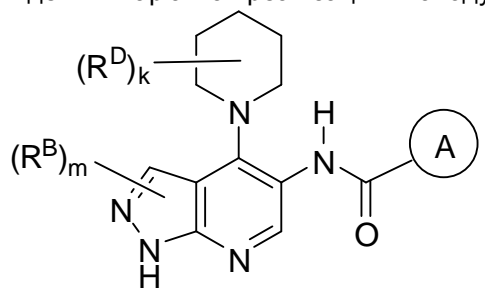
В деяких варіантах реалізації винаходу сполука відповідає формулі (II-8):



15

де m дорівнює 0, 1 або 2; k дорівнює 0, 1, 2 або 3, R^B , R^D і кільце A такі, як визначено вище для сполук формули (I) або їх будь-яких варіантів реалізації.

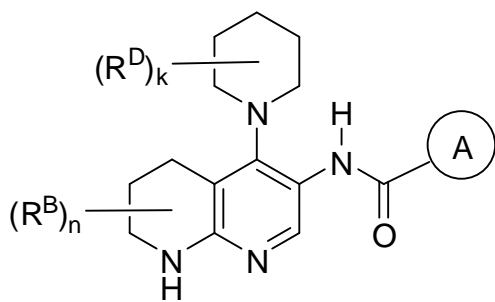
В деяких варіантах реалізації винаходу сполука відповідає формулі (II-9):



де m дорівнює 0, 1 або 2; k дорівнює 0, 1, 2 або 3, R^B , R^D і кільце A такі, як визначено вище для сполук формули (I) або їх будь-яких варіантів реалізації.

20

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука відповідає формулі (II-10):



(II-10);

де n дорівнює 0, 1, 2 або 3; k дорівнює 0, 1, 2 або 3, R^B , R^D і кільце A такі, як визначено вище для сполук формули (I) або їх будь-яких варіантів реалізації.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполука може бути вибрана з таких сполук, як:
 5-аміно-N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]хінолін-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]хінолін-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;
 5-аміно-N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]тієно[2,3-*b*]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]тієно[2,3-*b*]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

5-аміно-N-{7-[3-амінопіридин-1-іл]тієно[3,2-*b*]піридин-6-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

N-{7-[3-амінопіридин-1-іл]тієно[3,2-*b*]піридин-6-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

5-аміно-N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

5-аміно-N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-*b*]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-*b*]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-*b*]піридин-5-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

3-аміно-N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-*b*]піридин-5-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[*b*]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

5-аміно-N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[*b*]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

5-аміно-N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[*b*]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[*b*]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

5-аміно-N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-7-метокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[*b*]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

5-аміно-N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-7-ціано-6,7-дигідро-5Н-циклопента[*b*]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

5-аміно-N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-7-гідрокси-7-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[*b*]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

5-аміно-N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-7-оксо-6,7-дигідро-5Н-циклопента[*b*]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[*b*]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[*b*]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

3-аміно-N-{4-[3-амінопіридин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[*b*]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

5-аміно-N-{4-[3-аміно-4-гідроксипіридин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[*b*]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;

5-аміно-N-{4-[3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіридин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

циклопента[б]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-5-циклопропіл-4-гідроксипіперидин-1-іл]}-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

5 N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-5-циклопропіл-4-гідроксипіперидин-1-іл]}-(7R)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-5-циклопропіл-4-гідроксипіперидин-1-іл]}-(7S)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

10 N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]}-2,3-дигідрофуоро[2,3-б]піридин-5-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2Н-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]}-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2Н-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

15 N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]}-(7R)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2Н-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]}-(7S)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2Н-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

20 3-аміно-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]}-2,3-дигідрофуоро[2,3-б]піридин-5-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]}-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

25 N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]}-(7R)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]}-(7S)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

30 N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]}-2,3-дигідрофуоро[2,3-б]піридин-5-іл}-6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]}-2,3-дигідрофуоро[2,3-б]піридин-5-іл}-6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід;

35 5-аміно-N-{4-[(3R, 4S, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-іл]}-2,3-дигідрофуоро[2,3-б]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід; і

5-аміно-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-іл]}-2,3-дигідрофуоро[2,3-б]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід.

Крім того, зрозуміло, що деякі ознаки винаходу, які для ясності описані в різних варіантах реалізації винаходу, також можуть бути об'єднані в один варіант реалізації винаходу (хоча варіанти реалізації навмисно об'єднували, як написано, у багатозалежну форму). З іншої сторони, різні ознаки винаходу, які для стислості описані в одному варіанті реалізації винаходу, також можуть бути представлені окремо або у будь-якій придатній субкомбінації. Таким чином, припускається, що ознаки, описані як варіанти реалізації сполук формули (I), можуть бути об'єднані в будь-яку придатну комбінацію.

В різних місцях опису даного винаходу деякі ознаки сполук розкриті в групах або рядах. Зокрема, припускається, що такий опис включає кожну окрему субкомбінацію членів таких груп або рядів. Наприклад, зокрема, припускається, що термін "C₁₋₆ алкіл" окремо розкриває (без обмеження) метил, етил, C₃ алкіл, C₄ алкіл, C₅ алкіл і C₆ алкіл.

50 Термін "n-членний", де n являє собою ціле число, загалом, описує кількість атомів, що утворюють кільце, у фрагменті, де кількість атомів, що утворюють кільце, дорівнює n. Наприклад, піперидиніл є прикладом 6-членного гетероциклоалкільного кільця, піразоліл є прикладом 5-членного гетероарильного кільця, піридил є прикладом 6-членного гетероарильного кільця і 1,2,3,4-тетрагідронафталін - прикладом 10-членної циклоалкільної групи.

55 В різних місцях опису даного винаходу представлені змінні, які позначають двовалентні з'єднувальні групи. Зокрема, припускається, що кожен з'єднувальний замісник включає як пряму, так і обернену форми даного замісника. Наприклад, -NR(CR'R'')_n- включає як -NR(CR'R'')_n-, так і -(CR'R'')_nNR-, і припускається, що кожна із форм описується окремо. 60 Припускається, що коли в структурі необхідна з'єднувальна група, змінні Маркуша, перелічені

для цієї групи, є з'єднувальними групами. Наприклад, якщо в структурі необхідна з'єднувальна група і для цієї змінної перелічені групи Маркуша, такі як "алкіл" або "арил", то зрозуміло, що "алкіл" або "арил" являють собою з'єднувальну алкіленову групу або ариленову групу відповідно.

5 Термін "заміщений" означає, що атом або група формально заміщує Гідроген як "замісник", приєднаний до іншої групи. Термін "заміщений", якщо не вказано інше, стосується будь-якого ступеня заміщення, наприклад моно-, ди-, три-, тетра- або пента-заміщення, де таке заміщення дозволено. Замісники вибирають незалежно, і заміщення може проходити біля будь-якого хімічно доступного положення. Зрозуміло, що заміщення при даному атому обмежено валентністю. Фраза "необов'язково заміщений" означає незаміщений або заміщений. Термін

10 "заміщений" означає, що атом Гідрогену видалено і замінено замісником. Один двовалентний замісник, наприклад оксо, може замінювати два атоми Гідрогену.

Термін " C_{n-m} " позначає ряд, який включає кінцеві точки, де n і m є цілими числами і вказують на кількість атомів Карбону. Приклади включають C_{1-4} , C_{1-6} і таке інше.

15 Термін "алкіл", що використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується насиченої вуглеводневої групи, яка може бути нерозгалуженою або розгалуженою. Термін " C_{n-m} алкіл" стосується алкільної групи, що містить від n до m атомів Карбону. Алкільна група формально відповідає алкану, у якого один зв'язок C-H замінений на точку приєднання алкільної групи до іншої частини сполуки. В деяких варіантах реалізації винаходу алкільна група

20 містить від 1 до 6 атомів Карбону, від 1 до 4 атомів Карбону, від 1 до 3 атомів Карбону або від 1 до 2 атомів Карбону. Приклади алкільних фрагментів включають, але не обмежуються ними, хімічні групи, такі як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, ізобутил, втор-бутил; вищі гомологи, такі як 2-метил-1-бутил, н-пентил, 3-пентил, н-гексил, 1,2,2-триметилпропіл і таке інше.

25 Термін "алкеніл", що використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується нерозгалуженої або розгалуженої вуглеводневої групи, що відповідає алкілійній групі, яка має один або більше подвійних зв'язків Карбон-Карбон. Алкенільна група формально

30 відповідає алкену, у якого один зв'язок C-H замінений на точку приєднання алкенільної групи до іншої частини сполуки. Термін " C_{n-m} алкеніл" стосується алкенільної групи, що містить від n до m атомів Карбону. В деяких варіантах реалізації винаходу алкенільний фрагмент містить від 2 до 6, від 2 до 4 або від 2 до 3 атомів Карбону. Приклади алкілійних груп включають, але не обмежуються ними, етеніл, н-пропеніл, ізопропеніл, н-бутеніл, втор-бутеніл і таке інше.

Термін "алкініл", що використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується нерозгалуженої або розгалуженої вуглеводневої групи, що відповідає алкілійній групі, яка має один або більше потрійних зв'язків Карбон-Карбон. Алкінільна група формально

35 відповідає алкіну, у якого один зв'язок C-H замінений на точку приєднання алкілійної групи до іншої частини сполуки. Термін " C_{n-m} алкініл" стосується алкінільної групи, що містить від n до m атомів Карбону. Приклади алкінільних груп включають, але не обмежуються ними, етиніл, пропін-1-іл, пропін-2-іл і таке інше. В деяких варіантах реалізації винаходу алкінільний фрагмент

40 містить від 2 до 6, від 2 до 4 або від 2 до 3 атомів Карбону.

Термін "алкілен", що використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується двовалентної алкілійної з'єднувальної групи. Алкіленова група формально відповідає алкану, у якого два зв'язки C-H замінені на точки приєднання алкіленової групи до іншої частини сполуки. Термін " C_{n-m} алкілен" стосується алкіленової групи, що містить від n до m атомів

45 Карбону. Приклади алкіленових груп включають, але не обмежуються ними, етан-1,2-дііл, пропан-1,3-дііл, пропан-1,2-дііл, бутан-1,4-дііл, бутан-1,3-дііл, бутан-1,2-дііл, 2-метилпропан-1,3-дііл і таке інше.

Термін "алкокси", що використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується групи формули -O-алкіл, де алкільна група така, як визначено вище. Термін " C_{n-m} алкокси" стосується алкоксигрупи, алкільна група якої містить від n до m атомів Карбону.

50 Приклади алкоксигруп включають метокси, етокси, пропокси (наприклад, н-пропокси і ізопропокси), трет-бутокси і таке інше. В деяких варіантах реалізації винаходу алкільна група містить від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів Карбону.

Термін "галоген", що використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується Флуору, Хлору, Брому і Йоду.

55 Термін "галогеналкіл" в даному контексті стосується алкілійної групи, в якій один або більше атомів Гідрогену замінені атомом галогену. Термін " C_{n-m} галогеналкіл" стосується C_{n-m} алкілійної групи, що містить від n до m атомів Карбону і від щонайменше одного до $\{2(n \text{ до } m)+1\}$ атомів галогену, які можуть бути однакові або різні. В деяких варіантах реалізації винаходу атоми галогену являють собою атоми Флуору. В деяких варіантах реалізації винаходу галогеналкільна

60

група містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів Карбону. Приклади галогеналкільних груп включають CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 і таке інше. В деяких варіантах реалізації винаходу галогеналкільна група являє собою флуоралкільну групу.

Термін "галогеналкокси", що використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується групи формули -O-галогеналкіл, де галогеналкільна група така, як визначено вище. Термін " C_{n-m} галогеналкокси" стосується галогеналкокси-групи, галогеналкільна група якої містить від n до m атомів Карбону. Приклади галогеналкокси-груп включають трифлуорометилокси і таке інше. В деяких варіантах реалізації винаходу галогеналкокси-група містить від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів Карбону.

Термін "аміно" стосується групи формули $-\text{NH}_2$.

Термін "карбаміл" стосується групи формули $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$.

Термін "карбоніл", що використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується групи $-\text{C}(=\text{O})-$, яка також може бути записана як $\text{C}(\text{O})$.

Термін "карбокси" стосується групи формули $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$.

Термін "оксо" стосується Оксигену у вигляді двовалентного замісника, що утворює карбонільну групу або приєднаному до гетероатому з утворенням сульфоксиду, або сульфонової групи, або сульфоксидної групи, або N-оксидної групи.

Термін "ароматичний" стосується карбоциклу або гетероциклу, який має одне або більше поліненасичених кілець, що характеризуються ароматичністю (тобто мають $(4n+2)$ делокалізованих π (пі) електронів, де n дорівнює цілому числу).

Термін "арил", що використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується ароматичної вуглеводневої групи, яка може бути моноциклічною або поліциклічною (наприклад, такою, що містить 2, 3 або 4 конденсованих кільця). Термін " C_{n-m} арил" стосується арильної групи, що містить від n до m атомів Карбону в кільці. Арильні групи включають, наприклад, феніл, нафтил, антраценіл, фенантреніл, інданіл, інденіл і таке інше. В деяких варіантах реалізації винаходу арильні групи містять від 6 до приблизно 20 атомів Карбону, від 6 до приблизно 15 атомів Карбону або від 6 до приблизно 10 атомів Карбону. В деяких варіантах реалізації винаходу арильна група являє собою феніл.

Термін "гетероарил" або "гетероароматичний", що використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується моноциклічного або поліциклічного ароматичного гетероциклу, що містить щонайменше один гетероатом в кільці, вибраний з Сульфору, Оксигену і Нітрогену. В деяких варіантах реалізації винаходу гетероарильне кільце містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми в кільці, вибрані з Нітрогену, Сульфору і Оксигену. В деяких варіантах реалізації винаходу будь-який N, що утворює кільце в гетероарильному фрагменті, може являти собою N-оксид. В деяких варіантах реалізації винаходу гетероарил містить 5-10 атомів в кільці, включаючи атоми Карбону і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми в кільці, незалежно вибрані з Нітрогену, Сульфору і Оксигену. В деяких варіантах реалізації винаходу гетероарил містить 5-6 атомів в кільці і 1 або 2 гетероатоми в кільці, незалежно вибрані з Нітрогену, Сульфору і Оксигену. В деяких варіантах реалізації винаходу гетероарил являє собою п'ятичленне або шестичленне гетероарильне кільце. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються ними, піридин, піримідин, піразин, піридазин, пірол, піразол, азоліл, оксазол, тіазол, імідазол, фуран, тіофен, хінолін, ізохінолін, індол, бензотіофен, бензофуран, бензізоксазол, імідазо[1,2-*b*]тіазол, імідазо[1,2-*b*]піридазин, пурин, фуропіридин (наприклад, фуро[3,2-*b*]піридин), тієнопіридин (наприклад, тієно[3,2-*b*]піридин) і таке інше.

П'ятичленне гетероарильне кільце являє собою гетероарильну групу, що має п'ять атомів в кільці, причому один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) атомів в кільці незалежно вибрані з N, O і S. Типові п'ятичленні гетероарили включають тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-тріазоліл, тетразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-тріазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл і 1,3,4-оксадіазоліл.

Шестичленне гетероарильне кільце являє собою гетероарильну групу, що має шість атомів в кільці, причому один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) атомів в кільці незалежно вибрані з N, O і S. Типові шестичленні гетероарили являють собою піридил, піразиніл, піримідиніл, триазиніл і піридазиніл.

Термін "циклоалкіл", що використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується неароматичної, насиченої, моноциклічної, біциклічної або поліциклічної системи вуглеводневих кілець, включаючи алкільні або алкенільні групи, які утворюють цикл. Термін " C_{n-m} циклоалкіл" стосується циклоалкілу, що містить від n до m атомів Карбону в кільці. Циклоалкільні групи можуть включати моно- і поліциклічні (наприклад такі, що мають 2, 3 або 4 конденсованих кільця) групи і спіроцикли. Циклоалкільні групи можуть мати 3, 4, 5, 6 або 7

атомів Карбону, що утворюють кільце (C_{3-7}). В деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкільна група містить від 3 до 6 атомів в кільці, від 3 до 5 атомів в кільці або від 3 до 4 атомів в кільці. В деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкільна група є моноциклічною. В деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкільна група є моноциклічною або біциклічною. В деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкільна група являє собою C_{3-6} моноциклічну циклоалкільну групу. Атоми Карбону в циклоалкільній групі, що утворюють кільце, можуть бути необов'язково заміщені групами оксо або сульфідно. Циклоалкільні групи також включають циклоалкілідени. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексадієніл, норборніл, норпініл, біцикло[2.1.1]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл і таке інше. В деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкільна група являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. Також у визначення циклоалкілу включені фрагменти, які містять одне або більше ароматичних кілець, з'єднаних (тобто таких, що мають спільний зв'язок) з циклоалкільним кільцем, наприклад бензо- або тієнільні похідні циклопентана, циклогексана і таке інше. Циклоалкільна група, що містить конденсоване ароматичне кільце, може приєднуватися будь-яким атомом, що утворює кільце, включаючи атоми, що утворюють конденсоване ароматичне кільце.

Термін "гетероциклоалкіл", що використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується неароматичного кільця або системи кілець, які необов'язково можуть мати одну або більше алкеніленових груп як частину структури кільця, які містять щонайменше один гетероатом в кільці, незалежно вибраний з Нітрогену, Сульфору, Оксигену і Фосфору, і які містять 4-10 атомів в кільці, 4-7 атомів в кільці або 4-6 атомів в кільці. Гетероциклоалкіли включають моноциклічні 4-, 5-, 6- і 7-членні гетероциклоалкільні групи. Гетероциклоалкільні групи можуть включати моно- або біциклічні (наприклад такі, що містять два конденсованих або місткових кільця) системи кілець. В деяких варіантах реалізації винаходу гетероциклоалкільна група являє собою моноциклічну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з Нітрогену, Сульфору і Оксигену. Атоми Карбону та гетероатоми, що утворюють кільце гетероциклоалкільної групи, можуть бути необов'язково заміщені оксо або сульфідно групами (наприклад, $C(=O)$, $S(=O)$, $C(=S)$ або $S(=O)_2$ і т.ін.), або атом Нітрогену може бути кватернізованим. Гетероциклоалкільна група може приєднуватися через атому Карбону, що утворює кільце, або гетероатом, що утворює кільце. В деяких варіантах реалізації винаходу гетероциклоалкільна група містить від 0 до 3 подвійних зв'язків. В деяких варіантах реалізації винаходу гетероциклоалкільна група містить від 0 до 2 подвійних зв'язків. Також у визначення гетероциклоалкільної групи включені фрагменти, які містять одне або більше ароматичних кілець, сконденсованих (тобто таких, що мають спільний зв'язок) з гетероциклоалкільним кільцем, наприклад бензо- або тієнільні похідні піперидину, морфоліну, азепіну і таке інше. Гетероциклоалкільна група, що містить конденсоване ароматичне кільце, може приєднуватися будь-яким атомом, що утворює кільце, включаючи атоми, що утворюють конденсоване ароматичне кільце. Приклади гетероциклоалкільних груп включають азепан, азетидин, діазепан (наприклад, 1,4-діазепан), дигідробензофуран, дигідрофуран, дигідропіран, піперазин, піперидин, піролідин, піран, морфолін, тетрагідропіран, тетрагідрофуран, 1, 2, 3, 4-тетрагідрохінолін, тіоморфолін і таке інше.

Термін "карбоцикл" стосується арильної групи або циклоалкільної групи.

Термін "гетероцикл" стосується гетероарильної групи або гетероциклоалкільної групи.

В деяких місцях визначення або варіанти реалізації винаходу стосуються конкретних кілець (наприклад, азетидинове кільце, піридинове кільце і т.ін.). Якщо не вказано інше, ці кільця можуть приєднуватися будь-яким атомом в кільці за умови, що валентність атома не перевищена. Наприклад, азетидинове кільце може приєднуватися по будь-якому положенню в кільці, тоді як азетидин-3-іл приєднується по положенню 3.

Сполуки, описані в даному документі, можуть бути асиметричними (наприклад такими, що мають один або більше стереоцентрів). Припускаються усі стереоізомери, такі як енантіомери або діастереомери, якщо не вказано інше. Сполуки даного винаходу, які містять асиметрично заміщені атоми Карбону, можуть бути виділені в оптично активній або рацемічній формах. Способи отримання оптично активних форм із оптично неактивних вихідних речовин відомі в даній галузі, як, наприклад, розділення рацемічних сумішей або за допомогою стереоселективного синтезу. Також в сполуках, описаних в даному документі, можуть бути присутні різні геометричні ізомери олефінів, подвійних зв'язків $C=N$ і таке інше, і усі такі стабільні ізомери припускаються в даному винаході. Цис і транс геометричні ізомери сполук даного винаходу описані і можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або у вигляді окремих ізомерних форм.

Розділення рацемічних сумішей сполук можна проводити з використанням різних способів,

відомих у даній галузі. Один спосіб включає фракційну перекристалізацію з використанням хіральної розділюючої кислоти, яка є оптично активною органічною кислотою, що може утворювати солі. Придатні розділюючі агенти для способів фракційної перекристалізації являють собою, наприклад, оптично активні кислоти, такі як D- і L-форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоїлвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти або різних оптично активних камфорсульфокислот, таких як β -камфорсульфо кислота. Інші розділюючі агенти, що можуть використовуватися для фракційної перекристалізації, включають стереоізомерно чисті форми α -метилбензиламіну (наприклад, S і R форми або чисті діастереомери), 2-фенілгліцинол, норефедрин, ефедрин, N-метилефедрин, циклогексилетиламін, 1,2-діаміноциклогексан і таке інше.

Розділення рацемічних сумішей також можна проводити елююванням на колонці, що містить оптично активний розділюючий агент (наприклад, динітробензоїлфенілгліцин). Придатний склад розчинників для елюювання може визначити фахівець у даній галузі.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполуки даного винаходу мають R-конфігурацію. В інших варіантах реалізації винаходу сполуки даного винаходу мають S-конфігурацію. В сполуках, що мають більше одного хірального центру, кожен із хіральних центрів у сполуці може бути незалежно R або S, якщо не вказано інше.

Сполуки винаходу також включають таутомерні форми. Таутомерні форми виникають внаслідок обміну одинарного зв'язку з сусіднім подвійним зв'язком і супутнього переходу протону. Таутомерні форми включають прототропні таутомери, які відрізняються місцем приєднання протону і мають однакові емпіричну формулу та загальний заряд. Приклади прототропних таутомерів включають кето-енольні пари, амід-імідокислотні пари, лактам-лактимні пари, енамін-імінні пари і кільцеві форми, де протон може займати два і більше положень гетероциклічної системи, наприклад, 1H- і 3H-імідазол, 1H-, 2H- і 4H-1,2,4-триазол, 1H- і 2H-ізоіндол і 1H- і 2H-піразол. Таутомерні форми можуть знаходитися у рівновазі або бути стерично заблокованими в одній формі з використанням відповідного заміщення.

Сполуки винаходу можуть також включати усі ізотопи атомів, які зустрічаються в проміжних або кінцевих сполуках. Ізотопи включають ті атоми, які мають однаковий атомний номер, але різні масові числа. Наприклад, ізотопи Гідрогену включають тритій і дейтерій.

Вважається, що термін "сполука" при використанні в даному документі включає усі стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери і ізотопи запропонованих структур.

Усі сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі можуть знаходитися разом з іншими речовинами, такими як вода і розчинники (наприклад, гідрати і сольвати) або можуть бути виділені. У твердому стані сполуки, описані в даному документі, і їх солі можуть знаходитися в різних формах, наприклад, у формі сольватів, включаючи гідрати. Сполуки можуть бути у будь-якій твердій формі, такій як поліморф або сольват, і якщо явно не вказано інше, згадування в описі винаходу сполук і їх солей необхідно розуміти як охоплююче будь-який твердий стан сполуки.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполуки винаходу або їх солі виділені у значній мірі. Під "виділені у значній мірі" слід розуміти, що сполука щонайменше частково або в значній мірі відділена від середовища, у якому вона була отримана чи виявлена. Часткове відділення може включати, наприклад, композиції, збагачені сполуками винаходу. Значне відділення може включати композиції, що містять щонайменше приблизно 50 %, щонайменше приблизно 60 %, щонайменше приблизно 70 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, щонайменше приблизно 97 %, щонайменше приблизно 99 % мас. сполук винаходу або їх солей.

Фраза "фармацевтично прийнятний" використовується в даному документі для позначення тих сполук, речовин, композицій і/або готових лікарських форм, які в межах результатів ретельної медичної оцінки придатні для використання у контакті з тканинами людей і тварин без підвищеної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблем чи ускладнень, зіставні з прийнятним відношенням корисності і ризику.

Вирази "температура навколишнього середовища" і "кімнатна температура", що використовуються в даному документі, зрозумілі в даній галузі і стосуються, загалом, температури, наприклад температури реакції, тобто приблизно рівної температурі в кімнаті, у якій проводять реакцію, наприклад, температура від приблизно 20 °C до приблизно 30 °C.

Даний винахід також включає фармацевтично прийнятні солі сполук, описаних в даному документі. Термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується похідних описаних сполук, при цьому вихідну сполуку модифікують шляхом перетворення існуючого кислотного чи основного фрагменту в його сольову форму. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються ними, солі мінеральних або органічних кислот з основними групами, такими як

аміни; солі лугів або органічних основ з кислотними групами, такими як карбонові кислоти; і таке інше. Фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом включають нетоксичні солі вихідної сполуки, отримані, наприклад, із нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом можуть бути синтезовані із вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, за допомогою традиційних хімічних способів. Загалом, такі солі можуть бути отримані шляхом приведення в контакт даних сполук у вільній кислотній чи основній формах зі стехіометричною кількістю необхідної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику чи їх суміші; в цілому краще використовувати неводне середовище, таке як етер, етилацетат, спирти (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол або бутанол) або ацетонітрил (MeCN). Список придатних солей представлений в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 і в Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). В деяких варіантах реалізації винаходу сполуки, описані в даному документі, включають форми N-оксидів.

В даному документі можуть використовуватися наступні аббревіатури і скорочення: АсОН (оцтова кислота); Ас₂О (ангідрид оцтової кислоти); водн. (водний); атм. (атмосфера(-и)); Вос (трет-бутоксикарбоніл); BOP ((бензотриазол-1-ілокси)тріс(диметиламіно)фосфонію гексафлуорофосфат); ш. (широкий); Cbz (карбоксібензил); розрах. (розрахований); д (дублет); дд (дублет дублетів); ДХМ (дихлорметан); DIAD (N, N'-діізопропіл-азодикарбоксилат); ДІК (N, N'-діізопропілкарбодіімід); ДІПЕА (N, N'-діізопропілетиламін); ДМАП (4-диметиламінопіридин); ДМФА (N, N'-диметилформамід); Et (етил); EtOAc (етилацетат); EtOH (етанол); Fmoc (9-флуоренілметилметоксикарбоніл); г (грам(-и)); год. (година(-и)); HATU (N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафлуорофосфат); HCl (хлоридна кислота); ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія); Гц (герц); i-Pr (ізопропіл); J (константа взаємодії); К₃РO₄ (фосфат калію); РХ/МС (рідинна хроматографія – мас-спектрометрія); м (мультиплет); М (молярний); mCPBA (3-хлоропероксибензойна кислота); Me (метил); MeCN (ацетонітрил); MeOH (метанол); мг (міліграм(-и)); MgSO₄ (сульфат магнію); хв. (хвилина(-и)); мл (мілілітр(-и)); ммоль (мілімоль(-и)); МС (мас-спектрометрія); н. (нормальний); NaHCO₃ (гідрокарбонат натрію); NaOH (гідроксид натрію); Na₂SO₄ (сульфат натрію); Na₂S₂O₃ (тіосульфат натрію); n-Bu (н-бутил); n-BuLi (н-бутиллітій); NH₄Cl (хлорид амонію); NH₄OH (гідроксид амонію); нМ (наномолярний); ЯМР (спектроскопія ядерного магнітного резонансу); Pd (паладій); pM (пікомолярний); POCl₃ (хлористий фосфорил); ПТФЕ (політетрафлуоретилен); °F-ВЕРХ (обернено-фазова високоєфективна рідинна хроматографія); с (синглет); т (триплет); трет (t) (третинний); тт (триплет триплетів); t-Bu (трет-бутил); ТФО (трифлуорооцтова кислота); ТГФ (тетрагідрофуран); Тріс (тріс(гідроксиметил)амінометан); мкг (мікрограм(-и)); мкл (мікролітр(-и)); мкм (мікрометри); мкМ (мікромоль(-и)); % мас. (масові проценти).

II. СИНТЕЗ

Сполуки винаходу, включаючи їх солі, можуть бути отримані за допомогою відомих методик органічного синтезу і можуть бути синтезовані відповідно до будь-яких синтетичних підходів, таких як представлені на Схемах нижче.

Реакції одержання сполук винаходу можуть бути проведені в придатних розчинниках, які легко можуть бути підібрані фахівцем в галузі органічного синтезу. Придатні розчинники повинні бути в значній мірі інертними відносно вихідних речовин (реагентів), інтермедіатів або продуктів при температурах проведення реакцій, наприклад температурах, які можуть бути в інтервалі від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Дану реакцію можна проводити в одному розчиннику або в суміші розчинників. Залежно від конкретної стадії реакції, придатні розчинники для конкретної стадії можуть бути вибрані фахівцем у даній галузі.

Одержання сполук винаходу може включати захист і зняття захисту з різних хімічних груп. Фахівцем у даній галузі легко може бути встановлена необхідність захисту або зняття захисту, а також здійснений вибір необхідних захисних груп. Хімія захисних груп описана, наприклад, в Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; і Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., (Wiley, 2006).

За перебігом реакції можна спостерігати за допомогою будь-якого способу, відомого в даній галузі. Наприклад, за утворенням продукту можна спостерігати за допомогою спектроскопії, такої як спектроскопія ядерного магнітного резонансу (наприклад, ¹H або ¹³C), інфрачервона спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, УФ і видимого діапазону), мас-спектрометрія; або за допомогою хроматографічних методів, таких як високоєфективна рідинна хроматографія

(ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія (ТШХ).

На Схемах нижче наведені загальні вказівки щодо одержання сполук винаходу. Фахівцю в даній галузі зрозуміло, що способи одержання, представлені на Схемах, можна змінити чи оптимізувати з використанням загальних знань в органічній хімії для отримання різноманітних сполук винаходу.

Сполуки формули (I) можна отримати з використанням процесу, представленого на Схемі 1. В процесі, представленому на Схемі 1, придатний ароматичний амін формули 1-1 реагує з кислотою формули 1-2 в умовах, придатних для утворення амідного зв'язку, що приводить до сполуки формули (I). Придатні комбінації для утворення амідного зв'язку включають, наприклад, способи, які використовуються для одержання амідних зв'язків в пептидах, як описано, наприклад, в Jones, Amino Acid and Peptide Synthesis, 2nd Ed., Oxford University Press, 2002; і Jones, The Chemical Synthesis of Peptides (International Series of Monographs on Chemistry) (Oxford University Press, 1994). Прикладом придатного агента для реакції сполучення є НАТУ/ДІПЕА.

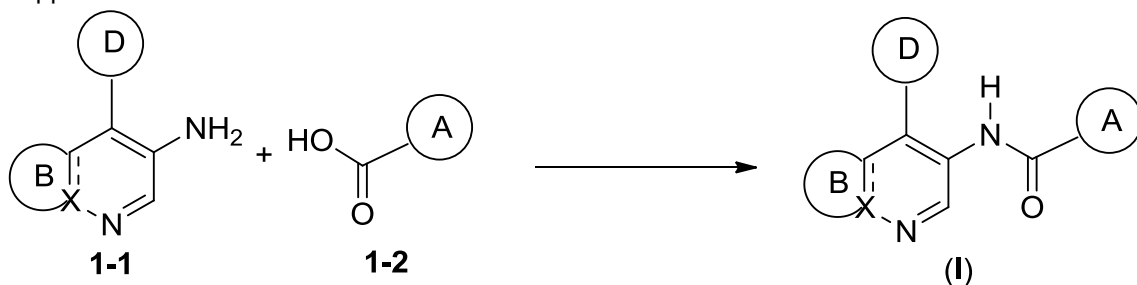


Схема 1

Сполуки формули (I) можна отримати з використанням процесу, представленого на Схемі 2.

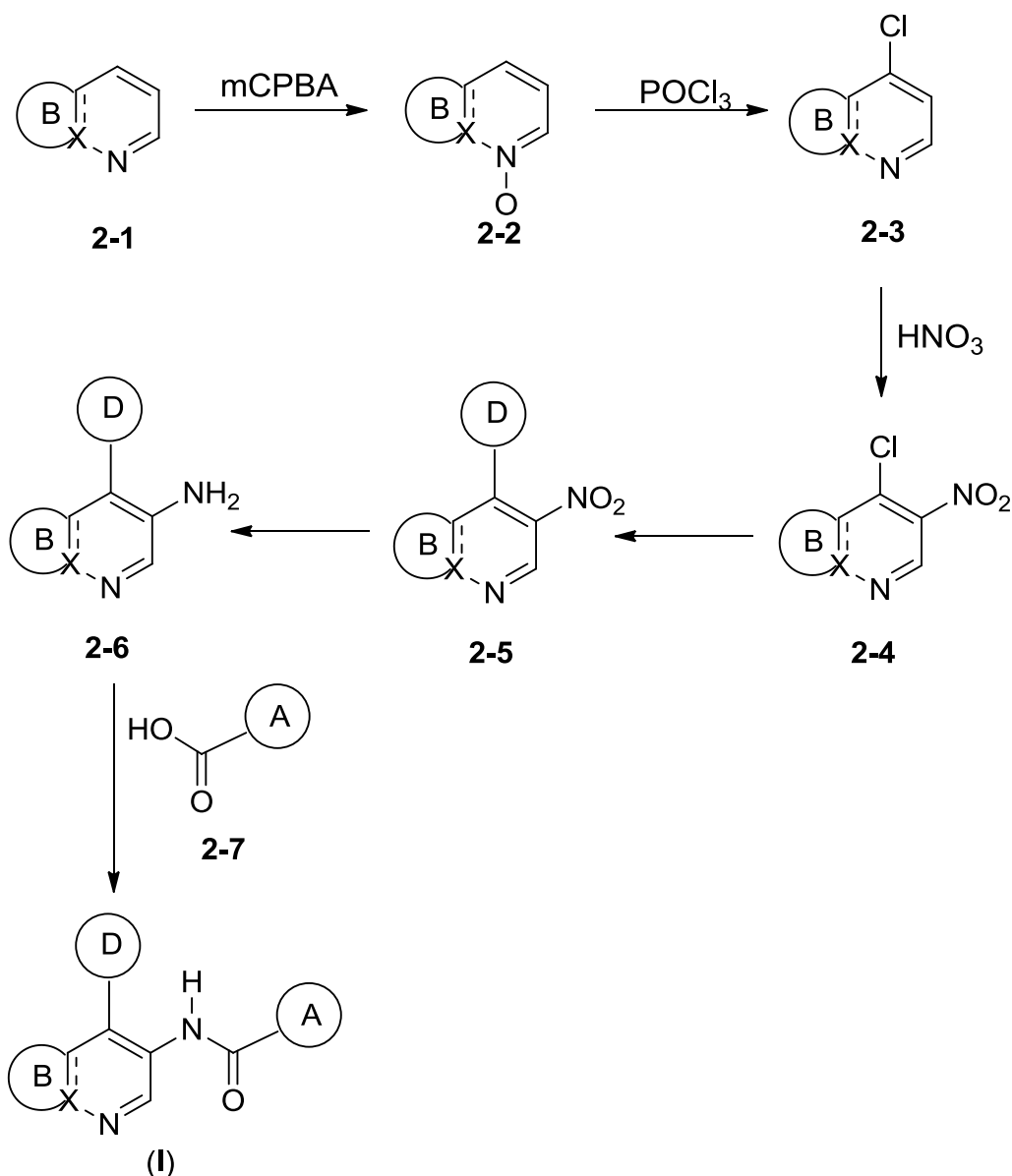


Схема 2

В процесі, представленому на Схемі 2, придатну конденсовану ароматичну сполуку формули 2-1 можна окиснити, що дає N-оксид 2-2. Приклади придатних окиснювальних агентів включають перкислоти, як, наприклад, mCPBA. N-оксидну групу потім можна використовувати для прямої функціоналізації положення 4 кільця, яке містить N-оксид, наприклад, шляхом реакції з придатним електрофілом або реакції з придатним хлорангідридом або ангідридом кислоти, яка проходить спочатку через нуклеофільну реакцію N-оксиду з хлорангідридом або ангідридом з наступним нуклеофільним приєднанням до ароматичного кільця. Прикладом придатного хлорангідриду або ангідриду кислоти є POCl_3 , який може реагувати з N-оксидом для введення Хлору в положення 4. Таким чином, N-оксид 2-2 може реагувати з POCl_3 , що приводить до 4-хлорозаміщеної сполуки 2-3. Замісник хлор в положенні 4 забезпечує функціоналізацію, яка робить можливим введення кільця D в сполуку формули (I) за допомогою придатного способу крос-сполучення, наприклад, нуклеофільного заміщення Хлору або придатних реакцій крос-сполучення, які каталізуються металами. Для введення аміногрупи, яка утворює амідний зв'язок в формулі (I), можна ввести нітрогрупу електрофільним нітруванням в положення 3, а потім її відновити до потрібної аміногрупи. Таким чином, хлоропохідне 2-4 може реагувати з придатним нітруючим агентом, що приводить до одержання ароматичної нітросполуки формули 2-5. Прикладом придатних нітруючих агентів є нітратна кислота. Так як нітрогрупа активує Хлор в положенні 4 для реакцій нуклеофільного сполучення, зручно ввести кільце D шляхом взаємодії з 3-нітро-4-хлоропохідним, особливо коли кільце D являє собою гетероцикл, зв'язаний через атом Нітрогену. Таким чином, реакція сполуки 2-4 з придатним

попередником кільця D може давати нітросполуку формули 2-5. Коли кільце D являє собою гетероцикл, зв'язаний через атом Нітрогену, реакцію можна проводити за допомогою нуклеофільного заміщення в присутності придатної основи, наприклад гідриду натрію або трет-бутоксиду натрію. Реакцію також можна проводити, використовуючи придатні реакції крос-сполучення, які каталізуються металами, як, наприклад, реакція крос-сполучення Бухвальда-Хартвіга. Коли кільце D не зв'язане через атом Нітрогену, використовуються інші придатні реакції крос-сполучення, наприклад реакції крос-сполучення Стіллі або Сузукі. В інших випадках придатна функціональна група, така як нітрил, може бути введена і використана як попередник для синтезу кільця D.

Нітрогрупу сполуки 2-5 можна відновити в аміногрупу, використовуючи придатний відновний агент. Приклади придатних відновних агентів включають газоподібний водень, який може реагувати з нітросполукою в присутності придатного каталізатора, наприклад паладію, такого як паладій у формі паладію на вугіллі. Придатні відновні агенти також включають метали, такі як залізо і цинк. Таким чином, відновлення нітросполуки 2-5 дає аміносполуку 2-6, яку потім можна піддавати сполученню з утворенням амідного зв'язку з придатною кислотою формули 2-7, щоб отримати сполуку формули (I).

Використання загальної схеми, представленої вище, для одержання сполуки формули (I), яка містить дигідроциклопентапіридинове кільце, представлено на Схемі 3. Змінений варіант вищезгаданої схеми: замість прямого нітрування, хлоропіридиновий фрагмент сполуки 3-3 перетворюють в метоксипіридиновий 3-4, що має переваги завдяки виключній ефективності метоксигрупи в активуванні піридинового кільця для електрофільного заміщення і направленні заміщення в положення 3.

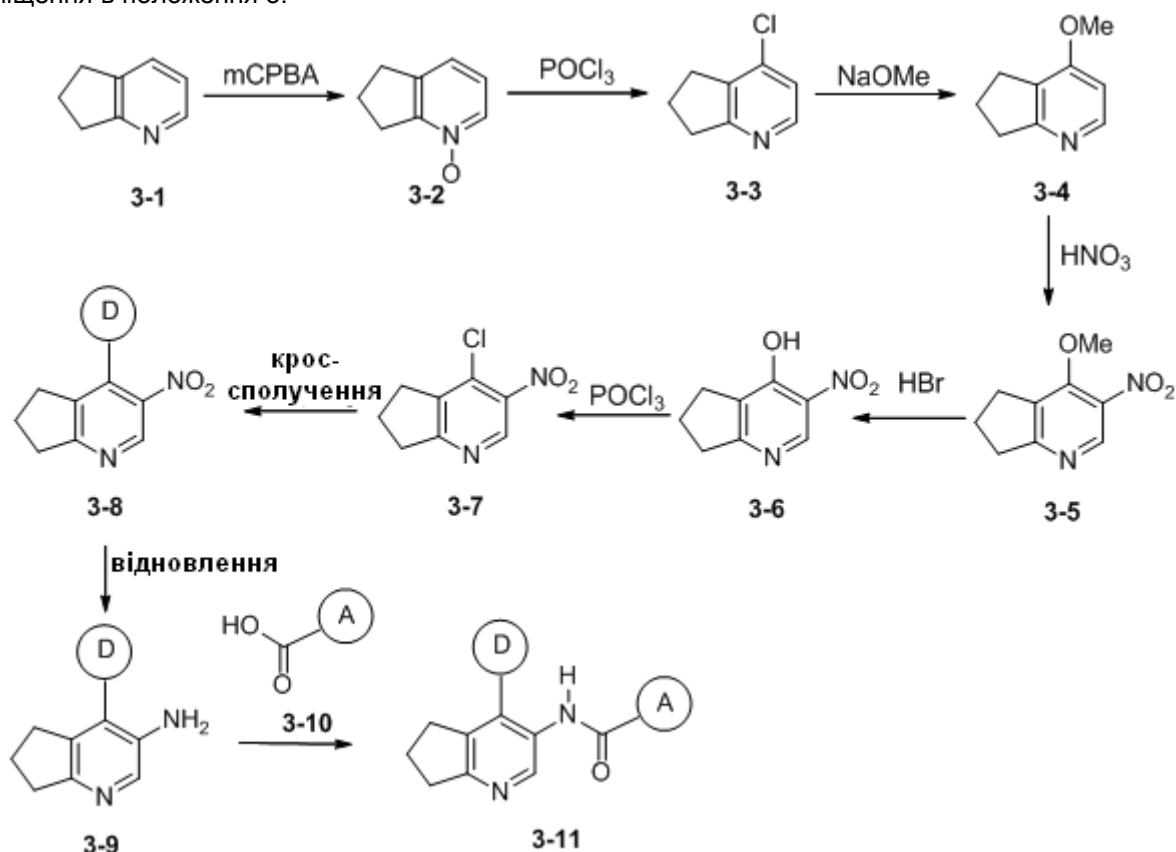


Схема 3

Таким чином, в процесі, представленому на Схемі 3, комерційно доступний циклопентапіридин 3-1 окиснюють за допомогою mCPBA, що дає відповідний N-оксид 3-2, який потім обробляють POCl₃ для одержання хлоропіридину 3-3. Сполуку 3-3 можна перетворити в метоксипіридин 3-4 шляхом нагрівання з метоксидом натрію. Метоксипіридин 3-4 потім можна нітрувати придатним нітруючим агентом. Придатні умови для нітрування включають нагрівання з нітратом калію і сульфатною кислотою. Отриману нітросполуку 3-5 можна піддавати диметилуванню, щоб отримати гідроксипіридин 3-6. Придатні умови для диметилування включають, наприклад, нагрівання з HBr. Гідроксипіридин 3-6 можна перетворити назад в хлоропіридин 3-7 за реакцією з придатним хлороангідридом, таким як POCl₃. Таким чином, як

обговорювалось вище, хлоропохідне 3-7 може вступати в реакцію для введення кільця D з використанням придатного способу, який залежить від природи кільця D, такого як нуклеофільне заміщення або реакція крос-сполучення, як, наприклад, реакції крос-сполучення Бухвальда-Хартвіга, Стіллі або Сузукі. Нітросполуку 3-8 можна відновити до амінопіридину 3-9, обробляючи придатним відновним агентом, таким як водень в присутності каталізатора, наприклад Pd на вугіллі, або за реакцією з залізом в присутності хлориду амонію. Отриманий амінопіридин можна піддавати сполученню з утворенням амідного зв'язку з карбоною кислотою формули 3-10, щоб отримати амід формули 3-11, який відповідає сполуці формули (I), в якій кільце B являє собою конденсоване циклопентанове кільце.

Змінення процесу, представленого на Схемі 3, для отримання сполук, в яких кільце B являє собою функціоналізоване циклопентанове кільце, можна проводити так, як представлено на Схемі 4.

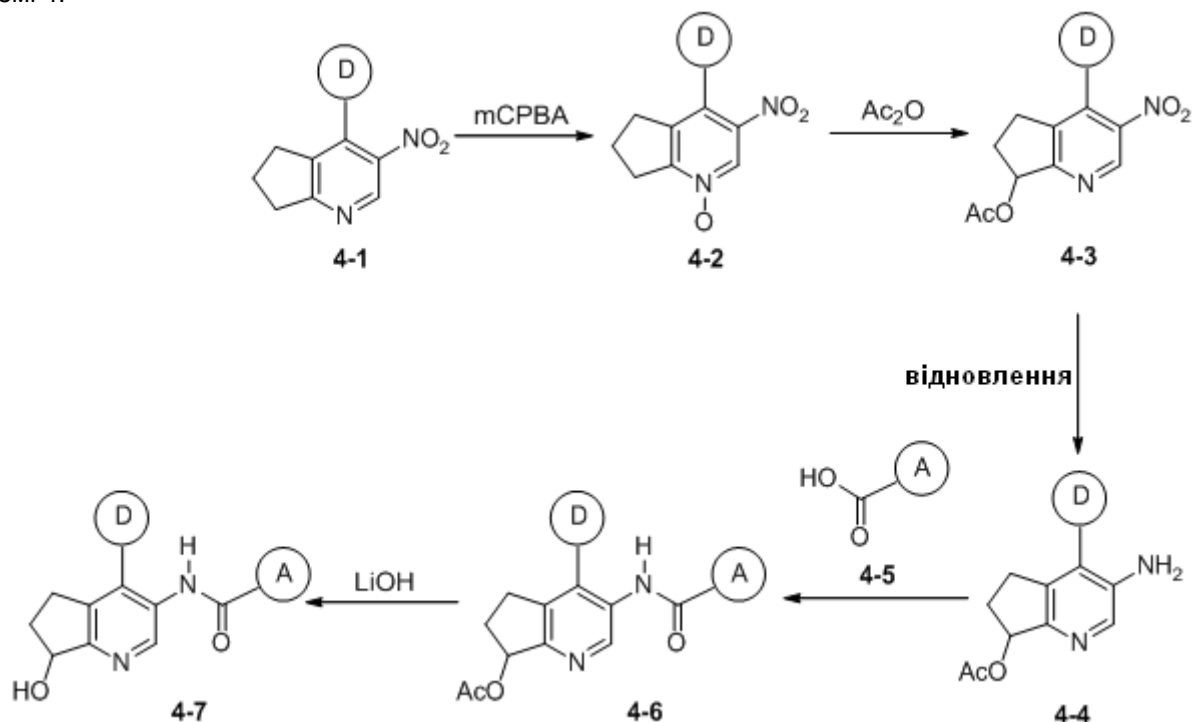
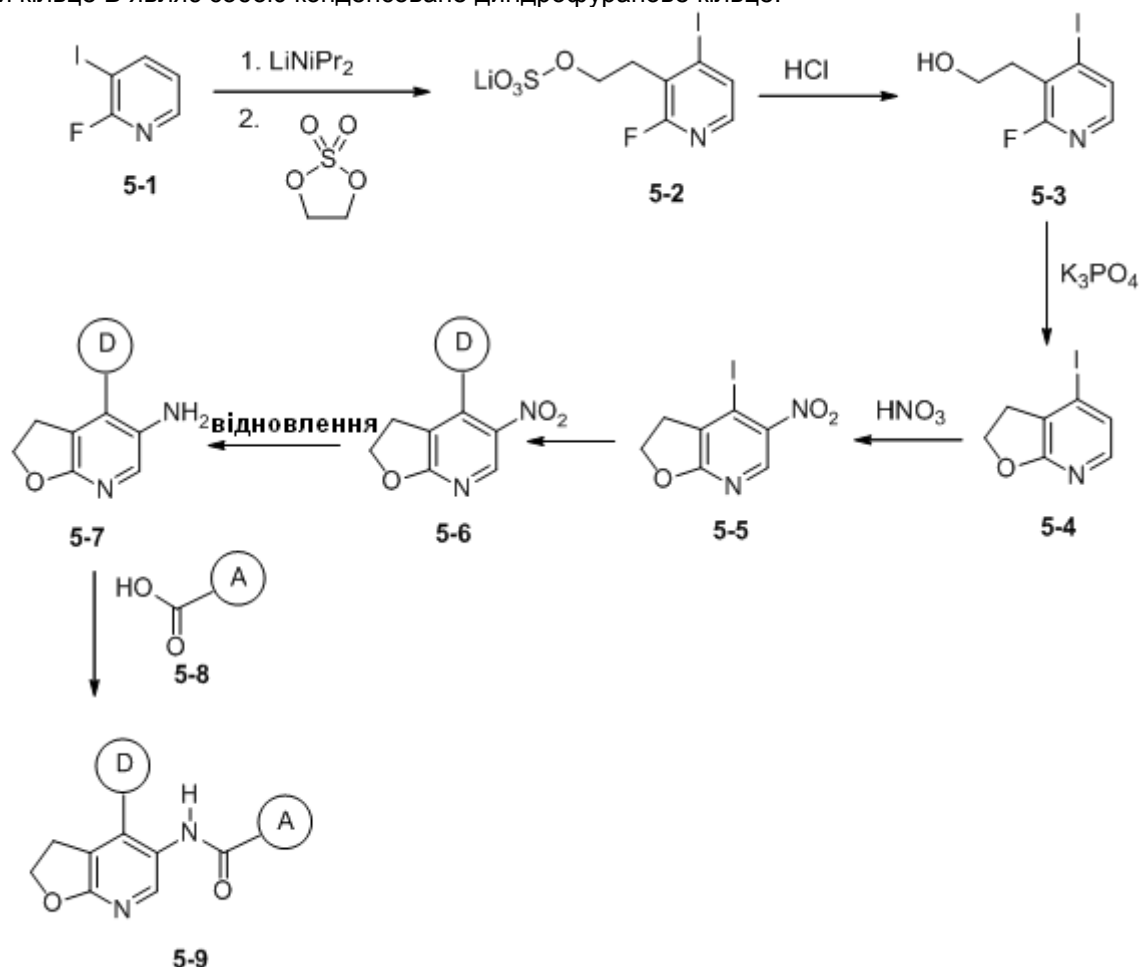


Схема 4

Таким чином, після сполучення з введенням кільця D сполуку 4-1 (відповідає сполуці 3-8 на Схемі 3) можна окиснити до N-оксиду 4-2 придатним окиснювальним агентом, таким як mCPBA. Функціоналізацію циклопентанового кільця можна проводити за реакцією N-оксиду 4-2 з придатним електрофільним агентом, таким як ангідрид оцтової кислоти, який спочатку ацетильє N-оксид, який потім перегрупується, що приводить до ацетатного похідного 4-3. Потім, так само як описано вище, нітросполука відновлюється до аміносполуки 4-4 з використанням придатного відновного агента, такого як водень / Pd на вугіллі або залізо, з наступним сполученням з утворенням амідного зв'язку з придатною кислотою формули 4-5, щоб отримати амід формули 4-6. Ацетильну групу сполуки 4-6 потім можна забрати, наприклад, гідролізом з використанням придатної основи, наприклад карбонату калію або гідроксиду літію. Гідроксигрупу сполуки 4-7 можна далі перетворювати в інші функціональні групи з використанням способів, відомих фахівцю в даній галузі, як представлено у Прикладах.

Змінення загальної схеми, представлені вище, для випадку синтезу сполук, в яких кільце B являє собою конденсоване дигідрофуранове кільце, представлено на Схемі 5. В процесі на Схемі 5 комерційно доступний флуоройодопіридин 5-1 можна обробити LDA, а потім етиленсульфатом, щоб отримати сполуку 5-2 за реакцією перегрупування ("танець галогену"). Сполуку 5-2 можна прогідролізувати до спирту 5-3, обробляючи кислотою, наприклад HCl. Потім можна проводити циклізацію спирту 5-3 в дигідрофурапіридин 5-4 за реакцією з основою в придатних умовах, наприклад, нагріванням з фосфатом калію в діоксані. Дигідрофурапіридин 5-4 потім можна нітрувати придатним нітруючим агентом, таким як нітратна кислота, що дає нітропіридинове похідне 5-5. Потім можна проводити сполучення сполуки 5-5 для введення кільця D з використанням способів, описаних вище, таких як нуклеофільне заміщення або реакція крос-сполучення, така як реакції крос-сполучення Бухвальда-Хартвіга, Стіллі або Сузукі. Потім, аналогічно до схеми синтезу, описаної вище отриману нітросполуку 5-6 можна

відновити до амінопіридину 5-7, використовуючи придатний відновний агент, такий як водень/Pd на вугіллі або залізо, з наступним сполученням з утворенням амідного зв'язку з придатною кислотою формули 5-8, щоб отримати амід формули 5-9, який відповідає сполуці формули (I), в якій кільце В являє собою конденсоване дигідрофуранове кільце.



5

Схема 5

Додатково сполуки формули (I) можна синтезувати, як представлено на Схемі 6. Комерційно доступний N-амінофталімід 6-1 можна обробляти 2,5-диметокситетрагідрофураном при підвищеній температурі, щоб отримати похідне ізоіндоліндіону 6-2. При обробці моногідратом гідразину 6-2 може гідролізуватися, що дає 1-амінопірол 6-3. Амінопірол 6-3 можна перетворити в 6-4 шляхом конденсації з діетил-2-(етоксиметил)малонатом і видалення утвореного етанолу. Сполука 6-4 може утворювати цикл у високикипаючих розчинниках, таких як даутерм А при підвищеній температурі, що дає похідне піролопіридазину 6-5. Сполука 6-5 може реагувати з POCl₃, що дає відповідний хлоропіролопіридазин 6-6. Сполучення 6-6 з придатним похідним кільця D можна проводити, використовуючи способи, відомі фахівцю в даній галузі, такі як пряме сполучення або сполучення Бухвальда-Хартвіга, коли кільце D приєднується до піролопіридазину через Нітроген; або сполучення Сузукі, коли кільце D приєднується до піролопіридазину через Карбон. Гідроліз естерної групи сполуки 6-7 з утворенням карбонової кислоти 6-8, наступне перегрупування Курціуса з утворенням Вос-захищеної аміносполуки 6-9 і зняття Вос-групи можуть давати амінопіролопіридазини 6-10. В кінці, сполучення 6-10 з утворенням амідного зв'язку з придатною кислотою, що містить кільце А, може давати потрібні сполуки формули 6-11. Вводячи замісники, 6-11 можна додатково перетворювати, отримуючи необхідні функціональні групи в кінцевому продукті або на будь-якій стадії синтезу, використовуючи способи, відомі фахівцю в даній галузі.

10

15

20

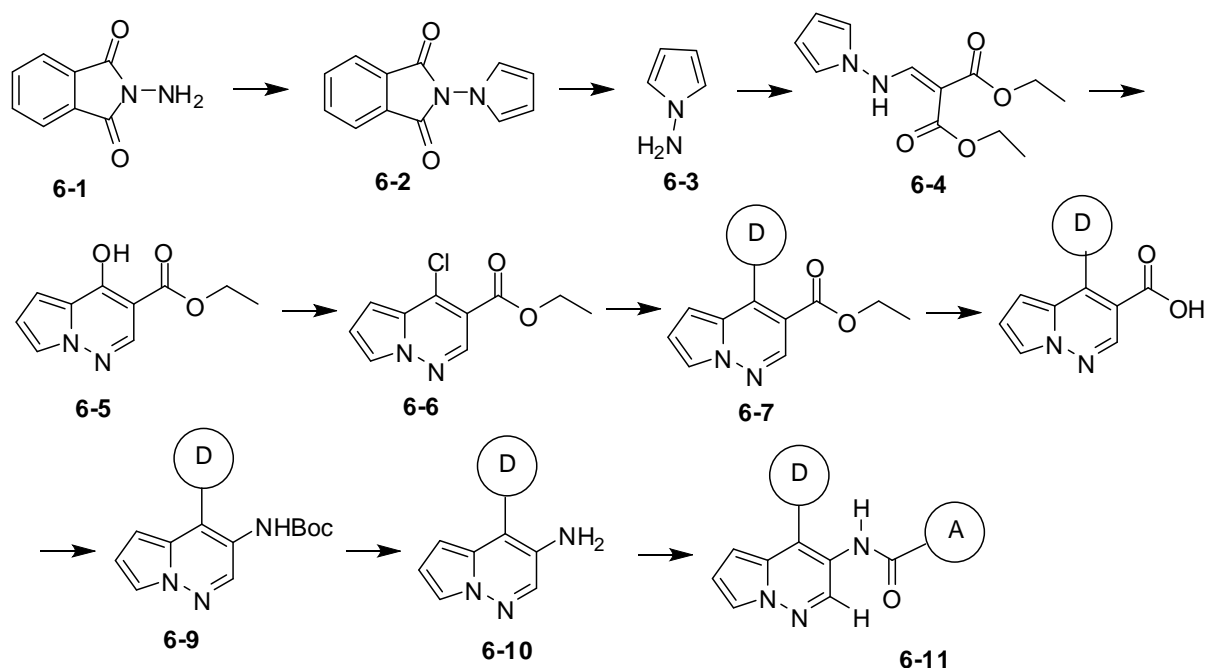


Схема 6

Для синтезу конкретних сполук загальні схеми, представлені вище, можна змінювати. Наприклад, можна змінювати продукти або інтермедіати для введення конкретних функціональних груп. В альтернативному варіанті, на будь-якій стадії синтезу можна змінювати замісники, використовуючи способи, відомі фахівцю в даній галузі, наприклад як описано в Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* (Wiley, 1999); і Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (Pergamon Press 1996).

Вихідні речовини, реагенти і інтермедіати, синтез яких не представлений в даному документі, або комерційно доступні, відомі в літературі, або можуть бути отримані способами, відомими фахівцю в даній галузі.

Фахівці в даній галузі мають прийняти до уваги, що представлені процеси не є єдиним способом, яким можна синтезувати сполуки винаходу, і що існує широкий спектр реакцій органічного синтезу, які потенційно можна застосувати для синтезу сполук винаходу. Фахівець в даній галузі знає, як вибирати і здійснювати відповідні синтетичні підходи. Придатні способи синтезу вихідних речовин, інтермедіатів і продуктів можна встановити на основі літератури, включаючи такі джерела, як: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Heterocyclic Chemistry* Vols. 1-49 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964-2012); Carreira, et al. (Ed.) *Science of Synthesis*, Vols. 1-48 (2001-2010) і Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky, et al. (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky et al. (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2nd Edition, 2004); Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984); Katritzky et al., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996); Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Trost et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991).

III. ВИКОРИСТАННЯ СПОЛУК

Сполуки винаходу можуть інгібувати активність одного або більше членів родини Pim-кіназ і, таким чином, ефективні для лікування захворювань і розладів, зв'язаних з активністю Pim-кіназ. Для цілей, описаних в даному документі, може застосовуватися будь-яка зі сполук винаходу, включаючи її будь-який варіант реалізації.

Сполуки винаходу можуть інгібувати одну або більше з Pim1, Pim2 і Pim3. В деяких варіантах реалізації винаходу сполуки селективні до однієї Pim-кінази у порівнянні з іншими. "Селективний" в даному контексті означає, що сполука зв'язується з або інгібує Pim-кіназу з більшою спорідненістю або ефективністю, відповідно, ніж стандартний фермент, такий як інша Pim-кіназа. Наприклад, сполуки можуть бути селективні до Pim1 у порівнянні з Pim2 і Pim3, селективні до Pim2 у порівнянні з Pim1 і Pim3 або селективні до Pim3 у порівнянні з Pim1 і Pim2. В деяких варіантах реалізації винаходу сполуки інгібують усіх членів родини Pim (наприклад,

Pim1, Pim2 і Pim3). В деяких варіантах реалізації винаходу сполуки можуть бути селективні до Pim у порівнянні з іншими кіназами, такими як рецепторні і нерекцепторні серин/треонін кінази, такі як Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-кіназа, кіназа фосфорилази, MEKK, ERK, MAPK і mTOR; рецепторні тирозинкінази, такі як EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2; і нерекцепторні тирозинкінази, такі як Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK або ABL. Загалом, сполуки можуть бути більш селективними щонайменше в приблизно 5 разів, щонайменше в приблизно 10 разів, щонайменше в приблизно 20 разів, щонайменше в приблизно 50 разів, щонайменше в приблизно 100 разів, щонайменше в приблизно 200 разів, щонайменше в приблизно 500 разів, щонайменше в приблизно 1000 разів. Спосіб інгібування Pim1, Pim2 або Pim3-кінази включає взаємодію відповідного ферменту зі сполукою формули (I) або будь-яким її варіантом реалізації, або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Таким чином, даний опис винаходу пропонує способи лікування захворювання або розладу, зв'язаного з Pim-кіназою у індивіда (наприклад, пацієнта), шляхом введення індивіду, якому необхідне таке лікування, терапевтично ефективної кількості або дози сполуки формули (I) або її будь-якого варіанта реалізації, або фармацевтичної композиції. Даний винахід також пропонує сполуку формули (I) або її будь-який варіант реалізації, або фармацевтичну композицію для використання при лікуванні захворювання або розладу, зв'язаного з Pim-кіназою. Також пропонується використання сполуки формули (I) або її будь-якого варіанта реалізації, або фармацевтичної композиції для виготовлення лікарського препарату для лікування захворювання або розладу, зв'язаного з Pim-кіназою.

Захворювання, зв'язане з Pim-кіназою, може включати будь-яке захворювання, розлад або патологічний стан, який прямо або непрямо зв'язане з експресією або активністю Pim-кінази, включаючи підвищену експресію і/або аномальну активність. Рівні аномальної активності можна визначити, порівнюючи рівень активності в неураженій, здоровій тканині або клітинах з рівнем активності в уражених клітинах. Захворювання, зв'язане з Pim-кіназою, може включати будь-яке захворювання, розлад або патологічний стан, який можна попередити, поліпшити, інгібувати абовилікувати, змінюючи активність Pim-кінази. В деяких варіантах реалізації винаходу захворювання характеризується аномальною активністю або експресією (наприклад, підвищеною експресією) однієї або більше Pim1, Pim2 і Pim3. В деяких варіантах реалізації винаходу захворювання характеризується мутантними Pim1, Pim2 і Pim3. Захворювання, зв'язане з Pim-кіназою, також може стосуватися будь-якого захворювання, розладу або патологічного стану, в якому зміна експресії або активності однієї або більше Pim-кіназ приносить користь.

Захворювання, зв'язані з Pim-кіназою, які можна лікувати, використовуючи сполуки винаходу, включають рак, зокрема типи раку, при яких активуються Pim-кінази або онкоген, наприклад Мус або BCL2. Захворювання, зв'язані з Pim-кіназою, включають солідні пухлини, наприклад рак предміхурової залози, рак товстої кишки, рак стравоходу, рак ендометрія, рак яєчників, рак матки, рак нирки, рак печінки, рак підшлункової залози, рак шлунка, рак молочної залози, рак легень, рак голови та шиї, рак щитоподібної залози, гліобластоми, саркому, рак сечового міхура і т.ін. Захворювання, зв'язані з Pim-кіназою, також включають гематологічний рак, наприклад лімфому, лейкоз, такі як гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлобластний лейкоз (ГМЛ), хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), хронічний мієлолейкоз (ХМЛ), дифузна В-крупноклітинна лімфома (ДВКЛ), лімфома з клітин мантийної зони, неходжкінська лімфома (включаючи рецидивну неходжкінську лімфому, рефрактерну неходжкінську лімфому і повторну фолікулярну неходжкінську лімфому), лімфому Ходжкіна і множинну мієлому.

Захворювання, зв'язані з Pim-кіназою, які можна лікувати, використовуючи сполуки винаходу, також включають мієлопроліферативні захворювання, такі як істинна поліцитемія (ІП), есенційна тромбоцитемія (ЕТ), хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) і таке інше. Мієлопроліферативне захворювання може являти собою мієлофіброз, такий як первинний мієлофіброз (ПМФ), мієлофіброз із мієлоїдною метаплазією (МММ), пост-істинна поліцитемія / есенційна тромбоцитемія мієлофіброзу (пост-ІП/ЕТ МФ), пост-есенційна тромбоцитемія мієлофіброзу (пост-ЕТ МФ) або пост-істинна поліцитемія мієлофіброзу (пост-ІП МФ).

Захворювання, зв'язані з Pim-кіназою, які можна лікувати, використовуючи сполуки за винаходом, також включають імунні захворювання, такі як аутоімунні захворювання. Імунні захворювання включають множинний склероз, ревматоїдний артрит, алергію, харчову алергію, астму, вовчак, запальні захворювання кишечника і виразковий коліт.

Захворювання, зв'язані з Pim-кіназою, які можна лікувати, використовуючи сполуки за

винаходом, також включають атеросклероз.

Сполуки винаходу також можна використовувати для інгібування патологічних процесів, в яких бере участь Ріт-кіназа, включаючи ангіогенез і метастазування пухлин.

Внаслідок того факту, що Ріт-кінази регулюються шляхом JAK/STAT, сполуки винаходу ефективні при лікуванні захворювань, для яких користь приносить зміна передачі сигналу JAK/STAT. Таким чином, інші захворювання, які можна лікувати, використовуючи сполуки винаходу, включають хворобу Крона, синдром подразненого кишечника, панкреатит, дивертикульоз, базедову хворобу, ювенільний ревматоїдний артрит, остеоартрит, псоріатичний артрит, анкілозний спондилоартрит, міастенію гравіс, васкуліт, аутоімунний тиреоїдит, дерматит, псоріаз, склеродермію, системний склероз, вітіліго, реакцію "трансплантат проти хазяїна", синдром Шегрена, гломерулонефрит і цукровий діабет (I типу).

Вважають, що сполуки Формули (I) або їх будь-які варіанти реалізації можуть мати задовільний фармакологічний профіль і перспективні біофармацевтичні властивості, такі як токсикологічний профіль, метаболізм і фармакокінетичні властивості, розчинність і проникність. Зрозуміло, що визначення відповідних біофармацевтичних властивостей відоме фахівцю в даній галузі, наприклад, визначення цитотоксичності в клітинах HEK-293 або інгібування hERG калієвого каналу для визначення потенційної токсичності.

Терміни "індивід" або "пацієнт", які використовуються взаємозамінно, стосуються будь-якої тварини, включаючи ссавців, переважно мишей, щурів, інших гризунів, кроликів, собак, котів, свиней, великої рогатої худоби, овець, коней або приматів і головним чином - людей.

Фраза "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, що викликає біологічний або медичний відгук в тканині, організмі, тварині, індивіді або людині, необхідний досліднику, ветеринару, лікарю або іншому клініцисту.

Термін "лікування" стосується одного або більше з: (1) інгібування захворювання; наприклад, інгібування захворювання, патологічного стану або розладу у індивіда, який відчуває або демонструє патологію або симптоматологію захворювання, патологічного стану або розладу (тобто припинення подальшого розвитку патології і/або симптоматології); і (2) ослаблення захворювання; наприклад, ослаблення захворювання, патологічного стану або розладу у індивіда, який відчуває або демонструє патологію або симптоматологію захворювання, патологічного стану або розладу (тобто зворотній розвиток патології і/або симптоматології), таке як зменшення тяжкості захворювання. В одному варіанті реалізації винаходу лікування включає запобігання або зниження ризику розвитку захворювання; наприклад, запобігання або зниження ризику розвитку захворювання, патологічного стану або розладу у індивіда, який може бути схильним до захворювання, патологічного стану чи розладу, але поки що не відчуває або не демонструє патологію або симптоматологію захворювання.

Комбіновані терапії

На ріст і виживання клітин раку можуть впливати численні сигнальні шляхи. Таким чином, ефективним є об'єднання різних інгібіторів кіназ, які змінюють активність різних кіназ, для лікування таких патологічних станів. Націлювання на більш ніж один сигнальний шлях (або більш ніж одну біологічну молекулу, втягнену в даний сигнальний шлях) може зменшити вірогідність виникнення стійкості до лікарського засобу в клітинній популяції і/або зменшити токсичність лікування.

Отже, інгібітори Ріт за даним винаходом можна використовувати в поєднанні з одним або більше іншими інгібіторами кінази для лікування захворювань, таких як рак, на які впливають численні сигнальні шляхи. Наприклад, сполуки винаходу можна об'єднати з одним або більше інгібіторами наступних кіназ для лікування раку: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-кіназа, кіназа фосфорилази, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, Flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK і B-Raf. Додатково інгібітори Ріт за даним винаходом можна об'єднувати з інгібіторами кіназ, зв'язаними з сигнальним шляхом PI3K/Akt/mTOR, такими як інгібітори кіназ PI3K, Akt (зокрема Akt1, Akt2 і Akt3) і mTOR.

Інгібітори Ріт відповідно до даного винаходу можуть додатково використовуватися в поєднанні з іншими способами лікування раку, наприклад хіміотерапією, опроміненням або хірургією. Сполуки можна вводити в поєднанні з одним або більше протираковими лікарськими засобами, такими як хіміотерапевтичні препарати. Приклади хіміотерапевтичних препаратів включають будь-який з наступних: абарелікс, альдеслейкін, алемтузумаб, алітретіноїн, алопуринол, алтретамін, анастрозол, триоксид арсену, аспарагіназа, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, блеоміцин, бортезоміб, бортезоміб, бусульфан внутрішньовенно, бусульфан

перорально, калустерон, капецитабін, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлороамбуцил, цисплатин, кладрибін, клофарабін, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрію, дазатиніб, даунорубіцин, децитабін, денілейкін, денілейкін дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубіцин, дромостанолону пропіонат, екулізумаб, епірубіцин, ерлотиніб, естрамустин, етопозиду фосфат, етопозид, ексеместан, фентанілу цитрат, філграстим, флоксуридин, флударабін, флуороурацил, фулвестрант, гефінітиб, гемцитабін, гемтузумаб озогаміцин, гозереліну ацетат, гістреліну ацетат, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин іфосфамід, іматинібу мезилат, інтерферон альфа-2а, іринотекан, лапатинібу дитозилат, леналідомід, летрозол, лейковорин, лейпроліду ацетат, левамизол, ломустин, хлорметин, мегестролу ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, мітоміцин С, мітотан, мітоксантрон, нандролону фенілпропіонат, неларабін, нофетумомаб, оксаліплатин, паклітаксел, памідронат, панітумомаб, пегаспаргаза, пегфілграстим, пеметрексед динатрію, пентостатин, піпоброман, плікаміцин, прокарбазин, хінакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолітиніб, сорафеніб, стрептозоцин, сунітиніб, сунітинібу малеат, тамоксифен, темозоломід, теніпозид, тестолактон, талідомід, тіогуанін, тіотепа, топотекан, тореміфен, тозитумомаб, трастузумаб, третіноїн, урацил мустард, валрубіцин, вінбластин, вінкрисдин, вінорелбін, вориностат і золедронат.

Інгібітори Ріп за даним винаходом можуть додатково використовуватися в поєднанні з одним або більше протизапальними агентами, стероїдами, імунодепресантами або лікарськими засобами на основі антитіл.

Коли пацієнту вводять більше ніж один фармацевтичний агент, їх можна вводити одночасно, послідовно або в поєднанні (наприклад, для більше ніж двох агентів).

IV. Препарати, готові лікарські форми і введення

Коли сполуки винаходу використовуються як фармацевтичні препарати, їх можна вводити у формі фармацевтичної композиції. Таким чином, даний винахід пропонує композиції, які містять сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або її будь-який варіант реалізації і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій. Ці композиції можна отримати за допомогою способів, добре відомих в галузі фармації, і можна вводити різними способами, залежно від того, потрібне місцеве або системне лікування, і від ділянки, яку піддають лікуванню. Введення може бути місцевим (зокрема трансдермальним, епідермальним, через око і в слизові оболонки, включаючи інтраназальну, вагінальну і ректальну доставку), пульмональним (наприклад, шляхом інгаляції або інсуфляції порошків або аерозолей, зокрема за допомогою розпилювача; інтратрахеальним або інтраназальним), пероральним або парентеральним. Парентеральне введення включає внутрішньовенну, внутрішньоартеріальну, підшкірну, внутрішньочеревну, внутрішньом'язову ін'єкцію або інфузію; або інтракраніальне, наприклад інтратекальне або інтравентрикулярне, введення. Парентеральне введення може здійснюватися у вигляді одиничної болюсної дози або, наприклад, неперервно за допомогою перфузійного насосу. Фармацевтичні композиції і препарати для місцевого застосування можуть включати трансдермальні пластирі, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, спреї, рідини і порошки. Необхідними або бажаними є традиційні фармацевтичні носії, водні, порошкові або масляні основи, загусники і таке інше.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять як активний компонент сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль в поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями (допоміжними речовинами). В деяких варіантах реалізації винаходу композиції придатні для місцевого застосування. Загалом, для виготовлення композицій за даним винаходом активний компонент змішують з допоміжною речовиною, розбавляють допоміжною речовиною або включають у носій у формі, наприклад, капсули, саше, паперового пакета або іншого контейнера. Коли допоміжна речовина слугує розбавлювачем, вона може бути твердою, напівтвердою або рідкою речовиною, яка служить наповнювачем, носієм або середовищем для активного компонента. Таким чином, композиції можуть бути у формі таблеток, пілюль, порошків, пастилок, саше, крохмальних капсул, настоїв, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (твердих або у рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10 % мас. активної сполуки, м'яких і твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних ін'єкційних розчинів або стерильних упакованих порошків.

Для отримання препаратів сполуку можна розмелювати, щоб забезпечити потрібний розмір частинок, до об'єднання з іншими компонентами. Якщо активна сполука практично нерозчинна, її можна розмелювати до отримання частинок розміром менше 200 меш. Якщо активна сполука добре розчиняється у воді, розмір частинок можна регулювати розмелюванням, щоб забезпечити практично однорідний розподіл в препараті, наприклад, приблизно 40 меш.

Сполуки винаходу можна розмелювати, використовуючи відомі способи помелу, такі як

мокрый помел для отримання частинок з розміром, який підходить для формування таблеток і препаратів іншого типу. Дрібно подрібнені (у формі наночастинок) сполуки винаходу можна отримати з використанням процесів, відомих в даній галузі, див., наприклад, WO 2002/000196.

Деякі приклади придатних допоміжних речовин включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмалі, гуміарабік, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, патоку і метилцелюлозу. Препарати можуть додатково містити мастильні речовини, такі як тальк, стеарат магнію і мінеральна олива; змочувальні агенти; емульгуючі і суспендуючі агенти; консерванти, такі як метил- і пропілгідроксибензоат; і підсолоджувачі і ароматизатори. Композиції винаходу можуть бути розроблені так, що будуть забезпечувати швидке, довготривале або сповільнене вивільнення активного компонента після введення пацієнту з використанням способів, відомих в даній галузі.

В деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтична композиція містить силікатизовану мікрокристалічну целюлозу (СМКЦ) і щонайменше одну сполуку, описану в даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль. В деяких варіантах реалізації винаходу силікатизована мікрокристалічна целюлоза містить приблизно 98 % мікрокристалічної целюлози і приблизно 2 % діоксиду кремнію за масою.

В деяких варіантах реалізації винаходу композиція являє собою композицію з довготривалим вивільненням, яка містить щонайменше одну сполуку, представлену в даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій. В деяких варіантах реалізації винаходу композиція містить щонайменше одну сполуку, представлену в даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один компонент, вибраний з мікрокристалічної целюлози, моногідрату лактози, гідроксипропілметилцелюлози і поліетиленоксиду. В деяких варіантах реалізації винаходу композиція містить щонайменше одну сполуку, представлену в даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль і мікрокристалічну целюлозу, моногідрат лактози і гідроксипропілметилцелюлозу. В деяких варіантах реалізації винаходу композиція містить щонайменше одну сполуку, представлену в даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль і мікрокристалічну целюлозу, моногідрат лактози і поліетиленоксид. В деяких варіантах реалізації винаходу композиція додатково містить стеарат магнію або діоксид кремнію. В деяких варіантах реалізації винаходу мікрокристалічна целюлоза являє собою Avicel PH102™. В деяких варіантах реалізації винаходу моногідрат лактози являє собою Fast-flo 316™. В деяких варіантах реалізації винаходу гідроксипропілметилцелюлоза являє собою гідроксипропілметилцелюлозу 2208 K4M (наприклад, Methocel K4 M Premier™) і/або гідроксипропілметилцелюлозу 2208 K100LV (наприклад, Methocel K00LV™). В деяких варіантах реалізації винаходу поліетиленоксид являє собою поліетиленоксид WSR 1105 (наприклад, Polyox WSR 1105™).

В деяких варіантах реалізації винаходу для отримання композиції використовують спосіб вологої грануляції. В деяких варіантах реалізації винаходу для отримання композиції використовують спосіб сухої грануляції.

Композиції можуть бути розроблені у вигляді дозованої лікарської форми, причому кожна доза містить від приблизно 5 до приблизно 1000 мг (1 г), загалом, від приблизно 100 мг до приблизно 500 мг активного компонента. В деяких варіантах реалізації винаходу кожна доза містить приблизно 10 мг активного компонента. В деяких варіантах реалізації винаходу кожна доза містить приблизно 50 мг активного компонента. В деяких варіантах реалізації винаходу кожна доза містить приблизно 25 мг активного компонента. Термін "дозовані лікарські форми" стосується фізично дискретних одиниць, придатних для разового дозування для людей та інших ссавців, причому кожна доза містить заздалегідь задану кількість активної речовини, розраховану так, щоб вона викликала бажаний терапевтичний ефект, в поєднанні з придатною фармацевтичною допоміжною речовиною.

Компоненти, які використовуються для одержання фармацевтичних композицій, мають високу чистоту і практично вільні від потенційно небезпечних домішок (наприклад, щонайменше ступінь чистоти для харчових продуктів, загалом, щонайменше аналітичний ступінь чистоти, а в основному щонайменше фармацевтичний ступінь чистоти). Зокрема, для споживання людьми композицію найкраще виробляти або розробляти згідно зі стандартами Належної виробничої практики, як визначено у відповідних нормах Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США. Наприклад, придатні препарати можуть бути стерильними і/або в значній мірі ізотонічними і/або повністю відповідати нормам Належної виробничої практики Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США.

Активна сполука може бути ефективною в широкому інтервалі дозувань, і, загалом, її вводять в терапевтично ефективній кількості. Проте зрозуміло, що кількість сполуки, яка фактично вводиться, звичайно визначається лікарем відповідно до існуючих обставин, зокрема патологічного стану, який піддається лікуванню, вибраного шляху введення, конкретної сполуки, яку вводять, віку, ваги і відгуку конкретного пацієнта і такого іншого.

Терапевтичне дозування сполуки за даним винаходом може варіюватися згідно з, наприклад, конкретною метою, для якої здійснюється лікування, способом введення сполуки, станом здоров'я і захворюванням пацієнта і висновком лікаря. Доля або концентрація сполуки винаходу в фармацевтичній композиції може варіюватися залежно від ряду факторів, зокрема дозування, хімічних характеристик (наприклад, гідрофобність) і способу введення. Наприклад, сполуки винаходу можуть знаходитися у водному фізіологічному буферному розчині, який містить від приблизно 0,1 до приблизно 10 % (маса до об'єму) сполуки для парентерального введення. Деякі типові дози знаходяться в інтервалах від приблизно 1 мкг/кг до приблизно 1 г/кг маси тіла в день. В деяких варіантах реалізації винаходу доза знаходиться в інтервалі від приблизно 0,01 мкг/кг до приблизно 100 мкг/кг маси тіла в день. Дозування може залежати від таких змінних, як тип і ступінь розвитку захворювання або розладу, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність вибраної сполуки, склад допоміжних речовин і спосіб введення. Ефективні дози можна екстраполювати з кривих залежності "доза-ефект", отриманих *in vitro* або із тестових модельних систем на тваринах.

Для отримання твердих композицій, таких як таблетки, головний активний компонент змішують з фармацевтичними допоміжними речовинами, щоб отримати попередню композицію, яка містить гомогенну суміш сполуки даного винаходу. Коли вказують, що попередня композиція гомогенна, то розуміють, що активний компонент, загалом, диспергований рівномірно по всій композиції, так що її легко можна розділити на однаково ефективні дозовані лікарські форми, такі як таблетки, пілюлі і капсули. Цю тверду попередню композицію потім розділяють на дозовані лікарські форми, наведених вище типів, які містять від, наприклад, приблизно 0,1 до приблизно 1000 мг активного компонента даного винаходу.

Таблетки або пілюлі за даним винаходом можуть бути покриті або модифіковані іншим способом для отримання лікарської форми, що має перевагу пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або пілюля може містити внутрішній компонент дозування і зовнішній компонент дозування, причому останній у вигляді оболонки для першого. Два компоненти можуть бути розділені ентеральним шаром, який перешкоджає розкладу у шлунка і дозволяє внутрішньому компонента вийти в незмінному вигляді в дванадцятипалій кишці або вивільнюватися сповільнено. Для таких ентеральних шарів або покриттів можна використовувати різноманітні речовини, такі речовини включають ряд полімерних кислот або сумішей полімерних кислот з такими речовинами, як шелак, цетиловий спирт або ацетилцелюлоза.

Рідкі форми, у склад яких можуть бути включені сполуки або композиції за даним винаходом, для перорального введення або шляхом ін'єкції включають водні розчини, спеціально ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії і ароматизовані емульсії з харчовими оліями, такими як бавовняна олія, сезамова олія, кокосова олія або арахісова олія, а також настої і подібні фармацевтичні середовища.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини і суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках або їх сумішах і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити придатні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, описані вище. В деяких варіантах реалізації винаходу композиції вводять перорально або в дихальні шляхи через ніс для місцевого або системного ефекту. Композиції можна розпилювати, використовуючи інертні гази. Розпилений розчин можна вдихати безпосередньо з пристроєм для розпилення, або пристрій для розпилення можна під'єднати до маски для лица, кисневої палатки або дихального апарату з періодичним додатним тиском. Розчини, суспензії або порошкові композиції можна вводити перорально або через ніс, використовуючи пристрої, які доставляють препарат відповідним чином.

Препарати для місцевого застосування можуть містити один або більше традиційних носіїв. В деяких варіантах реалізації винаходу мазі можуть містити воду і один або більше гідрофобних носіїв, вибраних з, наприклад, рідкого парафіну, алкілового етеру поліоксіетилену, пропіленгліколю, білого вазеліну (Vaseline®) (вазелинового масла) і такого іншого. Носії для кремів можуть бути на основі води в поєднанні з гліцерином і одним або більше іншими компонентами, наприклад гліцерилмоностеаратом, ПЕГ-гліцерилмоностеаратом і цетилстеариловим спиртом. Гелі можна приготувати, використовуючи ізопропіловий спирт і воду, в поєднанні з іншими придатними компонентами, як, наприклад, гліцерин, гідроксіетилцелюлоза і таке інше. В деяких варіантах реалізації винаходу препарати для

місцевого застосування містять щонайменше приблизно 0,1, щонайменше приблизно 0,25, щонайменше приблизно 0,5, щонайменше приблизно 1, щонайменше приблизно 2 або щонайменше приблизно 5 мас. % сполуки винаходу. Препарати для місцевого застосування можуть бути упаковані у відповідні тюбики, наприклад, місткістю 100 г, які необов'язково можуть містити інструкцію для лікування вибраного симптому, наприклад псоріазу або іншого патологічного стану шкіри.

Кількість сполуки або композиції, яку вводять пацієнту, буде варіюватися залежно від того, що вводиться, мети введення, як, наприклад, профілактика або терапія, стану пацієнта, способу введення і такого іншого. Для терапевтичних цілей композицію можна вводити пацієнту, який вже має захворювання, в кількості, достатній для лікування або щонайменше часткового ослаблення симптомів захворювання чи його ускладнень. Ефективні дози будуть залежати від патологічного стану, який піддають лікуванню, а також відповідно до висновку лікаря від таких факторів, як тяжкість захворювання, вік, вага, загальний стан пацієнта і таке інше.

Композиції, які вводять пацієнту, можуть бути у формі фармацевтичних композицій, описаних вище. Ці композиції можна стерилізувати, використовуючи традиційні способи стерилізації або використовуючи стерилізувальну фільтрацію. Водні розчини можна упаковувати для використання в незмінному вигляді або ліофілізувати, причому ліофілізовані препарати об'єднують зі стерильним водним носієм до введення. Загалом, рН препаратів зі сполуками повинен знаходитися між 3 і 11, краще від 5 до 9 і найкраще від 7 до 8. Зрозуміло, що використання деяких вищезгаданих допоміжних речовин, носіїв або стабілізаторів буде приводити до утворення фармацевтично прийнятних солей.

Терапевтичне дозування сполуки за даним винаходом може варіюватися згідно з, наприклад, конкретною метою, для якої здійснюється лікування, способом введення сполуки, станом здоров'я і захворюванням пацієнту і висновком лікаря. Доля або концентрація сполуки винаходу у фармацевтичній композиції може варіюватися залежно від ряду факторів, зокрема дозування, хімічних характеристик (наприклад, гідрофобність) і способу введення. Наприклад, сполуки винаходу можуть знаходитися у водному фізіологічному буферному розчині, який містить від приблизно 0,1 до приблизно 10 % (маса до об'єму) сполуки для парентерального введення. Деякі типові дози знаходяться в інтервалах від приблизно 1 мкг/кг до приблизно 1 г/кг маси тіла в день. В деяких варіантах реалізації винаходу доза знаходиться в інтервалі від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 100 мг/кг маси тіла в день. Дозування може залежати від таких змінних, як тип і ступінь розвитку захворювання або розладу, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність вибраної сполуки, склад допоміжних речовин і спосіб введення. Ефективні дози можна екстраполювати з кривих залежності "доза-ефект", отриманих *in vitro* або із тестових модельних систем на тваринах.

V. Мічені сполуки і методи аналізу

Сполуки винаходу можуть додатково використовуватися в дослідженнях біологічних процесів, включаючи передачу сигналу кіназами, в здорових і уражених тканинах. Таким чином, інший аспект реалізації даного винаходу стосується мічених сполук винаходу (радіоактивно мічені, флуоресцентно мічені і т.ін.), які були б корисні не тільки в методах отримання зображення, але і в аналізі, як *in vitro*, так і *in vivo*, для виявлення і кількісного визначення Ріт-кіназ в зразках тканини, включаючи тканину людини, і для встановлення лігандів Ріт-кіназ за інгібуванням зв'язування міченої сполуки. Отже, даний винахід включає методи аналізу Ріт-кіназ, які включають такі мічені сполуки.

Даний винахід додатково включає ізотопно мічені сполуки винаходу. "Ізотопно" або "радіоактивно мічена" сполука являє собою сполуку винаходу, в якій один або більше атомів замінені або заміщені атомом, що має атомну масу або масове число, відмінні від атомної маси або масового числа, які звичайно виявляють в природі (тобто таких, що зустрічаються в природі). Придатні радіонукліди, які можна вводити до складу сполук даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, ^3H (також записують як Т для тритію), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I та ^{131}I . Радіонуклід, який буде введений в дану радіоактивно мічену сполуку, залежить від конкретного застосування цієї радіоактивно міченої сполуки. Наприклад, для *in vitro* маркування Ріт-кіназ і конкурентного аналізу, загалом, найбільш ефективними будуть сполуки, які містять ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S . Для цілей радіовізуалізації, загалом, найбільш ефективними будуть ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br або ^{77}Br .

Зрозуміло, що "радіоактивно мічена" або "мічена сполука" являє собою сполуку, яка містить щонайменше один радіонуклід. В деяких варіантах реалізації винаходу радіонуклід вибраний з групи, що складається з ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S та ^{82}Br . В деяких варіантах реалізації винаходу сполука містить 1, 2 або 3 атоми дейтерію. Синтетичні способи включення радіоактивних ізотопів в

органічні сполуки відомі в даній галузі.

Зокрема, мічені сполуки винаходу можуть використовуватися в скринінговому дослідженні для виявлення і/або оцінки сполук. Наприклад, для нової синтезованої або виявленої сполуки (тобто досліджуваної сполуки), яка мічена, можна оцінити її здатність зв'язувати Ріт-кіназу, спостерігаючи за змінами її концентрації при контакті з Ріт-кіназою за відгуком від мітки. Наприклад, для досліджуваної сполуки (міченої) можна оцінити її здатність зменшувати зв'язування іншої сполуки, яка, як відомо, зв'язує Ріт-кіназу (тобто стандартної сполуки). Отже, здатність досліджуваної сполуки конкурувати зі стандартною сполукою за зв'язування з Ріт-кіназою безпосередньо корелює з його зв'язуючою здатністю. І навпаки, в деяких інших скринінгових дослідженнях мітять стандартну сполуку, а досліджувану сполуку – ні. Отже, за концентрацією міченої стандартної сполуки спостерігають для того, щоб оцінити конкурування між стандартною сполукою і досліджуваною сполукою, і, таким чином, визначають відносну зв'язуючу здатність досліджуваної сполуки.

VI. Набори

Даний винахід також включає фармацевтичні набори, ефективні, наприклад, при лікуванні або запобіганні захворюванням чи розладам, зв'язаним з Ріт-кіназою, таким як рак, які включають один або більше контейнерів, що містять фармацевтичну композицію з терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I) або її будь-яких варіантів реалізації. Такі набори можуть додатково включати один або більше традиційних компонентів для фармацевтичних наборів, як, наприклад, контейнери з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, додаткові контейнери і т.ін., що очевидно для фахівців в даній галузі. Також до набору можна включати інструкції, або у вигляді вкладишу, або у вигляді етикетки, з зазначенням кількості компонентів, які необхідно прийняти, вказівками по прийому і/або вказівками по змішуванню компонентів.

Винахід буде описаний більш детально за допомогою конкретних прикладів. Наступні приклади представлені з ілюстративними цілями і не призначені для обмеження винаходу будь-яким способом. Фахівці в даній галузі легко знайдуть безліч некритичних параметрів, які можна змінити чи модифікувати, щоб отримати точно такий же результат. З використанням щонайменше одного аналізу, описаного в даному документі, встановлено, що сполуки Прикладів є інгібіторами Ріт-кінази.

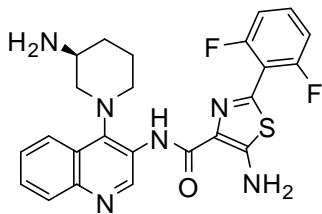
ПРИКЛАДИ

Методики синтезу сполук винаходу наведені нижче. Очищення деяких отриманих сполук здійснювали за допомогою РХ/МС у режимі вільного доступу на системах фракціонування Waters з мас-спектрометричним детектором. Основне обладнання, протоколи та керуюче програмне забезпечення для експлуатації цих систем докладно описані в літературі. Див., наприклад, Blom, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 2002, 4, 295-301; Blom et al., "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", J. Combi. Chem., 2003, 5, 670-83; i Blom et al., "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", J. Combi. Chem., 2004, 6, 874-883.

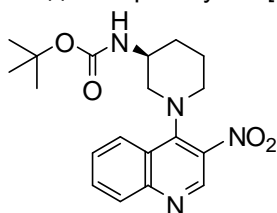
У випадку, коли виділяли діастереомери, час утримування у ВЕРХ був отриманий з використанням аналітичної РХ/МС (колонка Waters SunFire™, 2,1 мм x 50 мм, розмір частинок 5 мкм, градієнтне елюювання сумішами MeOH/вода, що містять 0,025 % ТФО).

Приклад 1

5-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]хінолін-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



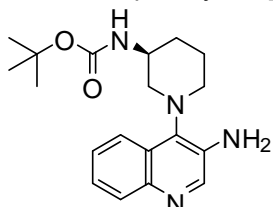
Стадія 1. трет-Бутил-[(3S)-1-(3-нітрохінолін-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



В посудину для мікрохвильової обробки, об'ємом 5 мл, що містить 4-хлоро-3-нітрохінолін (Ark Pharm, 312,9 мг, 1,500 ммоль) і трет-бутил-(3S)-піперидин-3-ілкарбамат (Combi-Blocks, 358,9 мг, 1,792 ммоль), додавали 1-бутанол (3,00 мл), а потім ДІПЕА (405,1 мг, 3,134 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °C під дією мікрохвильового випромінення протягом 2 год.

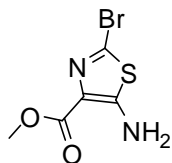
Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді жовтого масла (293,5 мг, 53 %). РХ/МС розрах. для $C_{19}H_{25}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z=373,2; спостерігали 373,2.

Стадія 2. трет-Бутил-[(3S)-1-(3-амінохінолін-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



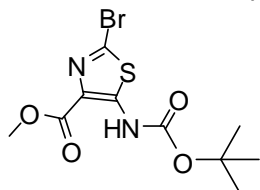
EtOH (5,00 мл), а потім воду (1,00 мл) додавали у посудину, що містить трет-бутил-[(3S)-1-(3-нітрохінолін-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат (118,9 мг, 0,3193 ммоль), порошок заліза (199,0 мг, 3,563 ммоль) і NH_4Cl (288,9 мг, 5,401 ммоль). Суміш перемішували при 80 °C протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі. Цей шар потім елюювали 10 % водн. K_3PO_4 (20 мл) і EtOAc (20 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (20 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (36,9 мг, 34 %). РХ/МС розрах. для $C_{19}H_{27}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=343,2; спостерігали 343,2.

Стадія 3. Метил-5-аміно-2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилат



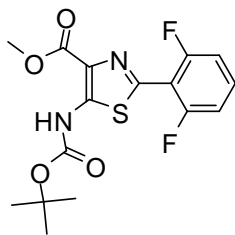
До розчину метил-5-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилату (J & W PharmLab, 10,0 г, 63,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) порціями додавали N-бромсукцинімід (12,0 г, 67,4 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 год. реакційну суміш фільтрували, що давало першу частину продукту у вигляді рожевої твердої речовини (9,8 г). Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок змішували з EtOAc (15 мл) і фільтрували, що давало другу частину продукту у вигляді рожевої твердої речовини (5,0 г, загальний вихід 99 %). РХ/МС розрах. для $C_5H_6BrN_2O_2S$ (M+H)⁺: m/z=236,9; спостерігали 237,0.

Стадія 4. Метил-2-бром-5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат



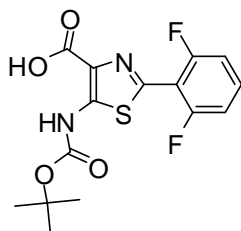
До розчину метил-5-аміно-2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилату (14,8 г, 62,4 ммоль) в ТГФ (100 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (18,0 г, 82,2 ммоль), ДМАП (1,5 г, 13 ммоль) і триетиламін (17,6 мл, 126 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 год. реакційну суміш розбавляли EtOAc (400 мл) і промивали водою (2×250 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (250 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (15,1 мг, 72 %). РХ/МС розрах. для $C_{10}H_{14}BrN_2O_4S$ (M+H)⁺: m/z=337,0; спостерігали 337,0.

Стадія 5. Метил-5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат



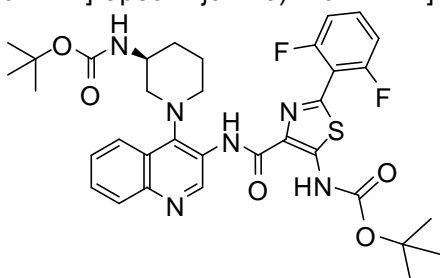
У круглодонну колбу, яка оснащена магнітною мішалкою, додавали метил-2-бром-5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат (9,60 г, 28,5 ммоль), а потім 2-(2,6-дифлуорофеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Combi-Blocks, 8,88 г, 37,0 ммоль) і біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (2,30 г, 4,50 ммоль). Колбу герметично закривали гумовою мембраною, вакуумували і тричі заповнювали азотом. За допомогою шприца додавали 1,4-діоксан (40,0 мл), потім ДІПЕА (9,6 мл, 55 ммоль) і воду, звільнену від кисню (2,0 мл). Отриману суміш перемішували при 100 °С протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли EtOAc (200 мл) і промивали водою (100 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (200 мл), потім сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (9,80 г, 93 %). РХ/МС розрах. для C₁₆H₁₇F₂N₂O₄S (M+H)⁺: m/z=371,1; спостерігали 371,0.

Стадія 6. 5-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



До суспензії метил-5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (6,99 г, 18,9 ммоль) в MeOH (50,0 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (5,24 г, 125 ммоль), а потім воду (50,0 мл). Суміш нагрівали при 60 °С протягом 5 год. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С і повільно додавали 6М HCl до pH 2. Отриману тверду речовину збирали за допомогою фільтрування і осад на фільтрі промивали водою (50 мл) і сумішшю MeOH/вода (1:1, 50 мл), щоб отримати проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (6,59 г, 98 %). РХ/МС розрах. для C₁₅H₁₅F₂N₂O₄S (M+H)⁺: m/z=357,1; спостерігали 357,0.

Стадія 7. трет-Бутил-{(3S)-1-[3-({[5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно]хінолін-4-іл]піперидин-3-іл}карбамат



До розчину 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (81,1 мг, 0,228 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) додавали розчин 1-хлоро-N, N,2-триметилпропеніламіну (Aldrich, 80,5 мг, 0,602 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. До даної суміші додавали розчин трет-бутил-[(3S)-1-(3-амінохінолін-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (63,8 мг, 0,186 ммоль) в ТГФ (2,0 мл), а потім піридин (146,4 мг, 1,851 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (115,8 мг, 91 %). РХ/МС розрах. для C₃₄H₃₉F₂N₆O₅S (M+H)⁺: m/z=681,3; спостерігали 681,3.

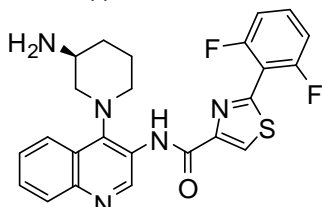
Стадія 8. 5-Аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]хінолін-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

До розчину трет-бутил-{(3S)-1-[3-({[5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-

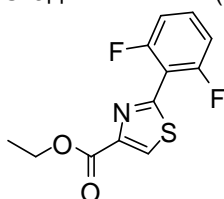
1,3-тіазол-4-іл]карбоніл}аміно)хінолін-4-іл]піперидин-3-іл]карбамату (115,8 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) додавали ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,15 % NH₄OH, при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (20,5 мг, 25 %). РХ/МС розрах. для C₂₄H₂₃F₂N₆OS (M+H)⁺: m/z=481,2; спостерігали 481,2.

Приклад 2

N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]хінолін-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

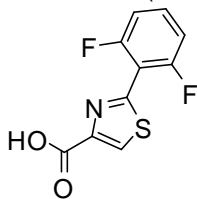


Стадія 1. Етил-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат



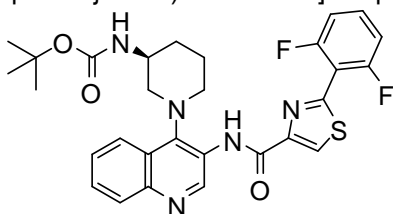
В посудину з кришкою, що закручується, оснащену магнітною мішалкою, додавали етил-2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилат (Ark Pharm, 2,026 г, 8,582 ммоль), а потім 2-(2,6-дифлуорофеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Combi-Blocks, 2,47 г, 10,3 ммоль) і біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (781,8 мг, 1,530 ммоль). Посудину герметично закривали мембраною, покритою ПТФЕ, а потім вакуумували і тричі заповнювали азотом. За допомогою шприца додавали 1,4-діоксан (10,0 мл), потім ДІПЕА (2,41 г, 18,6 ммоль) і воду, звільнену від кисню (0,60 мл). Реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом 3 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через шар силікагелю (елюювали EtOAc). Фільтрат концентрували при зниженому тиску, а залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого масла (1,739 г, 75 %). РХ/МС розрах. для C₁₂H₁₀F₂NO₂S (M+H)⁺: m/z=270,0; спостерігали 270,0.

Стадія 2. 2-(2,6-Дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



До розчину етил-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (1,72 г, 6,39 ммоль) в ТГФ (40,0 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (1,51 г, 36,0 ммоль), а потім воду (10,0 мл). Суміш перемішували при 60 °C протягом 5 год. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °C і повільно додавали 6M HCl до pH 2. Суміш розбавляли EtOAc (250 мл), промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (200 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-30 % MeOH в ДХМ), що давало цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,49 г, 97 %). РХ/МС розрах. для C₁₀H₆F₂NO₂S (M+H)⁺: m/z=242,0; спостерігали 242,0.

Стадія 3. трет-Бутил-({(3S)-1-[3-({[2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл}аміно)хінолін-4-іл]піперидин-3-іл]карбамат



До суспензії 2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (28,5 мг, 0,118 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) повільно додавали розчин 1-хлоро-N, N,2-триметилпропеніламіну (45,0 мг, 0,337 ммоль) в ДХМ (1,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Додавали розчин трет-бутил-[(3S)-1-(3-амінохінолін-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (із стадії 2 в

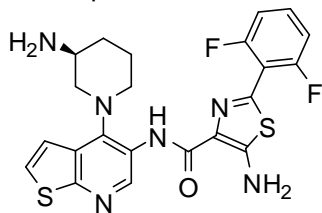
Прикладі 1, 36,9 мг, 0,108 ммоль) в ДХМ (2,0 мл), а потім піридин (93,2 мг, 1,18 ммоль). Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 2 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого масла (57,4 мг, 94 %). РХ/МС розрах. для $C_{29}H_{30}F_2N_5O_3S$ (M+H)⁺: m/z=566,2; спостерігали 566,2.

Стадія 4. N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]хінолін-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

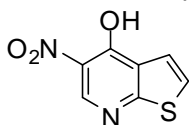
До розчину трет-бутил-[(3S)-1-{3-[(2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл}аміно)хінолін-4-іл]піперидин-3-іл]карбамату (57,4 мг, 0,101 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) додавали ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,15 % NH₄OH, при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (25,4 мг, 54 %). РХ/МС розрах. для $C_{24}H_{22}F_2N_5OS$ (M+H)⁺: m/z=466,1; спостерігали 466,2.

Приклад 3

5-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]тієно[2,3-b]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

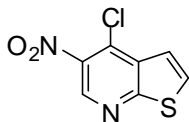


Стадія 1. 5-Нітротієно[2,3-b]піридин-4-ол



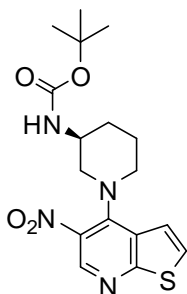
До розчину тієно[2,3-b]піридин-4-олу (J & W PharmLab, 1,015 г, 6,714 ммоль) в ДХМ (15 мл) при -10 °C додавали розчин нітрату N, N,N-трибутилбутан-1-амінію (3,125 г, 10,26 ммоль) в ДХМ (20 мл). По краплинах додавали ангідрид трифлуорооцтової кислоти (2,334 г, 11,11 ммоль). Після перемішування при -10 °C протягом 30 хв. суміші давали нагрітисся до кімнатної температури і перемішували протягом 24 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок змішували з етером (50 мл) і фільтрували. Осад після фільтрування промивали водою (100 мл) і сумішшю етер/MeOH (1:1, 80 мл), а потім сушили, що давало проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (937,2 мг, 71 %). РХ/МС розрах. для $C_7H_5N_2O_3S$ (M+H)⁺: m/z=197,0; спостерігали 197,0.

Стадія 2. 4-Хлоро-5-нітротієно[2,3-b]піридин



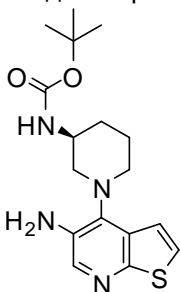
До 5-нітротієно[2,3-b]піридин-4-олу (607,9 мг, 3,099 ммоль) додавали POCl₃ (6,00 мл), а потім суміш перемішували при 110 °C протягом 1 год. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в ДХМ (50 мл) і повільно додавали насичений водний розчин NaHCO₃ (50 мл). Органічний шар промивали водою (50 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (605,3 мг, 91 %). РХ/МС розрах. для $C_7H_4ClN_2O_2S$ (M+H)⁺: m/z=215,0; спостерігали 215,0.

Стадія 3. трет-Бутил-[(3S)-1-(5-нітротієно[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



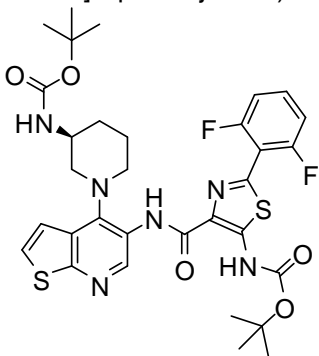
В посудину, що містить 4-хлоро-5-нітротієно[2,3-*b*]піридин (138,2 мг, 0,6439 ммоль) і трет-бутил-(3*S*)-піперидин-3-ілкарбамат (Combi-Blocks, 325,5 мг, 1,625 ммоль), додавали 1-бутанол (3,00 мл), а потім ДІПЕА (201,4 мг, 1,558 ммоль), суміш перемішували при 110 °С протягом 12 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (228,4 мг, 94 %). РХ/МС розрах. для C₁₇H₂₃N₄O₄S (M+H)⁺: m/z=379,1; спостерігали 379,2.

Стадія 4. трет-Бутил-[(3*S*)-1-(5-амінотієно[2,3-*b*]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



В посудину, що містить трет-бутил-[(3*S*)-1-(5-нітротієно[2,3-*b*]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат (228,4 мг, 0,6035 ммоль), порошок заліза (357,7 мг, 6,405 ммоль) і NH₄Cl (567,8 мг, 10,61 ммоль), додавали EtOH (5,00 мл), а потім воду (1,00 мл). Суміш перемішували при 80 °С протягом 1 год. Потім реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі. Шар діатомової землі елюювали 10 % водн. розчином K₃PO₄ (30 мл) і EtOAc (30 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (30 мл), потім сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок (212,9 мг) використовували для наступної стадії реакції без додаткового очищення. РХ/МС розрах. для C₁₇H₂₅N₄O₂S (M+H)⁺: m/z=349,2; спостерігали 349,2.

Стадія 5. трет-Бутил-[(3*S*)-1-[5-((5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл)карбоніл)аміно]тієно[2,3-*b*]піридин-4-іл]піперидин-3-іл]карбамат



До розчину 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (Приклад 1, стадія 6, 176,4 мг, 0,4950 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) повільно додавали розчин 1-хлоро-*N*, *N*,2-триметилпропеніламіну (169,8 мг, 1,271 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Потім до отриманої суміші додавали розчин трет-бутил-[(3*S*)-1-(5-амінотієно[2,3-*b*]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (139,6 мг, 0,4006 ммоль) в ТГФ (2,0 мл), після чого піридин (316,1 мг, 3,996 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 2 год. Потім суміш концентрували при зниженому тиску, а отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку у вигляді темної напівтвердої речовини (230,7 г, 84 %). РХ/МС розрах. для C₃₂H₃₇F₂N₆O₅S₂ (M+H)⁺: m/z=687,2; спостерігали

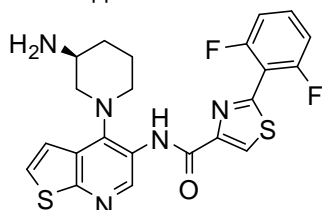
687,2.

Стадія 6. 5-Аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]тієно[2,3-b]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

До розчину трет-бутил-{(3S)-1-[5-({[5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно]тієно[2,3-b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамату (230,7 мг, 0,3359 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) додавали ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода з добавкою 0,1 % NH₄OH, при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (55,3 мг, 34 %). РХ/МС розрах. для C₂₂H₂₁F₂N₆OS₂ (M+H)⁺: m/z=487,1; спостерігали 487,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч., 9,42 (с, 1H), 7,82 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,60 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,57 – 7,50 (м, 1H), 7,28 (т, J=8,7 Гц, 2H), 3,23 – 3,16 (м, 1H), 3,07 – 3,01 (м, 2H), 2,99 – 2,91 (м, 1H), 2,90 – 2,82 (м, 1H), 1,91 – 1,66 (м, 3H), 1,30 – 1,13 (м, 1H).

Приклад 4

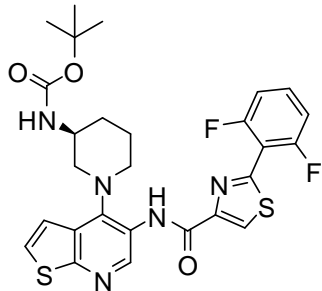
N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]тієно[2,3-b]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



Стадія

1.

трет-Бутил-{(3S)-1-[5-({[2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно]тієно[2,3-b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамат



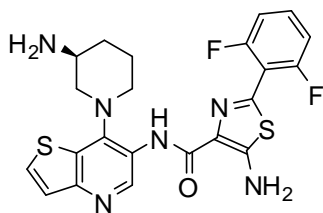
Розчин 1-хлоро-N, N,2-триметилпропеніламіну (88,5 мг, 0,662 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) повільно додавали до суспензії 2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (із стадії 2 в Прикладі 2, 56,9 мг, 0,236 ммоль) в ДХМ (0,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім до отриманої суміші додавали розчин трет-бутил-[(3S)-1-(5-амінотієно[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (73,3 мг, 0,210 ммоль) в ДХМ (2,0 мл), після чого піридин (162,6 мг, 2,056 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 2 год. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, а отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку у вигляді темного масла (118,2 мг, 98 %). РХ/МС розрах. для C₂₇H₂₈F₂N₅O₃S₂ (M+H)⁺: m/z=572,2; спостерігали 572,2.

Стадія 2. N-{4-[(3S)-3-Амінопіперидин-1-іл]тієно[2,3-b]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

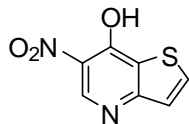
До розчину трет-бутил-{(3S)-1-[5-({[2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно]тієно[2,3-b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамату (118,2 мг, 0,2068 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) додавали ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH₄OH, при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (33,5 мг, 34 %). РХ/МС розрах. для C₂₂H₂₀F₂N₅OS₂ (M+H)⁺: m/z=472,1; спостерігали 472,1.

Приклад 5

5-аміно-N-{7-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]тієно[3,2-b]піридин-6-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

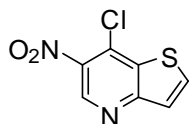


Стадія 1. 6-Нітротієно[3,2-б]піридин-7-ол



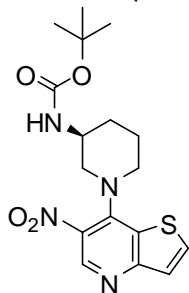
Розчин нітрату N, N,N-трибутилбутан-1-амінію (4,780 г, 15,70 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали до розчину тієно[3,2-б]піридин-7-олу (Aldrich, 1,545 г, 10,22 ммоль) в ДХМ (15 мл) при -10 °С. Потім по краплинах додавали ангідрид трифлуорооцтової кислоти (3,524 г, 16,78 ммоль). Після перемішування при -10 °С протягом 30 хв. суміші давали нагрітисся до кімнатної температури і перемішували протягом 24 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок змішували з етером (50 мл) і фільтрували. Осад після фільтрування промивали водою (100 мл) і сумішшю етер/МеОН (1:1, 80 мл), а потім сушили, що давало проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (1,56 г, 78 %). РХ/МС розрах. для $C_7H_5N_2O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=197,0$; спостерігали 197,0.

Стадія 2. 7-Хлоро-6-нітротієно[3,2-б]піридин



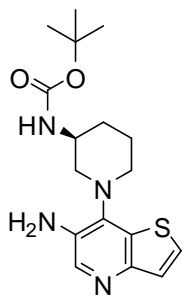
До 6-нітротієно[3,2-б]піридин-7-олу (1,56 г, 7,95 ммоль) додавали $POCl_3$ (20,0 мл). Суміш перемішували при 110 °С протягом 3 год. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в ДХМ (150 мл) і повільно додавали насичений водний розчин $NaHCO_3$ (150 мл). Органічний шар промивали водою (100 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (100 мл), потім сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (від 0 до 30 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,39 г, 82 %). РХ/МС розрах. для $C_7H_4ClN_2O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=215,0$; спостерігали 215,0.

Стадія 3. трет-Бутил-[(3S)-1-(6-нітротієно[3,2-б]піридин-7-іл)піперидин-3-іл]карбамат



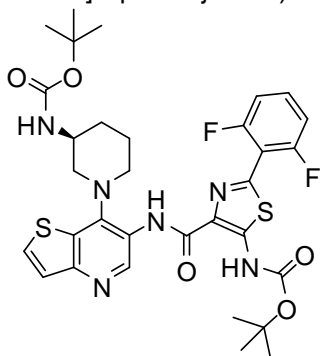
В посудину, що містить 7-хлоро-6-нітротієно[3,2-б]піридин (128,7 мг, 0,5996 ммоль) і трет-бутил-(3S)-піперидин-3-ілкарбамат (Combi-Blocks, 297,6 мг, 1,486 ммоль), додавали 1-бутанол (3,00 мл), а потім ДІПЕА (179,9 мг, 1,392 ммоль). Суміш перемішували при 110 °С протягом 12 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-30 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (210,1 мг, 93 %). РХ/МС розрах. для $C_{17}H_{23}N_4O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=379,1$; спостерігали 379,2.

Стадія 4. трет-Бутил-[(3S)-1-(6-амінотієно[3,2-б]піридин-7-іл)піперидин-3-іл]карбамат



В посудину, що містить трет-бутил-[(3S)-1-(6-нітротієно[3,2-*b*]піридин-7-іл)піперидин-3-іл]карбамат (210,1 мг, 0,5552 ммоль), порошок заліза (306,1 мг, 5,481 ммоль) і NH₄Cl (491,9 мг, 9,196 ммоль), додавали EtOH (5,00 мл), а потім воду (1,00 мл). Суміш перемішували при 80 °C протягом 2 год. Потім реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі. Шар діатомової землі елюювали 10 % водн. розчином K₃PO₄ (30 мл) і EtOAc (30 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (30 мл), потім сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок (197,9 мг), що являє собою проміжну речовину, використовували для наступної стадії реакції без додаткового очищення. РХ/МС розрах. для C₁₇H₂₅N₄O₂S (M+H)⁺: m/z=349,2; спостерігали 349,2.

Стадія 5. трет-Бутил-{(3S)-1-[6-({[5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно]тієно[3,2-*b*]піридин-7-іл]піперидин-3-іл}карбамат



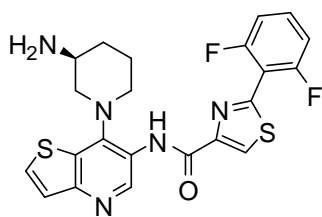
До розчину 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (Приклад 1, стадія 6, 76,1 мг, 0,214 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) додавали 1-хлоро-*N,N*,2-триметилпропеніламін (76,1 мг, 0,570 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Потім додавали розчин трет-бутил-[(3S)-1-(6-амінотієно[3,2-*b*]піридин-7-іл)піперидин-3-іл]карбамату (62,3 мг, 0,179 ммоль) в ТГФ (2,0 мл), після чого піридин (135,3 мг, 1,710 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 2 год. Потім суміш концентрували при зниженому тиску, а залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку у вигляді темної напівтвердої речовини (78,5 мг, 64 %). РХ/МС розрах. для C₃₂H₃₇F₂N₆O₅S₂ (M+H)⁺: m/z=687,2; спостерігали 687,2.

Стадія 6. 5-Аміно-*N*-{7-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]тієно[3,2-*b*]піридин-6-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

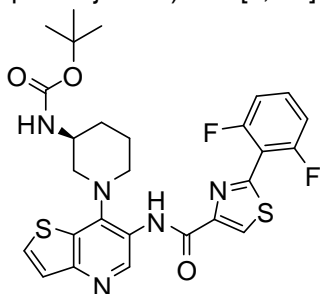
До розчину трет-бутил-{(3S)-1-[6-({[5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно]тієно[3,2-*b*]піридин-7-іл]піперидин-3-іл}карбамату (78,5 мг, 0,114 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) додавали ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH₄OH, при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (28,5 мг, 51 %). РХ/МС розрах. для C₂₂H₂₁F₂N₆OS₂ (M+H)⁺: m/z=487,1; спостерігали 487,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ, м.ч., 9,56 (с, 1H), 7,95 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,66 (с, 2H), 7,57 – 7,50 (м, 1H), 7,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,28 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,24 – 3,16 (м, 1H), 3,08 – 3,01 (м, 1H), 3,01 – 2,91 (м, 2H), 2,83 – 2,74 (м, 1H), 1,90 – 1,67 (м, 3H), 1,24 – 1,10 (м, 1H).

Приклад 6

N-{7-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]тієно[3,2-*b*]піридин-6-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



Стадія 1. трет-Бутил-((3S)-1-[6-({[2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл}аміно)тієно[3,2-б]піридин-7-іл]піперидин-3-іл}карбамат



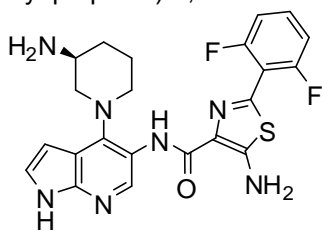
5 Розчин 1-хлоро-N, N,2-триметилпропеніламіну (68,8 мг, 0,515 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) повільно додавали до суспензії 2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (Приклад 2, стадія 2, 45,4 мг, 0,188 ммоль) в ДХМ (0,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім до отриманої суміші додавали розчин трет-бутил-[(3S)-1-(6-амінотієно[3,2-б]піридин-7-іл)піперидин-3-іл]карбамату (58,8 мг, 0,169 ммоль) в ДХМ (2,0 мл),
10 після чого піридин (123,7 мг, 1,564 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 2 год. Суміш концентрували при зниженому тиску, а отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді блідо-жовтого масла (92,2 г, 96 %). РХ/МС розрах. для $C_{27}H_{28}F_2N_5O_3S_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=572,2$; спостерігали 572,2.

15 Стадія 2. N-(7-[(3S)-3-Амінопіперидин-1-іл]тієно[3,2-б]піридин-6-іл)-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

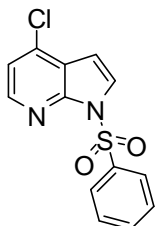
До розчину трет-бутил-((3S)-1-[6-({[2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл}аміно)тієно[3,2-б]піридин-7-іл]піперидин-3-іл}карбамату (92,2 мг, 0,161 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) додавали ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,15 % NH_4OH , при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (43,9 мг, 58 %). РХ/МС розрах. для $C_{22}H_{20}F_2N_5OS_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=472,1$; спостерігали 472,1.

25 Приклад 7

5-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



Стадія 1. 4-Хлоро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-б]піридин

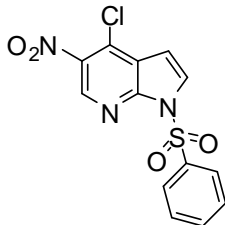


30

До розчину 4-хлоро-1H-піроло[2,3-б]піридину (Ark Pharm, 5,023 г, 32,92 ммоль) в ДХМ (150 мл) додавали ДМАП (418,1 мг, 3,422 ммоль), а потім триетиламін (4,984 г, 49,25 ммоль) і бензенсульфонілхлорид (6,904 г, 39,09 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі

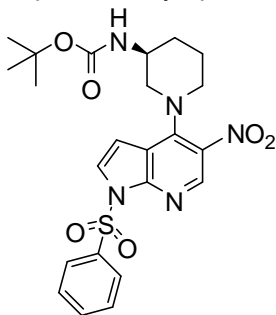
протягом 15 год. суміш промивали 1 М НСІ (100 мл). Органічний шар промивали насиченими водними розчинами NaHCO_3 (100 мл) і хлориду натрію (100 мл), потім сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (9,39 г, 97 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z=293,0; спостерігали 293,0.

Стадія 2. 4-Хлоро-5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин



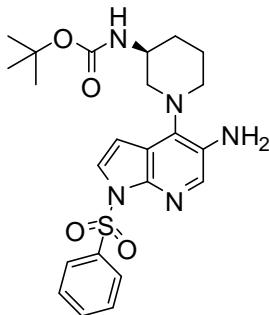
Розчин нітрату N, N,N-трибутилбутан-1-амінію (4,895 г, 16,08 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали до розчину 4-хлоро-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (3,038 г, 10,38 ммоль) в ДХМ (40 мл) при -10 °С. Потім повільно додавали ангідрид трифлуорооцтової кислоти (3,890 г, 18,52 ммоль). Після перемішування при -10 °С протягом 30 хв. реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 24 год. Потім реакційну суміш розбавляли ДХМ (50 мл), промивали водою (2×75 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (75 мл), після чого сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (3284,5 мг, 94 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z=338,0; спостерігали 338,0.

Стадія 3. трет-Бутил-{(3S)-1-[5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамат



В посудину, що містить 4-хлоро-5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (714,2 мг, 2,115 ммоль) і трет-бутил-(3S)-піперидин-3-ілкарбамат (Combi-Blocks, 645,9 мг, 3,225 ммоль), додавали 1-бутанол (8,00 мл), а потім ДІПЕА (582,8 мг, 4,509 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 12 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (719,5 мг, 68 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z=502,2; спостерігали 502,2.

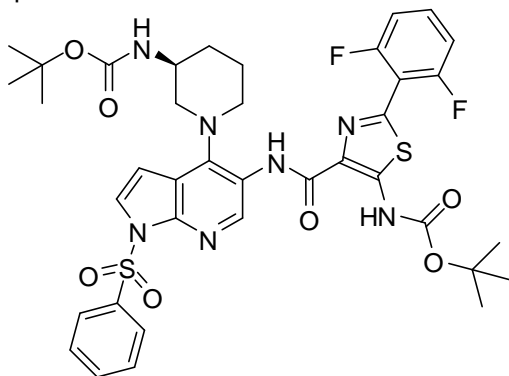
Стадія 4. трет-Бутил-{(3S)-1-[5-аміно-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамат



В посудину, що містить трет-бутил-{(3S)-1-[5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамат (719,5 мг, 1,434 ммоль), порошок заліза (793,6 мг, 14,21 ммоль) і NH_4Cl (1147,6 мг, 21,454 ммоль), додавали EtOH (10,00 мл), а потім воду (2,00 мл).

Суміш перемішували при 80 °С протягом 2 год. Потім реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі. Цей шар елюювали 10 % водн. розчином K_3PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл), потім сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді темної твердої речовини (491,8 мг, 73 %). РХ/МС розрах. для $C_{23}H_{30}N_5O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=472,2$; спостерігали 472,2.

Стадія 5. трет-Бутил-((3S)-1-[5-((5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл)карбоніл)аміно)-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл)карбамат



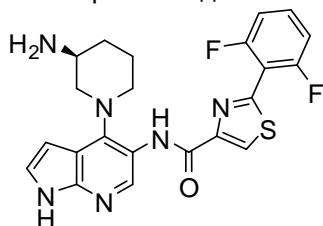
До розчину 1-хлоро-N, N,2-триметилпропеніламіну (115,7 мг, 0,8659 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) додавали 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту (Приклад 1, стадія 6, 120,4 мг, 0,3379 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Потім додавали розчин трет-бутил-((3S)-1-[5-аміно-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл)карбамату (127,3 мг, 0,2699 ммоль) в ТГФ (2,0 мл), після чого піридин (227,6 мг, 2,877 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 12 год. Потім суміш концентрували при зниженому тиску, а залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (194,4 мг, 89 %). РХ/МС розрах. для $C_{38}H_{42}F_2N_7O_7S_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=810,2$; спостерігали 810,2.

Стадія 6. 5-Аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

До розчину трет-бутил-((3S)-1-[5-((5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл)карбоніл)аміно)-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл)карбамату (194,4 мг, 0,2400 ммоль) в MeOH (2,0 мл) додавали водний розчин NaOH (1,0 М, 2,0 мл), після чого ТГФ (2,0 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 год. реакційну суміш розбавляли EtOAc (50 мл), промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл), потім сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в ДХМ (2,0 мл) і додавали ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,15 % NH_4OH , при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (46,6 мг, 41 %). РХ/МС розрах. для $C_{22}H_{22}F_2N_7OS$ ($M+H$)⁺: $m/z=470,1$; спостерігали 470,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ , м.ч., 11,49 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,64 – 7,47 (м, 3H), 7,35 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,27 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,57 (д, J=3,4 Гц, 1H), 3,29 – 3,23 (м, 1H), 3,10 – 3,03 (м, 1H), 3,00 – 2,86 (м, 2H), 2,85 – 2,77 (м, 1H), 1,87 – 1,79 (м, 1H), 1,79 – 1,65 (м, 2H), 1,24 – 1,10 (м, 1H).

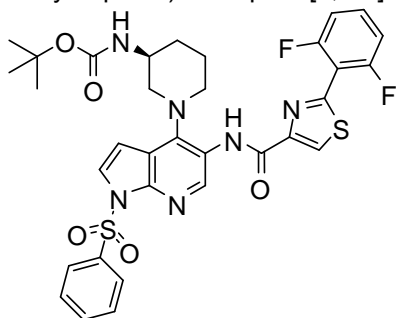
Приклад 8

N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



Стадія 1. трет-Бутил-((3S)-1-[5-((2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл)карбоніл)аміно)-1-

(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамат



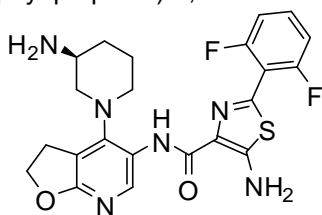
Розчин 1-хлоро-N, N,2-триметилпропеніламіну (114,1 мг, 0,8539 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) повільно додавали до суспензії 2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (Приклад 2, стадія 2, 74,2 мг, 0,308 ммоль) в ДХМ (1,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Додавали розчин трет-бутил-((3S)-1-[5-аміно-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамату (125,1 мг, 0,2653 ммоль) в ДХМ (2,0 мл), після чого піридин (217,3 мг, 2,747 ммоль), потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, а отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді темного масла (175,3 г, 95 %). РХ/МС розрах. для $C_{33}H_{33}F_2N_6O_5S_2$ (M+H)⁺: m/z=695,2; спостерігали 695,2.

Стадія 2. N-{4-[(3S)-3-Амінопіперидин-1-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

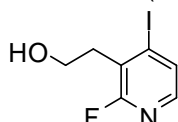
До розчину трет-бутил-((3S)-1-[5-((2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл)карбоніл)аміно]-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамату (175,3 мг, 0,2523 ммоль) в MeOH (2,0 мл) додавали водний розчин NaOH (1,0 М, 2,0 мл), після чого ТГФ (2,0 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 год. реакційну суміш розбавляли EtOAc (50 мл), промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ (2,0 мл) і додавали ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,15 % NH_4OH , при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (59,1 мг, 52 %). РХ/МС розрах. для $C_{22}H_{22}F_2N_6OS$ (M+H)⁺: m/z=455,1; спостерігали 455,1.

Приклад 9

5-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофурано[2,3-b]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



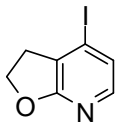
Стадія 1. 2-(2-Флуоро-4-йодопіридин-3-іл)етанол



2,0 М розчин діізопропіламіду літію в суміші гептан/ТГФ/етилбензен (8,10 мл, 16,2 ммоль) додавали до розчину 2-флуоро-3-йодопіридину (Ark Pharm, 2,989 г, 13,40 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78 °С, потім суміш перемішували при -78 °С протягом 90 хв. Підтримуючи температуру -78 °С, повільно протягом 20 хв. додавали розчин 1,3,2-діоксатіолан-2,2-діоксиду (2,206 г, 17,77 ммоль) в ТГФ (30 мл), розчин перемішували при -78 °С ще 20 хв., потім давали йому нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 2 год. Потім суміш охолоджували до 0 °С і додавали 12,0 М водний розчин HCl (5,0 мл, 60 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 3 год. Додавали насичений водний розчин $NaHCO_3$ (250 мл), потім суміш екстрагували EtOAc (3×150 мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (250 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували при

зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (3,13 г, 87 %). PX/MC розрах. для C_7H_8FINO ($M+H$)⁺: $m/z=268,0$; спостерігали 268,0.

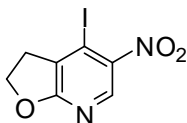
Стадія 2. 4-Йод-2,3-дигідрофуоро[2,3-*b*]піридин



5

Фосфат калію (10,0 г, 47,1 ммоль) додавали до розчину 2-(2-флуоро-4-йодпіридин-3-іл)етанолу (3,13 г, 11,7 ммоль) в 1,4-діоксані (100 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 36 год. Реакційну суміш фільтрували, а осад промивали EtOAc. Об'єднані порції фільтрату концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ (100 мл), промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (2×100 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок (2,55 мг), що містить проміжну речовину, використовували для наступної стадії реакції безпосередньо без додаткового очищення. PX/MC розрах. для C_7H_7INO ($M+H$)⁺: $m/z=247,9$; спостерігали 248,0.

Стадія 3. 4-Йод-5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-*b*]піридин



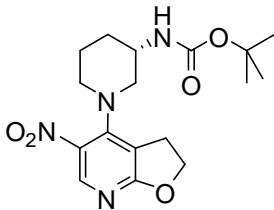
15

Розчин димлячої нітратної кислоти (15,0 мл, 358 ммоль) в концентрованій сульфатній кислоті (15,0 мл, 281 ммоль) повільно протягом 15 хв. при перемішуванні додавали до розчину 4-йод-2,3-дигідрофуоро[2,3-*b*]піридину (2,237 г, 9,055 ммоль) у сульфатній кислоті (10,0 мл, 188 ммоль) при -10 °C. Отриманій суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували ще 16 год. Реакційну суміш гасили, вливаючи її у подрібнений лід, а потім екстрагували EtOAc (6×100 мл). Органічні екстракти об'єднували і промивали насиченими водними розчинами $NaHCO_3$ (2×300 мл) і хлориду натрію (300 мл), потім сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (2,43 г, 92 %). PX/MC розрах. для $C_7H_6IN_2O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=292,9$; спостерігали 293,0.

20

25

Стадія 4. трет-Бутил-[(3*S*)-1-(5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-*b*]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат

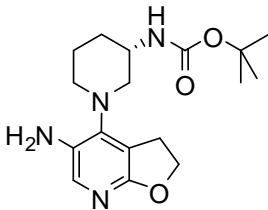


30

В посудину для мікрохвильової обробки, що містить 4-йод-5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-*b*]піридин (2,05 г, 7,02 ммоль), трет-бутил-(3*S*)-піперидин-3-ілкарбамат (Combi-Blocks, 1,489 г, 7,435 ммоль) і ДІПЕА (1,836 г, 14,20 ммоль), додавали EtOH (12,00 мл). Посудину герметично закривали і суміш нагрівали при 100 °C під дією мікрохвильового випромінення протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (2,46 г, 96 %). PX/MC розрах. для $C_{17}H_{25}N_4O_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=365,2$; спостерігали 365,1.

35

Стадія 5. трет-Бутил-[(3*S*)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-*b*]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат

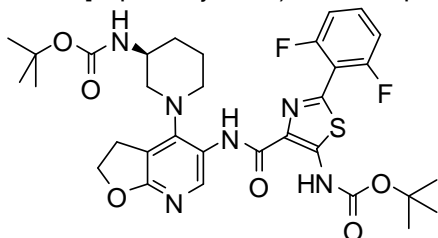


40

Pd (10 %) на вугіллі (108,7 мг, 0,1021 ммоль) додавали в атмосфері азоту до розчину трет-бутил-[(3*S*)-1-(5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-*b*]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (411,2 мг,

1,128 ммоль) в MeOH (5,00 мл). Реакційну суміш продували воднем і перемішували в атмосфері водню (1 атм.) протягом 14 год. Потім реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі. Потім шар елюювали додатковою кількістю MeOH. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді сірувато-білої твердої речовини (387,9 мг), яку використовували безпосередньо для наступної стадії реакції без додаткового очищення. РХ/МС розрах. для $C_{17}H_{27}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=335,2$; спостерігали 335,2.

Стадія 6. трет-Бутил-{(3S)-1-[5-({[5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл}аміно)-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамат



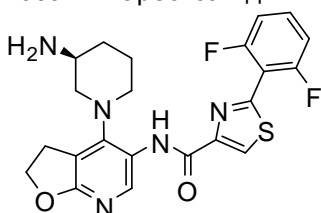
До суміші 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (Приклад 1, стадія 6, 418,2 мг, 1,174 ммоль), трет-бутил-[(3S)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (377,4 мг, 1,128 ммоль) і НАТУ (1308 мг, 3,440 ммоль) додавали ДМФА (15,0 мл), а потім ДІПЕА (1,00 мл, 5,74 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім реакційну суміш розбавляли EtOAc (150 мл), промивали насиченими водними розчинами $NaHCO_3$ (150 мл) і хлориду натрію (2×75 мл), потім сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (720,2 мг, 95 %). РХ/МС розрах. для $C_{32}H_{39}F_2N_6O_6S$ ($M+H$)⁺: $m/z=673,3$; спостерігали 673,2.

Стадія 7. 5-Аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

До розчину трет-бутил-{(3S)-1-[5-({[5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл}аміно)-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамату (720,2 мг, 1,070 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) додавали ТФО (3,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,15 % NH_4OH , при швидкості потоку 30 мл/хв.), що давало цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (187,7 мг, 37 %). РХ/МС розрах. для $C_{22}H_{23}F_2N_6O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=473,1$; спостерігали 473,2. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м.ч., 8,74 (с, 1H), 7,68 – 7,39 (м, 3H), 7,26 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,48 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 3,37 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,14 – 3,01 (м, 1H), 3,00 – 2,90 (м, 1H), 2,89 – 2,81 (м, 1H), 2,77 – 2,69 (м, 1H), 2,55 – 2,50 (м, 1H), 1,83 – 1,59 (м, 3H), 1,12 – 1,00 (м, 1H).

Приклад 10

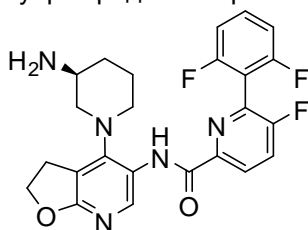
N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



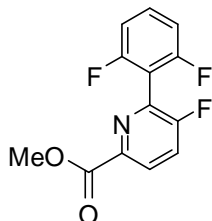
До суміші 2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (Приклад 2, стадія 2, 14,5 мг, 0,0601 ммоль), трет-бутил-[(3S)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (19,2 мг, 0,0574 ммоль) і НАТУ (72,5 мг, 0,191 ммоль) додавали ДМФА (1,50 мл), а потім ДІПЕА (79,6 мл, 0,616 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали ДХМ (2,0 мл), після чого ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий осад очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,15 % NH_4OH , при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (5,3 мг, 20 %). РХ/МС розрах. для $C_{22}H_{22}F_2N_5O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=458,1$; спостерігали 458,1.

Приклад 11

N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



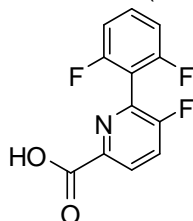
Стадія 1. Метил-2-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксилат



5

В посудину з кришкою, що закручується, оснащену магнітною мішалкою, додавали метил-6-бром-5-флуоропіридин-2-карбоксилат (Frontier Scientific, 200,2 мг, 0,8555 ммоль), а потім 2-(2,6-дифлуорофеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Combi-Blocks, 310,2 мг, 1,292 ммоль) і біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (87,5 мг, 0,171 ммоль). Посудину герметично закривали мембраною, покритою ПТФЕ, вакуумували і тричі заповнювали азотом. За допомогою шприца додавали 1,4-діоксан (3,0 мл), потім ДІПЕА (0,30 мл, 1,7 ммоль) і воду, звільнену від кисню (0,1 мл). Суміш нагрівали при 100 °С протягом 2 год., потім давали їй охолонути до кімнатної температури. Суміш розбавляли EtOAc (40 мл), промивали водою (40 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (40 мл), потім сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (210,2 мг, 92 %). PX/MC розрах. для C₁₃H₉F₃NO₂ (M+H)⁺: m/z=268,1; спостерігали 268,0.

Стадія 2. 6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонова кислота



20

До суміші метил-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксилату (210,2 мг, 0,7867 ммоль) і моногідрату гідроксиду літію (162 мг, 3,86 ммоль) додавали ТГФ (3,0 мл), а потім воду (1,0 мл). Суміш нагрівали при 50 °С протягом 3 год. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С і повільно додавали 1M HCl до pH 2. Потім реакційну суміш розбавляли водою (20 мл), екстрагували EtOAc (3×20 мл) і об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (30 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (162,1 мг, 81 %). PX/MC розрах. для C₁₂H₇F₃NO₂ (M+H)⁺: m/z=254,0; спостерігали 254,0.

25

Стадія 3. N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

30

До суміші 6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (15,0 мг, 0,0592 ммоль), трет-бутил-[(3S)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (19,1 мг, 0,0571 ммоль) і HATU (73,6 мг, 0,194 ммоль) додавали ДМФА (1,50 мл), а потім ДІПЕА (84,8 мг, 0,656 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали ДХМ (2,0 мл), а потім ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий осад очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,15 % NH₄OH, при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (5,9 мг, 22 %). PX/MC розрах. для C₂₄H₂₃F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=470,2; спостерігали 470,2.

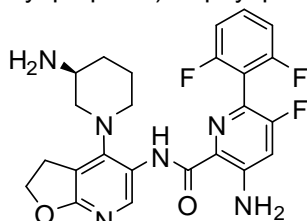
35

Приклад 12

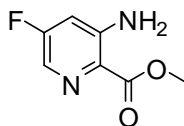
3-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл}-6-(2,6-

40

дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

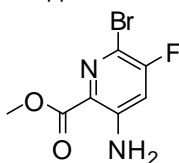


Стадія 1. Метил-3-аміно-5-флуоропіридин-2-карбоксилат



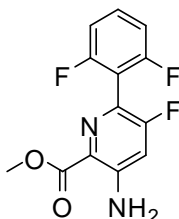
- 5 До розчину 5-флуоро-3-нітропіридин-2-карбонітрилу (Ark Pharm, 7,2 г, 43 ммоль) в EtOH (80 мл) додавали хлорид стануму (II) (45 г, 230 ммоль). Суміш перемішували при 90 °С протягом 2 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Потім додавали водний розчин HCl (10 М; 40 мл, 400 ммоль) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 год. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, а отриманий залишок розчиняли в MeOH (120 мл).
- 10 Додавали тіонілхлорид (7,2 мл, 99 ммоль). Потім суміш перемішували при 90 °С протягом 24 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли EtOAc (300 мл), промивали насиченими водними розчинами NaHCO₃ (300 мл) і хлориду натрію (200 мл), сушили над Na₂SO₄ і знову концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку (4,6 г, 63 %). PX/MC розрах. для C₇H₈FN₂O₂ (M+H)⁺: m/z=171,0; спостерігали 171,1.

Стадія 2. Метил-3-аміно-6-бром-5-флуоропіридин-2-карбоксилат



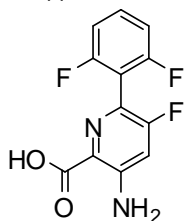
- 20 До розчину метил-3-аміно-5-флуоропіридин-2-карбоксилату (3,6 г, 21 ммоль) в MeCN (60 мл) порціями додавали N-бромсукцинімід (4,1 г, 23 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 год. реакційну суміш розбавляли EtOAc (200 мл) і промивали насиченими водними розчинами NaHCO₃ (200 мл) і хлориду натрію (200 мл), потім сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (4,0 г, 76 %). PX/MC розрах. для C₇H₇BrFN₂O₂ (M+H)⁺: m/z=249,0; спостерігали 249,0.

Стадія 3. Метил-3-аміно-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксилат



- 30 В посудину з кришкою, що закручується, оснащену магнітною мішалкою, додавали метил-3-аміно-6-бром-5-флуоропіридин-2-карбоксилат (99,6 мг, 0,400 ммоль), а потім 2-(2,6-дифлуорофеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Combi-Blocks, 190 мг, 0,80 ммоль) і біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (40,9 мг, 0,080 ммоль). Посудину герметично закривали мембраною, покритою ПТФЕ, вакуумували і тричі заповнювали азотом. За допомогою шприца додавали 1,4-діоксан (2,0 мл), потім ДІПЕА (0,14 мл, 0,80 ммоль) і воду, звільнену від кисню (0,05 мл). Отриману суміш нагрівали при 100 °С протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли EtOAc (40 мл) і промивали водою (40 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (40 мл), потім сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (84,0 мг, 74 %). PX/MC розрах. для C₁₃H₁₀F₃N₂O₂ (M+H)⁺: m/z=283,1; спостерігали 283,1.
- 40

Стадія 4. 3-Аміно-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонова кислота



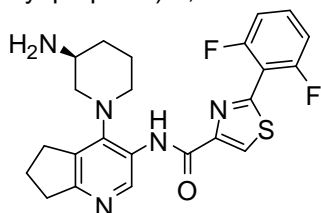
До суміші метил-3-аміно-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксилату (84,0 мг, 0,298 ммоль) і моногідрату гідроксиду літію (40,2 мг, 0,958 ммоль) додавали ТГФ (2,0 мл), а потім воду (1,0 мл). Суміш нагрівали при 50 °С протягом 3 год. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С і повільно додавали 1М НСІ до рН 2. Потім реакційну суміш розбавляли водою (20 мл), екстрагували EtOAc (3×20 мл) і об'єднаний органічний екстракт промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (30 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (68,5 мг, 86 %). РХ/МС розрах. для C₁₂H₈F₃N₂O₂ (M+H)⁺: m/z=269,0; спостерігали 269,0.

Стадія 5. 3-Аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

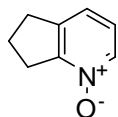
До суміші 3-аміно-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (15,9 мг, 0,0592 ммоль), трет-бутил-[(3S)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (19,8 мг, 0,0592 ммоль) і НАТУ (72,9 мг, 0,192 ммоль) додавали ДМФА (1,50 мл), а потім ДІПЕА (84,1 мг, 0,651 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали ДХМ (2,0 мл), а потім ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,15 % NH₄OH, при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (4,9 мг, 17 %). РХ/МС розрах. для C₂₄H₂₄F₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=485,2; спостерігали 485,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч., 10,29 (ш.с., 1H), 8,86 (с, 1H), 7,60 (тт, J=8,3, 6,8 Гц, 1H), 7,40 (ш.с., 2H), 7,26 (т, J=8,2 Гц, 2H), 7,21 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,47 (т, J=9,0 Гц, 2H), 3,34 (т, J=8,5 Гц, 2H), 3,04 – 2,93 (м, 1H), 2,88 – 2,78 (м, 1H), 2,69 – 2,57 (м, 1H), 2,54 – 2,46 (м, 1H), 2,46 – 2,37 (м, 1H), 1,50 – 1,17 (м, 3H), 0,95 – 0,78 (м, 1H).

Приклад 13

N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

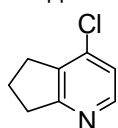


Стадія 1. 6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-1-оксид



До суміші 6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридину (Aldrich, 5,0 г, 42 ммоль) в ДХМ (50 мл) повільно додавали mCPBA (10,0 г, 44,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім розчин промивали водними розчинами Na₂S₂O₃ (50 мл) і 1 М NaOH (50 мл). Водний шар екстрагували ДХМ (5×70 мл). Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку (4,5 г, 79 %). РХ/МС розрах. для C₈H₁₀NO (M+H)⁺: m/z=136,1. Спостерігали: 136,2.

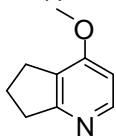
Стадія 2. 4-хлоро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин



6,7-Дигідро-5H-циклопента[b]піридин-1-оксид (2,5 г, 18 ммоль) змішували з POCl₃ (20 мл). Реакційну суміш перемішували при 120 °С протягом 3 год. Надлишок POCl₃ видаляли при

зниженому тиску. Залишок розбавляли EtOAc (80 мл) і нейтралізували водним розчином Na_2CO_3 . Після фільтрування водний шар двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку (2,6 г, 93 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClN}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=154,0$. Спостерігали: 154,3.

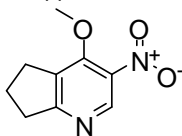
5 Стадія 3: 4-метокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин



Суміш 4-хлоро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридину (2,8 г, 18 ммоль), MeOH (20 мл) і метоксиду натрію (3,0 г, 56 ммоль) герметично закривали у колбі, що знаходиться під тиском, і нагрівали при 110 °С протягом 18 год. Суміш розбавляли EtOAc і нейтралізували HCl до pH=1.

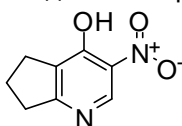
10 Органічний розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриману суміш двічі промивали етером, а потім нейтралізували розчином Na_2CO_3 . Водний шар двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку (1,20 г, 44 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=150,1$. Спостерігали: 150,2.

Стадія 4: 4-метокси-3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин



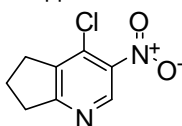
15 4-Метокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин (2,90 г, 19,4 ммоль) змішували з концентрованою сульфатною кислотою (17,0 г, 173 ммоль) при 0 °С, потім повільно додавали суміш нітрату калію (5,3 г, 52 ммоль) з іншою порцією концентрованої сульфатної кислоти (26,5 г, 270 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 4 год. Неочищену суміш повільно виливали в подрібнений лід (50 г) і обережно нейтралізували 50 % водним розчином NaOH до pH 8-9. Отриману суміш екстрагували EtOAc п'ять разів. Об'єднані органічні екстракти сушили і концентрували при зниженому тиску, що давало неочищену проміжну сполуку у вигляді коричневої смоли (1,56 г, 41 %), яку використовували без додаткового очищення. РХ/МС розрах. для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=195,1$. Спостерігали: 195,2.

25 Стадія 5: 3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-ол



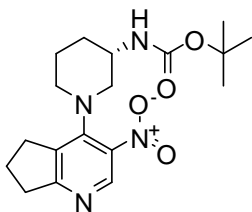
Суміш 4-метокси-3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридину (1,535 г, 7,905 ммоль) в AcOH (2,6 мл) обробляли 48 % водним розчином HBr (2,6 мл, 23 ммоль). Колбу, що містить суміш, герметично закривали і нагрівали при 130 °С протягом 40 хв., а потім давали охолонути. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, залишок нейтралізували до pH=7-8, використовуючи 50 % NaOH, при охолодженні. Після додаткового концентрування залишок розбавляли MeOH і ТГФ, сушили, фільтрували і концентрували, що давало неочищену проміжну сполуку у вигляді світло-коричневого порошку, яку використовували без додаткового очищення. РХ/МС розрах. для $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=181,1$. Спостерігали: 181,2.

35 Стадія 6: 4-хлоро-3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин



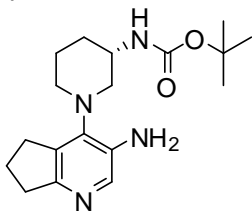
Розчин 3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-олу (1,424 г, 7,904 ммоль) в POCl_3 (11,0 мл) нагрівали при 110 °С в герметично закритій колбі під N_2 протягом 2 год. Неочищену суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Залишок обережно гасили льодом і нейтралізували 50 % NaOH до pH 7. Отриману суміш тричі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало неочищену проміжну сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (0,82 г, 52 %), яку використовували без додаткового очищення. РХ/МС розрах. для $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=199,0$. Спостерігали: 199,2.

45 Стадія 7: трет-бутил-[(3S)-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



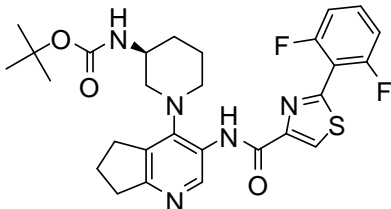
Суміш 4-хлоро-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридину (40 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил-(3S)-піперидин-3-ілкарбамату (81 мг, 0,40 ммоль) і триетиламіну (84 мкл, 0,60 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,46 мл) перемішували при 100 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюювання 0-40 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді світло-жовтого порошку (43 мг, 59 %). РХ/МС розрах. для $C_{18}H_{27}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z=363,2. Спостерігали: 363,2.

Стадія 8: трет-бутил-[(3S)-1-(3-аміно-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



Суміш трет-бутил-[(3S)-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (43 мг, 0,12 ммоль), порошку заліза (106 мг, 1,90 ммоль) і NH_4Cl (127 мг, 2,37 ммоль) в EtOH (0,69 мл) і воді (0,11 мл) нагрівали в герметично закритій трубці при 80 °С протягом 1 год. Суміш розбавляли EtOAc і отриманий розчин промивали насиченим водним розчином Na_2CO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді коричнево-оранжевого порошку (51 мг, 100 %). РХ/МС розрах. для $C_{18}H_{29}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=333,2. Спостерігали: 333,1.

Стадія 9: трет-бутил-[(3S)-1-[3-([2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл]карбамат



трет-Бутил-[(3S)-1-(3-аміно-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат (5,0 мг, 0,015 ммоль) змішували з 2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоною кислотою (Приклад 2, стадія 2, 4,4 мг, 0,018 ммоль), $NATU$ (14 мг, 0,038 ммоль), ДМФА (0,035 мл) і ДІПЕА (5,8 мг, 0,045 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш фільтрували, концентрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH_4OH), що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвної смоли (4,1 мг, 49 %). РХ/МС розрах. для $C_{28}H_{32}F_2N_5O_3S$ (M+H)⁺: m/z=556,2. Спостерігали: 556,1.

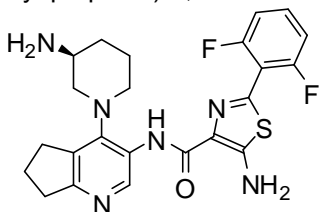
Стадія 10: N-[4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

трет-Бутил-[(3S)-1-[3-([2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл]карбамат (4 мг, 0,007 ммоль) розчиняли в ДХМ (0,02 мл), а потім додавали ТФО (0,03 мл, 0,4 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували, що давало залишок, який розбавляли MeOH і нейтралізували невеликою кількістю NH_4OH . Суміш фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18, 30×10 мм, 5 мкм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH_4OH), щоб отримати цільову сполуку (1,9 мг, 58 %). РХ/МС розрах. для $C_{23}H_{24}F_2N_5OS$ (M+H)⁺: m/z=456,2. Спостерігали: 456,1.

Приклад 14

5-аміно-N-[4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-

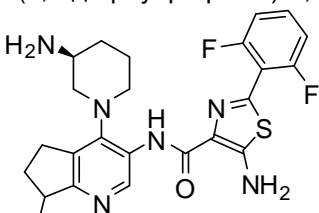
дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



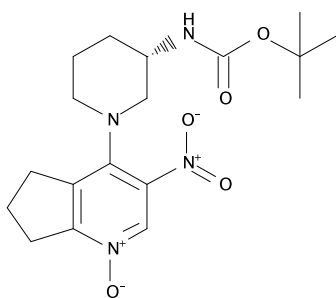
Суміш трет-бутил-[(3S)-1-(3-аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (15 мг, 0,045 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (19 мг, 0,054 ммоль), HATU (43 мг, 0,11 ммоль) і ДІПЕА (24 мкл, 0,14 ммоль) в сухому ДМФА (0,11 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, що давало інтермедіат, який обробляли ТФО (0,070 мл, 0,90 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли MeOH і нейтралізували невеликою кількістю NH₄OH. Суміш фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 1,5 % NH₄OH), що давало цільову сполуку у вигляді білого порошку (7,5 мг, 35 %). РХ/МС розрах. для C₂₃H₂₅F₂N₆OS (M+H)⁺: m/z=471,2. Спостерігали: 471,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.ч., 9,24 (с, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,57 – 7,45 (м, 1H), 7,36 – 7,17 (м, 2H), 3,12 – 2,96 (м, 3H), 2,91 (т, J=9,8 Гц, 1H), 2,88 – 2,70 (м, 4H), 2,66 – 2,55 (м, 1H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,86 – 1,56 (м, 3H), 1,18 – 1,01 (м, 1H).

Приклад 15

5-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

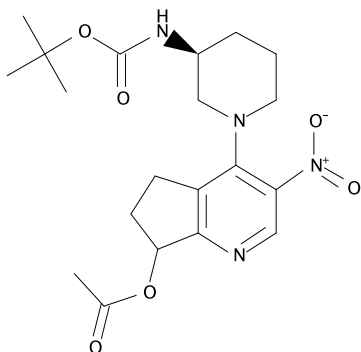


Стадія 1: трет-бутил-[(3S)-1-(3-нітро-1-оксидо-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



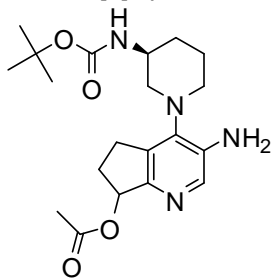
До розчину трет-бутил-[(3S)-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (301 мг, 0,83 ммоль) в ДХМ (1,1 мл) при 0 °С повільно додавали mCPBA (198 мг, 0,883 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 67 год. Суміш обробляли водним розчином Na₂S₂O₃ і 1 М NaOH, а потім перемішували протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Реакційну суміш тричі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку (277 мг, 88 %) у вигляді світло-оранжевого порошку, яку використовували без додаткового очищення. РХ/МС розрах. для C₁₈H₂₇N₄O₅ (M+H)⁺: m/z=379,2. Спостерігали: 379,2.

Стадія 2. 4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



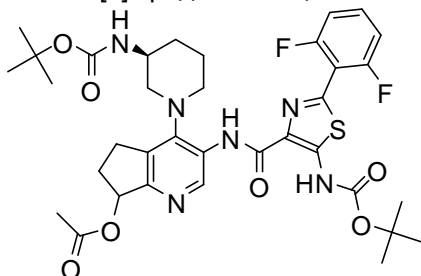
Суміш As_2O (0,90 г, 8,8 ммоль) і трет-бутил-[(3S)-1-(3-нітро-1-оксидо-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (270 мг, 0,714 ммоль) герметично закривали і нагрівали при 90 °С протягом 1 год., потім давали охолонути до кімнатної температури. Надлишок As_2O видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ, а потім виливали в льодяний водний розчин Na_2CO_3 . Суміш двічі екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало неочищений продукт, який очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH_4OH), щоб отримати проміжну сполуку у вигляді жовтого порошку (65 мг, 22 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=421,2$. Спостерігали: 421,3.

Стадія 3: 3-аміно-4-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



Суміш 4-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (64 мг, 0,15 ммоль), AsOH (0,90 мл), води (0,10 мл) і порошку заліза (149 мг, 2,66 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Суміш розбавляли EtOAc і фільтрували через невеликий шар силікагелю. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, розбавляли EtOAc і промивали водним розчином Na_2CO_3 . Органічний шар сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку (66 мг) у вигляді жовтуватої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення. РХ/МС розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=391,2$. Спостерігали: 391,1.

Стадія 4: 3-([5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно-4-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



3-Аміно-4-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат (20 мг, 0,051 ммоль), (5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбову кислоту (Приклад 1, стадія 6, 22 мг, 0,062 ммоль), НАТУ (49 мг, 0,13 ммоль), ДМФА (0,12 мл) і ДІПЕА (20 мг, 0,15 ммоль) змішували разом і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюювання 0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвної смоли (30

мг, 80 %). РХ/МС розрах. для $C_{35}H_{43}F_2N_6O_7S$ ($M+H$)⁺: $m/z=729,3$. Спостерігали: 729,1.

Стадія 5: 5-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

3-({[5-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл}аміно)-4-
 5 {[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-7-
 ілацетат (30 мг, 0,041 ммоль) в MeOH (0,59 мл) змішували з 1,0 М NaOH (0,30 мл, 0,30 ммоль) і
 ТГФ (0,3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 25 хв.
 Органічні розчинники видаляли при зниженому тиску. Водний шар двічі екстрагували EtOAc.
 Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що
 10 давало інтермедіат (19 мг). Даний інтермедіат обробляли льодяною ТФО в ДХМ (4,0 М; 1,0 мл,
 4,0 ммоль). Після перемішування протягом 20 хв. при кімнатній температурі реакційну суміш
 концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли MeOH і нейтралізували невеликою
 кількістю NH_4OH . Отриману суміш фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС
 15 (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв.,
 градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH_4OH), щоб отримати
 цільову сполуку у вигляді двох діастереомерів:

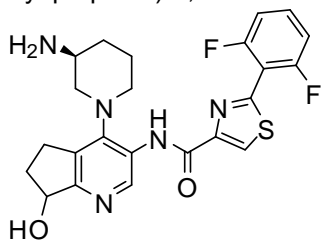
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,786 хв., РХ/МС розрах. для $C_{23}H_{25}F_2N_6O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=487,2$; спостерігали: 487,1.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,875 хв., РХ/МС розрах. для $C_{23}H_{25}F_2N_6O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=487,2$; спостерігали: 487,1.

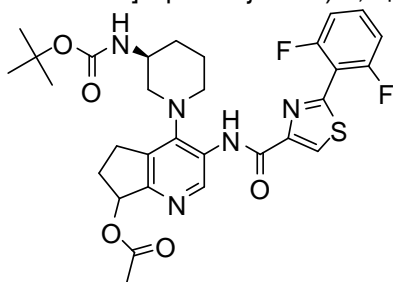
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 16

N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



Стадія 1: 4-({[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-3-({[2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл}аміно)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



3-Аміно-4-({[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-
 30 циклопента[b]піридин-7-ілацетат (7,0 мг, 0,018 ммоль), 2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-
 карбонову кислоту (5,2 мг, 0,022 ммоль), НАТУ (17 мг, 0,045 ммоль), ДМФА (0,042 мл) і ДІПЕА
 (7,0 мг, 0,054 ммоль) змішували разом і суміш перемішували при кімнатній температурі
 протягом 1 год. Суміш фільтрували, концентрували і очищали за допомогою препаративної
 РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60
 35 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH_4OH), що давало
 чисту проміжну сполуку у вигляді світло-жовтого порошку (3,7 мг, 34 %). РХ/МС розрах. для
 $C_{30}H_{34}F_2N_5O_5S$ ($M+H$)⁺: $m/z=614,2$. Спостерігали: 614,1.

Стадія 2: N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

4-({[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-3-({[2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-
 4-іл]карбоніл}аміно)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-7-ілацетат (4,0 мг, 0,0065 ммоль)
 змішували з MeOH (77 мкл), ТГФ (39 мкл) і 1,0 М NaOH (42 мкл, 0,042 ммоль). Реакційну суміш
 перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Органічні розчинники видаляли при
 зниженому тиску. Отриманий водний розчин розбавляли водним розчином NH_4Cl і двічі
 45 екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували, що давало

інтермедіат. Даний інтермедіат розчиняли в ДХМ (0,066 мл) і ТФО (0,066 мл, 0,86 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли MeOH, нейтралізували NH₄OH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), що давало два діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошків.

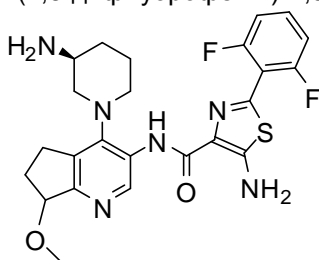
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,685 хв., РХ/МС розрах. для C₂₃H₂₄F₂N₅O₂S (M+H)⁺: m/z=472,2. Спостерігали: 471,1.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,797 хв., РХ/МС розрах. для C₂₃H₂₄F₂N₅O₂S (M+H)⁺: m/z=472,2. Спостерігали: 471,1.

Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 17

5-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-метокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

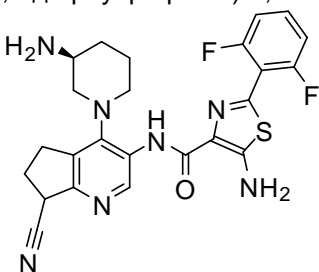


До розчину трет-бутил-((3S)-1-[3-((5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл)карбоніл)аміно]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл)карбамату (4,0 мг, 0,0058 ммоль) в ТГФ (0,024 мл) додавали NaN (0,35 мг, 0,014 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год., а потім додавали метилйодид (2,1 мг, 0,015 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і гасили водним розчином NH₄Cl. Суміш тричі екстрагували EtOAc. Органічні шари сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), що давало інтермедіат.

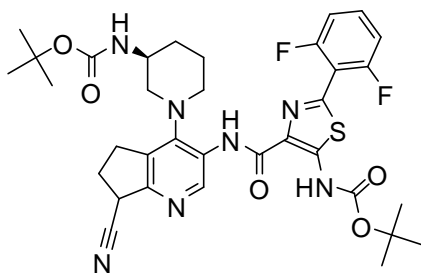
Даний інтермедіат розчиняли в суміші ТФО (0,0090 мл, 0,12 ммоль) і ДХМ (0,018 мл) і отриману суміш залишали реагувати при кімнатній температурі на 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, потім розбавляли MeOH і нейтралізували NH₄OH. Після фільтрування неочищений продукт очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води з 0,15 % NH₄OH), що давало цільову сполуку у вигляді суміші діастереомерів (1,6 мг, 55 %). РХ/МС розрах. для C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=501,2. Спостерігали: 501,1. Продукт являє собою суміш 7R і 7S діастереомерів цільової сполуки.

Приклад 18

5-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-ціано-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



Стадія 1: трет-бутил-((3S)-1-[3-((5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл)карбоніл)аміно]-7-ціано-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл)карбамат



До суміші трет-бутил-((3S)-1-[3-((5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамату (12,0 мг, 0,0175 ммоль) і триетиламіну (7,3 мкл, 0,052 ммоль) в ДХМ (0,12 мл) при 0 °С додавали метансульфохлорид (20,0 мг, 0,175 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 3 год., потім концентрували досуха при зниженому тиску. Отриманий неочищений мезилат розчиняли в ДМФА (48 мкл), додавали ціанід натрію (50 мг, 1 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Після фільтрування неочищену речовину очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), що давало проміжну сполуку у вигляді суміші двох діастереомерів (5 мг, 40 %). РХ/МС розрах. для C₃₄H₄₀F₂N₇O₅S (M+H)⁺: m/z=696,3. Спостерігали: 696,1.

Стадія 2: 5-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-ціано-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

До розчину трет-бутил-((3S)-1-[3-((5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно)-7-ціано-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамату (5,0 мг, 0,0072 ммоль) в ДХМ (0,009 мл) додавали ТФО (0,02 мл, 0,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв, потім упарювали при зниженому тиску. Отриману суміш розбавляли MeOH і нейтралізували невеликою кількістю NH₄OH. Після фільтрування неочищену речовину очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), що давало цільову сполуку (4 мг) у вигляді суміші двох діастереомерів, яку додатково очищали за допомогою хіральної препаративної РХ (колонка Phenomenex Lux® Cellulose-1, 21,2×250 мм, частинки 5 мкм, швидкість потоку 18 мл/хв., ізократичне елюювання 45 % EtOH у суміші ізомерів гексану), що давало цільову сполуку у вигляді двох окремих діастереомерів:

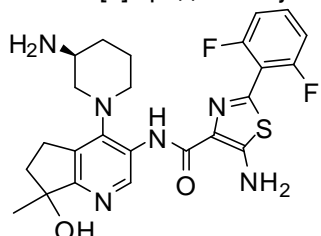
Діастереомер 1. Перший пік (0,5 мг). Час утримування 1,579 хв., РХ/МС розрах. для C₂₄H₂₄F₂N₇OS (M+H)⁺: m/z=496,2. Спостерігали: 496,1.

Діастереомер 2. Другий пік (0,8 мг). Час утримування 1,617 хв., РХ/МС розрах. для C₂₄H₂₄F₂N₇OS (M+H)⁺: m/z=496,2. Спостерігали: 496,1.

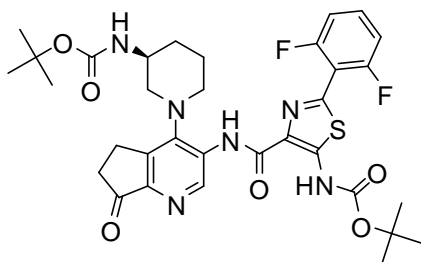
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 19

5-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-7-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

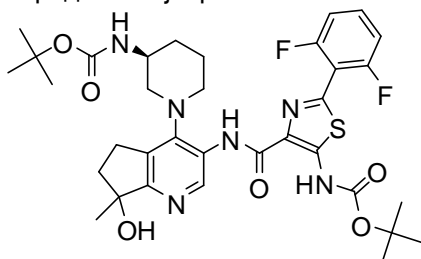


Стадія 1: трет-бутил-((3S)-1-[3-((5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно)-7-оксо-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамат



До розчину трет-бутил-((3S)-1-[3-((5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл)карбоніл)аміно]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-4-іл)піперидин-3-іл)карбамату (15 мг, 0,022 ммоль) в ДХМ (0,098 мл) додавали періодат Деса-Мартіна (12 мг, 0,028 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчин нейтралізували 1 М NaOH, розбавляли MeOH і фільтрували. Потім суміш концентрували при зниженому тиску і неочищений продукт очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), що давало проміжну сполуку у вигляді сірувато-білого порошку (7,5 мг, 50 %). РХ/МС розрах. для C₃₃H₃₉F₂N₆O₆S (M+H)⁺: m/z=685,3. Спостерігали: 685,1.

Стадія 2: трет-бутил-((3S)-1-[3-((5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл)карбоніл)аміно]-7-гідрокси-7-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-4-іл)піперидин-3-іл)карбамат



Бромід метилмагнію в ТГФ (3,0 М, 5,8 мкл, 0,018 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-((3S)-1-[3-((5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл)карбоніл)аміно]-7-оксо-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-4-іл)піперидин-3-іл)карбамату (3,0 мг, 0,0044 ммоль) в ТГФ (0,068 мл), який перемішували під N₂ і охолоджували на льодяній бані. Реакційній суміші дозволяли повільно нагрітися до кімнатної температури протягом 1 год. До реакційної суміші додавали EtOAc, а потім повільно 1 М HCl до pH 7. Водний шар двічі екстрагували EtOAc. Органічні екстракти об'єднували, сушили над Na₂SO₄, потім фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку. РХ/МС розрах. для C₃₄H₄₃F₂N₆O₆S (M+H)⁺: m/z=701,3. Спостерігали: 701,1.

Стадія 3: 5-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-7-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

До розчину трет-бутил-((3S)-1-[3-((5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл)карбоніл)аміно]-7-гідрокси-7-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-4-іл)піперидин-3-іл)карбамату (4,0 мг, 0,0044 ммоль) в ДХМ (0,01 мл) додавали ТФО (0,02 мл, 0,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім розбавляли MeOH і нейтралізували NH₄OH. Після фільтрування неочищений продукт очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка Waters SunFire™ C18 5 мкм 30×10 мм, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % ТФО), що давало цільову сполуку у вигляді солі тріс(трифлуороацетату) (два діастереомери).

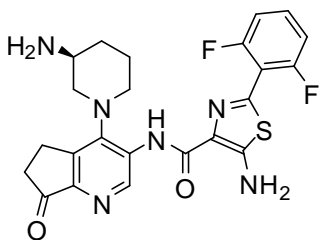
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,282 хв., РХ/МС розрах. для C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=501,2. Спостерігали: 501,1.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,381 хв., РХ/МС розрах. для C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=501,2. Спостерігали: 501,1.

Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 20

5-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-оксо-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

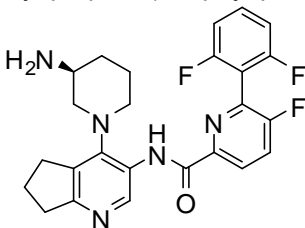


Розчину трет-бутил-((3S)-1-[[3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл]аміно)-7-оксо-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-4-іл]піперидин-3-іл]карбамату (2,0 мг, 0,0029 ммоль) в ДХМ (0,009 мл) обробляли ТФО (0,01 мл, 0,1 ммоль).

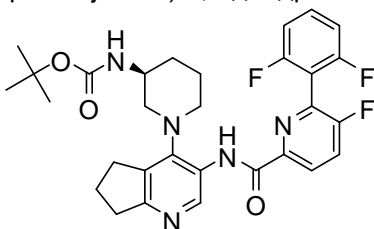
- 5 Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., концентрували, а потім розбавляли MeOH і нейтралізували NH₄OH. Після фільтрування неочищену речовину очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), що давало цільову сполуку у вигляді білого порошку (1,3 мг, 92 %).
- 10 РХ/МС розрах. для C₂₃H₂₃F₂N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=485,2. Спостерігали: 485,1.

Приклад 21

N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



- 15 Стадія 1: трет-бутил-((3S)-1-[[3-((6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл)аміно)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-4-іл]піперидин-3-іл]карбамат



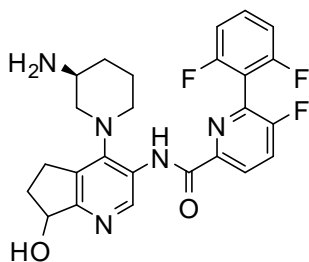
трет-Бутил-[(3S)-1-(3-аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат (5,0 мг, 0,015 ммоль), 6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонову кислоту (4,6 мг, 0,018 ммоль), НАТУ (14 мг, 0,038 ммоль), ДМФА (0,035 мл) і ДІПЕА (5,8 мг, 0,045 ммоль) змішували разом і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш фільтрували, концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 30×10 мм 5 мкм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвної смоли (4,1 мг, 48 %). РХ/МС розрах. для C₃₀H₃₃F₃N₅O₃ (M+H)⁺: m/z=568,3. Спостерігали: 568,1.

Стадія 2: N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

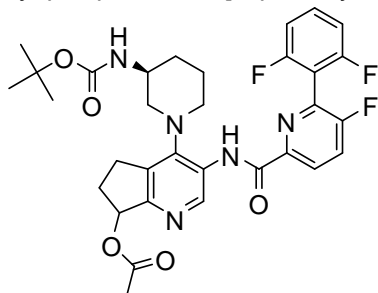
- 30 Розчин трет-бутил-((3S)-1-[[3-((6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл)аміно)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-4-іл]піперидин-3-іл]карбамату (4,0 мг, 0,0070 ммоль) в ДХМ (0,02 мл) обробляли ТФО (0,03 мл, 0,4 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували, що давало залишок, який розбавляли MeOH і нейтралізували невеликою кількістю NH₄OH. Після фільтрування неочищену речовину очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), щоб отримати цільову сполуку (2,2 мг, 67 %). РХ/МС розрах. для C₂₅H₂₅F₃N₅O (M+H)⁺: m/z=468,2. Спостерігали: 468,1.

Приклад 22

- 40 N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



Стадія 1: 4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)-3-([6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл)аміно)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-7-ілацетат



3-Аміно-4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-7-ілацетат (6,0 мг, 0,015 ммоль), 6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонову кислоту (4,7 мг, 0,018 ммоль), НАТУ (15,0 мг, 0,038 ммоль), ДМФА (0,036 мл) і ДІПЕА (6,0 мг, 0,046 ммоль) змішували разом і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш фільтрували, концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 30×10 мм 5 мкм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять NH₄OH), що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвної смоли (4,0 мг, 42 %). РХ/МС розрах. для C₃₂H₃₅F₃N₅O₅ (M+H)⁺: m/z=626,3. Спостерігали: 626,1.

Стадія 2: N-(4-((3S)-3-амінопіперидин-1-іл)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл)-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)-3-([6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл)аміно)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-7-ілацетат (4,0 мг, 0,0064 ммоль) змішували з MeOH (76 мкл), ТГФ (38 мкл) і 1,0 М NaOH (42 мкл, 0,042 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Органічні розчинники видаляли при зниженому тиску. Водний шар розбавляли водним розчином NH₄Cl, потім двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало інтермедіат, який обробляли ДХМ (0,065 мл) і ТФО (0,065 мл, 0,84 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли MeOH і нейтралізували невеликою кількістю NH₄OH. Отриману суміш фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), що давало два діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошоків.

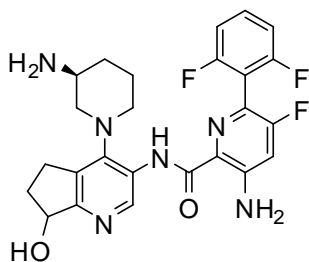
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 2,138 хв., РХ/МС розрах. для C₂₅H₂₅F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=484,2. Спостерігали: 484,0.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 2,219 хв., РХ/МС розрах. для C₂₅H₂₅F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=484,2. Спостерігали: 484,0. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃CN): δ, м.ч., 10,80 (ш.с., 2H), 9,52 (с, 1H), 8,39 (дд, J=8,0, 4,0 Гц, 1H), 7,93 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,92 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 3,01 (м, 2H), 2,87 (м, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,66 (м, 1H), 2,53 (м, 2H), 2,45 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 1,43 (м, 1H), 0,95 (м, 1H).

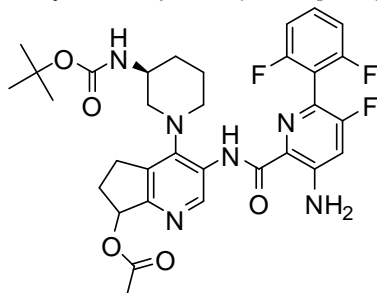
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 23

3-аміно-N-(4-((3S)-3-амінопіперидин-1-іл)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл)-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



Стадія 1: 3-((3-аміно-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно-4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



5 3-Аміно-4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат (6,0 мг, 0,015 ммоль), 3-аміно-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонову кислоту (4,9 мг, 0,018 ммоль), НАТУ (15 мг, 0,038 ммоль), ДМФА (0,036 мл) і ДІПЕА (6,0 мг, 0,046 ммоль) змішували разом і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш фільтрували, концентрували при зниженому тиску і
10 очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвної смоли (4 мг, 41 %). РХ/МС розрах. для C₃₂H₃₆F₃N₆O₅ (M+H)⁺: m/z=641,3. Спостерігали: 641,0.

Стадія 2: 3-аміно-N-4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл)-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

3-((3-Аміно-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно-4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат (4,0 мг, 0,0062 ммоль) змішували з MeOH (74 мкл), ТГФ (37 мкл) і 1,0 М NaOH (41 мкл, 0,041 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Органічні розчинники видаляли при зниженому тиску. Водний шар розбавляли водним розчином NH₄Cl, потім двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало інтермедіат, який обробляли ДХМ (0,064 мл) і ТФО (0,064 мл, 0,82 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли MeOH і нейтралізували NH₄OH.
25 Отриману суміш фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), що давало два діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошків.

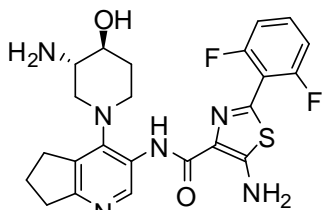
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,703 хв. РХ/МС розрах. для C₂₅H₂₆F₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=499,2. Спостерігали: 499,0.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,947 хв. РХ/МС розрах. для C₂₅H₂₆F₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=499,2. Спостерігали: 499,0. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ, м.ч., 10,58 (ш.с., 2H), 9,37 (с, 1H), 7,56 (т, J=8,0 1H), 7,52 (ш.с., 2H), 7,35 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,75 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,78 (м, 2H), 2,43 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,40 (м, 1H), 1,22 (м, 2H), 0,79 (м, 1H).

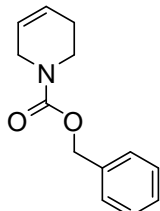
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 24

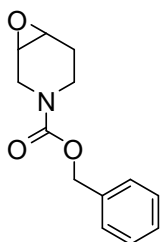
5-аміно-N-4-[3,4-транс-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл)-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (Енантіомер 1)



Стадія 1: бензил-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат

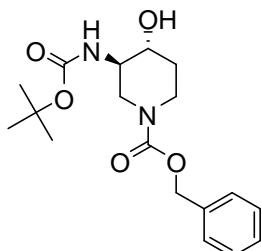


- 1,2,3,6-Тетрагідропіридин (4,90 г, 58,9 ммоль), ДХМ (40 мл), N- (бензилоксикарбонілокси)сукцинімід (15,2 г, 61,0 ммоль) і триетиламін (10,0 мл, 71,7 ммоль) змішували разом і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і водою. Органічний шар сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, здійснюючи елюювання EtOAc в суміші ізомерів гексану (0-40 %), що давало проміжну сполуку у вигляді прозорого масла. РХ/МС розрах. для $C_{13}H_{16}NO_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=218,1$. Спостерігали: 218,0.
- Стадія 2: бензил-7-окса-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат



- До розчину бензил-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (12,50 г, 57,5 ммоль) в ДХМ (80 мл), який охолоджували на льодяній бані, повільно при перемішуванні додавали mCPBA (14,6 г, 63,3 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 16 год. Потім реакційну суміш гасили водним розчином Na_2CO_3 і органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку. РХ/МС розрах. для $C_{13}H_{16}NO_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=234,1$. Спостерігали: 234,0.

- Стадія 3: бензил-(3R, 4R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат і бензил-(3S, 4S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат



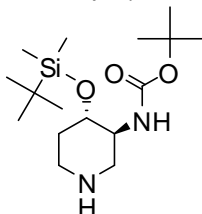
- Бензил-7-окса-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (13,4 г, 57,4 ммоль), 14,8 М водний розчин NH_4OH (200 мл, 2,9 моль) і EtOH (200 мл) змішували разом у герметично закритій колбі і нагрівали при 70 °C протягом 5 год. Розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли ДХМ (80 мл), потім додавали ди-трет-бутилдикарбонат (12,5 г, 57,4 ммоль) і триетиламін (8,0 мл, 57 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім видаляли розчинник при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, здійснюючи елюювання EtOAc в суміші ізомерів гексану (0-80 %), що давало проміжну сполуку, яку піддавали хіральному РХ/МС розділенню (колонка Phenomenex Lux® Cellulose-1, 21,2×250 мм, частинки 5 мкм, швидкість потоку 18 мл/хв., ізокротичне елюювання 45 % EtOH в суміші ізомерів гексану), щоб отримати два енантіомери.

Бензил-3,4-транс-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат -
Енантіомер 1. Для першого піку час утримування 7,163 хв., РХ/МС розрах. для $C_{18}H_{26}N_2O_5Na$ (M+Na)⁺: m/z=373,2. Спостерігали: 373,1. (Орієнтовно приписують 3S, 4S-конфігурацію).

Бензил-3,4-транс-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат -
Енантіомер 2. Для другого піку час утримування 9,247 хв., РХ/МС розрах. для $C_{18}H_{26}N_2O_5Na$ (M+Na)⁺: m/z=373,2. Спостерігали: 373,1. (Орієнтовно приписують 3R, 4R-конфігурацію).

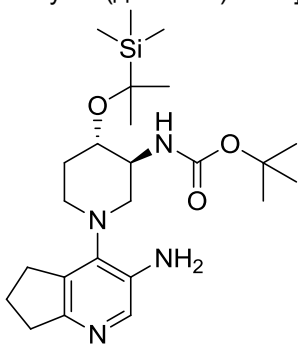
РХ/МС розрах. для $C_{18}H_{26}N_2O_5Na$ (M+Na)⁺: m/z=373,2. Спостерігали: 373,1.

Стадія 4: трет-бутил-(3,4-транс-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піперидин-3-іл)карбамат (Енантіомер 1)



Бензил-3,4-транс-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (0,50 г, 1,4 ммоль) (Енантіомер 1), отриманий хіральним розділенням (стадія 3, пік 1), змішували з 1Н-імідазолом (0,11 г, 1,6 ммоль), ДМАП (0,017 г, 0,14 ммоль), ДХМ (15 мл) і трет-бутилдиметилсилілхлоридом (0,24 г, 1,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Після вакуумного фільтрування фільтрат концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи EtOAc в суміші ізомерів гексану (0-30 %), що давало інтермедіат (0,50 г). Даний інтермедіат розчиняли в EtOAc (5 мл) і MeOH (5 мл), додавали Pd (10 %) на вугіллі (0,10 г) і реакційну суміш гідрували під тиском 25 фунтів на квадратний дюйм протягом 2 год. Після вакуумного фільтрування фільтрат концентрували під вакуумом, що давало проміжну сполуку. РХ/МС розрах. для $C_{16}H_{35}N_2O_3Si$ (M+H)⁺: m/z=331,2. Спостерігали: 331,3. Продукту орієнтовно приписують 3S, 4S-конфігурацію.

Стадія 5: трет-бутил-(1-(3-аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)-3,4-транс-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піперидин-3-іл)карбамат (Енантіомер 1)



Суміш 4-хлоро-3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридину (40 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил-(3,4-транс-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піперидин-3-іл)карбамату (80 мг, 0,24 ммоль) (Енантіомер 1) і триетиламіну (0,084 мл, 0,60 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,50 мл) перемішували при 70 °C протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елювання 0-40 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало інтермедіат у вигляді світло-жовтого порошку (81 мг). Даний інтермедіат розчиняли в AcOH (0,90 мл) і воді (0,10 мл). Додавали порошок заліза (51 мг, 0,91 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розбавляли EtOAc і нейтралізували водним розчином NaHCO₃. Органічний екстракт сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку. РХ/МС розрах. для $C_{24}H_{43}N_4O_3Si$ (M+H)⁺: m/z=463,3. Спостерігали: 463,1. Продукту орієнтовно приписують 3S, 4S-конфігурацію.

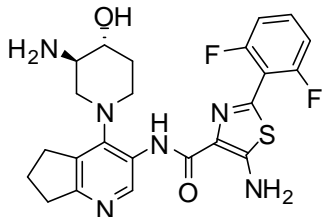
Стадія 6: 5-аміно-N-{4-[(3,4-транс-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (Енантіомер 1)

Суміш, що містить трет-бутил-(1-(3-аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)-3,4-транс-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піперидин-3-іл)карбамат (Енантіомер 1) (0,010 г, 0,022 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту (0,0085 г, 0,024 ммоль), НАТУ (0,033 г, 0,086 ммоль), ДМФА (0,15 мл) і ДІПЕА (0,011 г, 0,088 ммоль), перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш розбавляли

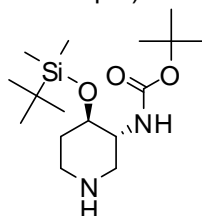
EtOAc і промивали водним розчином NaOH. Органічний екстракт концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елювання 0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало інтермедіат (8 мг). Даний інтермедіат обробляли HCl в діоксані (4,0 М; 2,5 мл, 10 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в MeOH, нейтралізували водним розчином NH₄OH і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), щоб отримати цільову сполуку. РХ/МС розрах. для C₂₃H₂₅F₂N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=487,2. Спостерігали: 487,1. Продукту орієнтовно приписують 3S, 4S-конфігурацію.

Приклад 25

5-аміно-N-{4-[3,4-транс-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (Енантіомер 2)

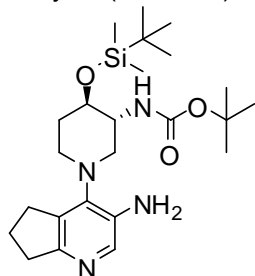


Стадія 1: трет-бутил-(3,4-транс-4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)піперидин-3-іл)карбамат (Енантіомер 2)



Бензил-3,4-транс-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (0,50 г, 1,4 ммоль) (Енантіомер 2), отриманий хіральним розділенням (Приклад 24, стадія 3, пік 2), змішували з 1Н-імідазолом (0,11 г, 1,6 ммоль), ДМАП (0,017 г, 0,14 ммоль), ДХМ (15 мл) і трет-бутилдиметилсилілхлоридом (0,24 г, 1,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год., потім фільтрували, використовуючи вакуумне фільтрування, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, здійснюючи елювання EtOAc в суміші ізомерів гексану (0-30 %), що давало інтермедіат (0,55 г). Даний інтермедіат розчиняли в суміші EtOAc (5 мл) і MeOH (5 мл), додавали Pd (10 %) на вугіллі (0,10 г) і реакційну суміш гідрували під тиском 25 фунтів на квадратний дюйм протягом 2 год. Потім реакційну суміш фільтрували з використанням вакуумного фільтрування через діатомову землю, фільтрат концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку. РХ/МС розрах. для C₁₆H₃₅N₂O₃Si (M+H)⁺: m/z=331,2. Спостерігали: 331,3. Продукту орієнтовно приписують 3R, 4R-конфігурацію.

Стадія 2: трет-бутил-(1-(3-аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)-3,4-транс-4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)піперидин-3-іл)карбамат (Енантіомер 2)



Суміш 4-хлоро-3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридину (40 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил-(3,4-транс-4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)піперидин-3-іл)карбамату (Енантіомер 2) (80 мг, 0,24 ммоль) і триетиламіну (0,084 мл, 0,60 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,5 мл) перемішували при 70 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували під вакуумом і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-40 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало інтермедіат у вигляді світло-жовтого порошку (69,8 мг). Даний інтермедіат розчиняли в AcOH (0,90 мл) і воді (0,10 мл). Додавали порошок заліза (51 мг, 0,91 ммоль) і

реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли під вакуумом і залишок розбавляли EtOAc і нейтралізували водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку. РХ/МС розрах. для C₂₄H₄₃N₄O₃Si (M+H)⁺: m/z=463,3. Спостерігали:

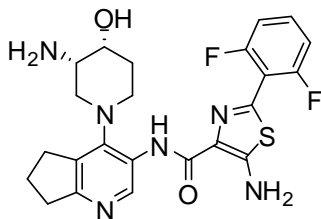
5 463,1. Продукту орієнтовно приписують 3R, 4R-конфігурацію.

Стадія 3: 5-аміно-N-{4-[(3,4-транс-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (Енантіомер 2)

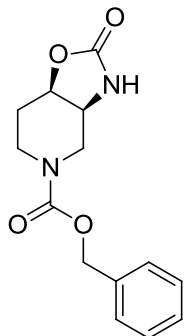
Суміш, що містить трет-бутил-(1-(3-аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)-3,4-транс-4-[(трет-бутил(диметил)силіл)окси]піперидин-3-іл)карбамат (Енантіомер 2) (0,010 г, 0,022 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту (0,0085 г, 0,024 ммоль), HATU (0,033 г, 0,086 ммоль), ДМФА (0,15 мл) і ДІПЕА (0,011 г, 0,088 ммоль), перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водним розчином NaOH. Органічний екстракт концентрували під вакуумом і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елювання 0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало інтермедіат (8 мг), який обробляли HCl в діоксані (4,0 М; 2,5 мл, 10 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в MeOH, нейтралізували водним розчином NH₄OH і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), щоб отримати цільову сполуку. РХ/МС розрах. для C₂₃H₂₅F₂N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=487,2. Спостерігали: 487,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч., 9,22 (с, 1H), 7,60 (с, 2H), 7,54 – 7,44 (м, 1H), 7,22 (т, J=8,7 Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 4,61 (д, J=2,9 Гц, 1H), 3,18 – 3,07 (м, 1H), 3,02 (м, 3H), 2,94 – 2,86 (м, 2H), 2,79 (т, J=7,7 Гц, 2H), 2,72 – 2,59 (м, 2H), 2,06-1,98 (м, 2H), 1,84 – 1,74 (м, 1H), 1,70 – 1,57 (м, 1H). Продукту орієнтовно приписують 3R, 4R-конфігурацію.

Приклад 26

5-аміно-N-{4-[3,4-цис-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (Енантіомер 1)



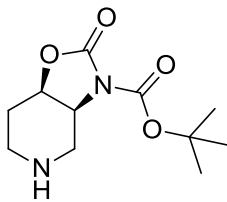
30 Стадія 1: Бензил-3,7-цис-2-оксогексагідро[1,3]оксазоло[4,5-с]піридин-5(4Н)-карбоксилат (Енантіомер 1)



Бензил-3,4-транс-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (Енантіомер 1) (0,50 г, 1,4 ммоль), отриманий хіральним розділенням (Приклад 24, стадія 3, пік 1), змішували з ДХМ (12 мл), триетиламіном (0,30 мл, 2,1 ммоль) і метансульфонілхлоридом (0,21 г, 1,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год., а потім гасили водним розчином NaHCO₃. Водний шар тричі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом, що давало проміжний мезилат. Потім мезилат змішували з піридином (10 мл) і нагрівали при 120 °С протягом 2 год. Після концентрування під вакуумом отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елювання 50-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку. РХ/МС розрах. для C₁₄H₁₇N₂O₄ (M+H)⁺: m/z=277,1. Спостерігали: 277,1. Продукту орієнтовно приписують 3aS, 7aR-конфігурацію.

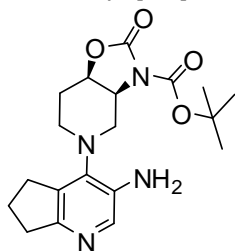
Стадія 2: трет-бутил-3,7-цис-2-оксогексагідро[1,3]оксазоло[4,5-с]піридин-3(2Н)-карбоксилат

(Енантіомер 1)



Бензил-3,7-цис-2-оксогексагідро[1,3]оксазоло[4,5-с]піридин-5(4Н)-карбоксилат (Енантіомер 1) (0,35 г, 1,3 ммоль) розчиняли в ДХМ (6,0 мл), потім додавали триетиламін (0,50 мл, 3,6 ммоль), ДМАП (0,016 г, 0,13 ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (0,31 г, 1,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год., потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюювання 0-80 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало інтермедіат. Даний інтермедіат змішували з EtOAc (10 мл) і MeOH (10 мл) і сумішшю Pd (10 %) на вугіллі (0,20 г). Отриману суміш гідрували під тиском 25 фунтів на квадратний дюйм протягом 1 год. Каталізатор видаляли, використовуючи вакуумне фільтрування. Прозорий фільтрат концентрували під вакуумом, що давало проміжну сполуку. РХ/МС розрах. для $C_{11}H_{19}N_2O_4$ (M+H)⁺: m/z=243,1. Спостерігали: 243,1. Продукту орієнтовно приписують 3aS, 7aR-конфігурацію.

Стадія 3: трет-бутил-3,7-цис-(3-аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)-2-оксогексагідро[1,3]оксазоло[4,5-с]піридин-3(2Н)-карбоксилат (Енантіомер 1)



Суміш 4-хлоро-3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридину (40 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил-3,7-цис-2-оксогексагідро[1,3]оксазоло[4,5-с]піридин-3(2Н)-карбоксилату (58 мг, 0,24 ммоль) (Енантіомер 1) і триетиламіну (0,084 мл, 0,60 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,50 мл) перемішували при 70 °С протягом 18 год. Суміш концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюювання 20-80 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало інтермедіат у вигляді жовтого порошку (31 мг). Інтермедіат розчиняли в AcOH (0,90 мл, 16 ммоль) і воді (0,10 мл). Додавали порошок заліза (51 мг, 0,91 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли під вакуумом і залишок розбавляли EtOAc і нейтралізували водним розчином NaHCO₃. Органічний екстракт сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку. РХ/МС розрах. для $C_{19}H_{27}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z=375,2. Спостерігали: 375,1. Продукту орієнтовно приписують 3aS, 7aR-конфігурацію.

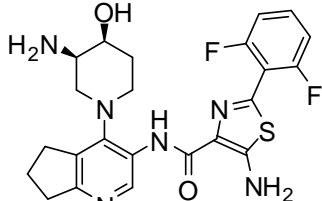
Стадія 4: 5-аміно-N-{4-[3,4-цис-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (Енантіомер 1)

Суміш, що містить трет-бутил-3,7-цис-5-(3-аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)-2-оксогексагідро[1,3]оксазоло[4,5-с]піридин-3(2Н)-карбоксилат (0,010 г, 0,027 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту (0,010 г, 0,029 ммоль), НАТУ (0,041 г, 0,11 ммоль), ДМФА (0,15 мл) і ДІПЕА (0,014 г, 0,11 ммоль), перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водним розчином NaOH. Об'єднаний органічний екстракт концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюювання 0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало інтермедіат (7 мг). Даний інтермедіат розчиняли в MeOH (0,38 мл) і додавали карбонат цезію (0,050 г, 0,15 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 80 °С протягом 30 хв., потім фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ТФО (0,50 мг, 6,5 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розчиняли в MeOH і нейтралізували водним розчином NH₄OH. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), щоб отримати цільову сполуку. РХ/МС розрах. для $C_{23}H_{25}F_2N_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z=487,1. Продукту орієнтовно приписують 3S, 4R-

конфігурацію.

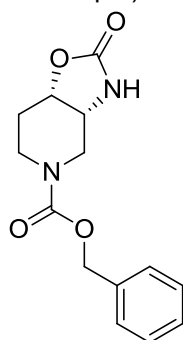
Приклад 27

5-аміно-N-{4-[3,4-цис-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (Енантіомер 2)



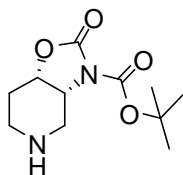
5

Стадія 1: бензил-3,7-цис-2-оксогексагідро[1,3]оксазоло[4,5-с]піридин-5(4Н)-карбоксилат (Енантіомер 2)



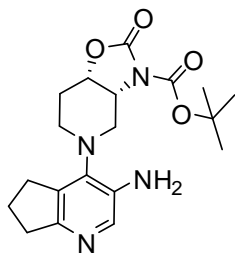
Бензил-3,4-транс-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (0,50 г, 1,4 ммоль) (Енантіомер 2), отриманий хіральним розділенням (Приклад 24, стадія 3, пік 2), змішували з ДХМ (12 мл), триетиламіном (0,30 мл, 2,1 ммоль) і метансульфонілхлоридом (0,21 г, 1,8 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Суміш гасили водним розчином NaHCO_3 . Водний шар тричі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжний мезилат. Потім мезилат змішували з піридином (10 мл, 100 ммоль) і нагрівали при 120°C протягом 2 год., потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюювання 50-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку. РХ/МС розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=277,1$. Спостерігали: 277,1. Продукту орієнтовно приписують 3aR, 7aS-конфігурацію.

Стадія 2: трет-бутил-3,7-цис-2-оксогексагідро[1,3]оксазоло[4,5-с]піридин-3(2Н)-карбоксилат (Енантіомер 2)



Суміш, що містить бензил-3,7-цис-2-оксогексагідро[1,3]оксазоло[4,5-с]піридин-5(4Н)-карбоксилат (0,32 г, 1,2 ммоль) (Енантіомер 2), ДХМ (10 мл), триетиламін (0,18 мл, 1,3 ммоль), ДМАП (0,014 г) і ди-трет-бутилдикарбонат (0,28 г, 1,3 ммоль), перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год., потім концентрували при зниженому тиску. Суміш очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюювання 0-80 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало інтермедіат. Даний інтермедіат змішували з EtOAc (10 мл) і MeOH (10 мл) і Pd (10 %) на вугіллі (0,20 г). Отриману суміш гідрували під тиском 25 фунтів на квадратний дюйм протягом 1 год. Каталізатор видаляли, використовуючи вакуумне фільтрування. Прозорий фільтрат концентрували під вакуумом, що давало проміжну сполуку. РХ/МС розрах. для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=243,1$. Спостерігали: 243,1. Продукту попередньо приписують 3aR, 7aS-конфігурацію.

Стадія 3: трет-бутил-3,7-цис-5-(3-аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-4-іл)-2-оксогексагідро[1,3]оксазоло[4,5-с]піридин-3(2Н)-карбоксилат (Енантіомер 2)



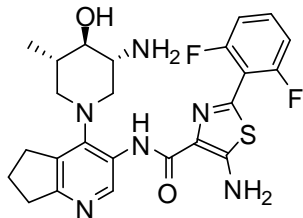
Суміш 4-хлоро-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридину (40 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил-3,7-цис-2-оксогексагідро[1,3]оксазоло[4,5-с]піридин-3(2H)-карбоксилату (58 мг, 0,24 ммоль) (Енантіомер 2) і триетиламіну (0,084 мл, 0,60 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,50 мл) перемішували при 70 °С протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, а отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елювання 0-80 % EtOAc/суміш ізомерів гексану), що давало інтермедіат у вигляді світло-жовтого порошку. Даний інтермедіат розчиняли в AcOH (0,90 мл, 16 ммоль) і воді (0,10 мл) і додавали порошок заліза (51 мг, 0,91 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розбавляли EtOAc і нейтралізували водним розчином NaHCO₃. Органічний екстракт сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку. РХ/МС розрах. для C₁₉H₂₇N₄O₄ (M+H)⁺: m/z=375,2. Спостерігали: 375,1. Продукту орієнтовно приписують 3aR, 7aS-конфігурацію.

Стадія 4: 5-аміно-N-{4-[(3,4-цис-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (Енантіомер 2)

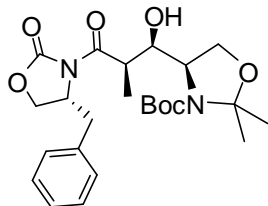
Суміш, що містить трет-бутил-3,7-цис-5-(3-аміно-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)-2-оксогексагідро[1,3]оксазоло[4,5-с]піридин-3(2H)-карбоксилат (Енантіомер 2) (0,010 г, 0,027 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту (0,010 г, 0,029 ммоль), НАТУ (0,041 г, 0,11 ммоль), ДМФА (0,15 мл) і ДІПЕА (0,014 г, 0,11 ммоль), перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водним розчином NaOH. Органічний екстракт концентрували при зниженому тиску і отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елювання 0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало інтермедіат (7 мг). Даний інтермедіат розчиняли в MeOH (0,38 мл) і додавали карбонат цезію (0,050 г, 0,15 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 80 °С протягом 30 хв., потім фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ТФО (0,50 мл, 6,5 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розчиняли в MeOH, нейтралізували водним розчином NH₄OH, а потім очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), щоб отримати цільову сполуку. РХ/МС розрах. для C₂₃H₂₅F₂N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=487,2. Спостерігали: 487,1. Продукту орієнтовно приписують 3S, 4R-конфігурацію.

Приклад 28

5-аміно-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



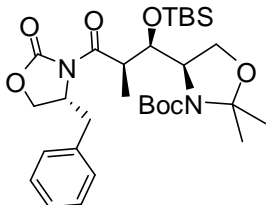
Стадія 1. трет-Бутил-(4R)-4-[(1R, 2R)-3-[(4R)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]-1-гідрокси-2-метил-3-оксопропіл]-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат



До розчину (R)-3-(1-оксопропіл)-4-бензил-2-оксазолідинону (Aldrich, 2,0 г, 8,6 ммоль) в ДХМ

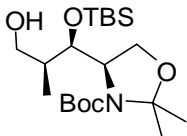
(60 мл) при -40°C додавали розчин TiCl_4 в ДХМ (1,0 М, 10,0 мл, 10,0 ммоль). Суміш перемішували при -40°C протягом 10 хв., потім додавали ДІПЕА (3,7 мл, 21 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до 0°C і перемішували протягом 20 хв. Потім по краплинах додавали розчин трет-бутил-(4R)-4-форміл-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (Aldrich, 2,0 г, 8,7 ммоль) в ДХМ (20 мл) і отриману суміш перемішували протягом 1,5 год. Реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl і суміш екстрагували EtOAc . Органічний екстракт промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO_4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-40 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді основного продукту (5:2) з виходом 87 % (3,44 г). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_7$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$: $m/z=485,2$; спостерігали 485,1.

Стадія 2. трет-Бутил-(4R)-4-((1R, 2R)-3-[(4R)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-метил-3-оксопропіл)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат



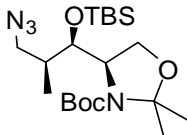
До розчину трет-бутил-(4R)-4-((1R, 2R)-3-[(4R)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]-1-гідрокси-2-метил-3-оксопропіл)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (2,0 г, 4,3 ммоль) в ДХМ (40 мл) при -40°C додавали 2,6-лутидин (0,90 мл, 7,8 ммоль), а потім трет-бутилдиметилсиліл-трифлуорометансульфонат (1,4 мл, 6,0 ммоль). Суміш перемішували при -40°C протягом 2 год. Потім реакційну суміш розбавляли EtOAc (150 мл), промивали насиченими водними розчинами NaHCO_3 і хлориду натрію, потім сушили над MgSO_4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку (2,2 мг, 88 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: $m/z=577,3$; спостерігали 577,3.

Стадія 3. трет-Бутил-(4R)-4-((1R, 2S)-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-3-гідрокси-2-метилпропіл)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат



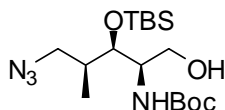
LiBH_4 (0,25 г, 11 ммоль) додавали до суміші трет-бутил-(4R)-4-((1R, 2R)-3-[(4R)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-метил-3-оксопропіл)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (2,2 г, 3,8 ммоль) і EtOH (0,67 мл, 11 ммоль) в ТГФ (40 мл) при -30°C . Суміші давали нагрітися до 0°C і перемішували протягом 3 год. Потім реакційну суміш розбавляли етером і додавали 1 н. NaOH . Отриману суміш екстрагували EtOAc . Органічний екстракт промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO_4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку (1,2 мг, 78 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$) $^{+}$: $m/z=304,2$; спостерігали 304,2.

Стадія 4. трет-Бутил-(4R)-4-((1R, 2S)-3-азидо-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-метилпропіл)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат



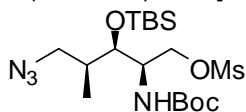
До суміші трет-бутил-(4R)-4-((1R, 2S)-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-3-гідрокси-2-метилпропіл)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (1,2 г, 3,0 ммоль), DIAD (1,2 мл, 5,9 ммоль) і PPh_3 (1,6 г, 5,9 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали дифенілфосфорилазид (1,3 мл, 5,9 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-15 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку (1,09 мг, 86 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$) $^{+}$: $m/z=329,2$; спостерігали 329,2.

Стадія 5. трет-Бутил-[(1R, 2R, 3S)-4-азидо-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил]карбамат



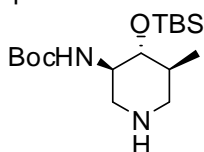
До розчину трет-бутил-(4R)-4-((1R, 2S)-3-азидо-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-метилпропіл)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (1,09 г, 2,6 ммоль) в EtOH (15 мл) додавали п-толуенсульфонат піридину (1,3 г, 5,2 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним
 5 холодильником протягом 2 днів. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ (25 мл) і додавали ДІПЕА (0,67 мл, 3,8 ммоль), а потім ди-трет-бутилдикарбонат (0,67 г, 3,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-25 % EtOAc в суміші ізомерів гексану),
 10 щоб отримати проміжну сполуку (0,56 г, 56 %). PX/MC розрах. для $C_{12}H_{29}N_4O_2Si$ (M+H-Boc)⁺: m/z=289,2; спостерігали 289,2.

Стадія 6. (2R, 3R, 4S)-5-Азидо-2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-4-метилпентил-метансульфонат



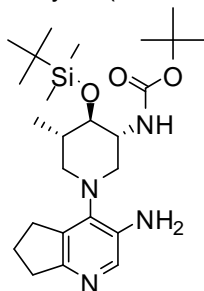
До розчину трет-бутил-[(1R, 2R, 3S)-4-азидо-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил]карбамату (0,56 г, 1,4 ммоль) в піридині (7,3 мл) при 0 °C додавали метансульфонілхлорид (0,14 мл, 1,9 ммоль), а потім ДМАП (0,04 г, 0,3 ммоль). Після перемішування при 0 °C протягом 1 год. реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченими водними розчинами $NaHCO_3$ і хлориду натрію, потім сушили над $MgSO_4$ і
 20 концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-25 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку (0,59 г, 88 %). PX/MC розрах. для $C_{13}H_{31}N_4O_4SSi$ (M+H-Boc)⁺: m/z=367,2; спостерігали 367,2.

Стадія 7. трет-Бутил-((3R, 4R, 5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метилпіперидин-3-іл)карбамат



Розчин (2R, 3R, 4S)-5-азидо-2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-4-метилпентил-метансульфонату (0,59 г, 1,3 ммоль) в MeOH (10 мл) звільняли від кисню за допомогою N_2 протягом 20 хв. Додавали ДІПЕА (0,55 мл, 3,2 ммоль), а потім Pd (10 % мас.) на вугіллі (0,1 г, 0,1 ммоль). Суміш гідрували під тиском 1 атм. протягом 2
 30 год., а потім фільтрували. Фільтрат концентрували, щоб отримати проміжну сполуку (0,43 г, 98 %). PX/MC розрах. для $C_{17}H_{37}N_2O_3Si$ (M+H)⁺: m/z=345,3; спостерігали 345,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч., 4,35 (ш.с., 1H), 3,32 (дт, J=13,1, 6,3 Гц, 1H), 3,25 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,04 (т, J=8,8 Гц, 1H), 2,94 (ддд, J=13,1, 4,1, 1,5 Гц, 1H), 2,33 (дд, J=12,6, 10,5 Гц, 1H), 2,24 (дд, J=13,1, 10,9 Гц, 1H), 1,76 (ш.с., 1H), 1,55 (тдд, J=8,9, 6,7, 4,2 Гц, 1H), 1,41 (с, 9H), 0,92 (д, J=6,6 Гц, 3H),
 35 0,87 (с, 9H), 0,07 (д, J=10,3 Гц, 6H).

Стадія 8: трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-1-(3-аміно-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метилпіперидин-3-іл)карбамат



Суміш 4-хлоро-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридину (40 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метилпіперидин-3-іл)карбамату (83 мг, 0,24 ммоль) і триетиламіну (0,084 мл, 0,60 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,50 мл) перемішували при 70 °C протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і
 40 очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елювання 20-80 % EtOAc в

суміші ізомерів гексану), що давало інтермедіат у вигляді жовтого порошку (43 мг). Даний інтермедіат розчиняли в EtOH (1,0 мл) і воді (0,10 мл). Додавали порошок заліза (51 мг, 0,91 ммоль) і NH₄Cl (54 мг, 1,0 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розбавляли EtOAc і ДХМ. Після вакуумного

5 фільтрування прозорий фільтрат концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку. РХ/МС розрах. для C₂₅H₄₅N₄O₃Si (M+H)⁺: m/z=477,3. Спостерігали: 477,1.

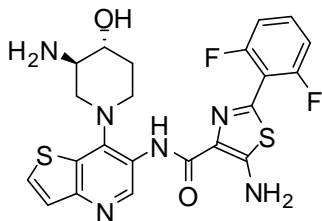
Стадія 9. 5-Аміно-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-

5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

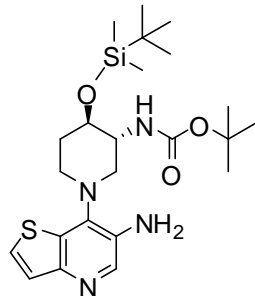
Суміш, що містить трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-1-(3-аміно-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метилпіперидин-3-іл)карбамат (0,020 г, 0,042 ммоль), 5-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту (0,016 г, 0,046 ммоль), НАТУ (0,064 г, 0,17 ммоль), ДМФА (0,29 мл) і ДІПЕА (0,022 г, 0,17 ммоль), перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали розчином NaOH. Об'єднаний органічний екстракт концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елювання 0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало інтермедіат (8 мг). Даний інтермедіат обробляли HCl в діоксані (4,0 M; 4,8 мл, 19 ммоль) при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли в MeOH, нейтралізували розчином NH₄OH і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), що давало цільову сполуку. РХ/МС розрах. для C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=501,2. Спостерігали: 501,1.

Приклад 29

5-аміно-N-{7-[3,4-транс-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-іл]тієно[3,2-b]піридин-6-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (Енантіомер 2)



Стадія 1: трет-бутил-(1-(6-амінотієно[3,2-b]піридин-7-іл)-3,4-транс-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піперидин-3-іл)карбамат (Енантіомер 2)



Суміш 7-хлоро-6-нітротієно[3,2-b]піридину (Приклад 5, стадія 2, 43 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил-((3R, 4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піперидин-3-іл)карбамату (Енантіомер 2) (Приклад 25, стадія 1, 80 мг, 0,24 ммоль) і триетиламіну (0,084 мл, 0,60 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,50 мл) перемішували при 70 °C протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елювання 20-40 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало інтермедіат у вигляді світло-жовтого порошку. Даний інтермедіат розчиняли в AcOH (0,90 мл, 16 ммоль) і воді (0,10 мл). Додавали порошок заліза (51 мг, 0,91 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розбавляли EtOAc і нейтралізували водним розчином NaHCO₃. Органічний екстракт сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку. РХ/МС розрах. для C₂₃H₃₉N₄O₃SSi (M+H)⁺: m/z=479,2. Спостерігали: 479,1. Продукту орієнтовно приписують 3R, 4R-конфігурацію.

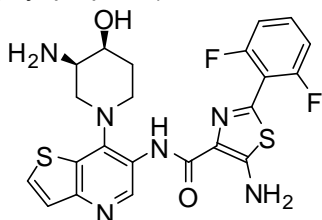
Стадія 2: 5-аміно-N-{7-[(3,4-транс-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-іл)тієно[3,2-b]піридин-6-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (Енантіомер 2)

Суміш, що містить трет-бутил-((3R, 4R)-1-(6-амінотієно[3,2-b]піридин-7-іл)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піперидин-3-іл)карбамат (Енантіомер 2) (0,010 г, 0,022 ммоль), 5-

[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту (0,0085 г, 0,024 ммоль), НАТУ (0,033 г, 0,086 ммоль), ДМФА (0,15 мл) і ДІПЕА (0,011 г, 0,088 ммоль), перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водним розчином NaOH. Об'єднаний органічний екстракт концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елювання 0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало інтермедіат (8 мг). Даний інтермедіат обробляли HCl в діоксані (4,0 М; 2,5 мл, 10 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчин упарювали при зниженому тиску і залишок розчиняли в MeOH, нейтралізували водним розчином NH₄OH і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), щоб отримати цільову сполуку. РХ/МС розрах. для C₂₂H₂₁F₂N₆O₂S₂ (M+H)⁺: m/z=503,1. Спостерігали: 503,1. Орієнтовно приписують 3R, 4R-конфігурацію.

Приклад 30

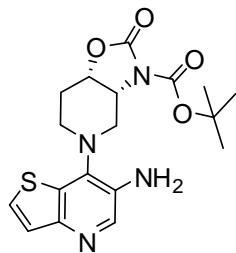
5-аміно-N-{7-[3,4-цис-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-іл]тієно[3,2-b]піридин-6-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (Енантіомер 2)



Стадія

1:

трет-бутил-3,7-цис-5-(6-амінотієно[3,2-b]піридин-7-іл)-2-оксогексагідро[1,3]оксазоло[4,5-с]піридин-3(2H)-карбоксилат (Енантіомер 2)



Суміш 7-хлоро-6-нітротієно[3,2-b]піридину (43,2 мг, 0,201 ммоль), трет-бутил-3,7-цис-2-оксогексагідро[1,3]оксазоло[4,5-с]піридин-3(2H)-карбоксилату (Енантіомер 2) (Приклад 27, стадія 2, 58 мг, 0,24 ммоль) і триетиламіну (0,084 мл, 0,60 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,50 мл) перемішували при 70 °C протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елювання 0-80 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало інтермедіат у вигляді світло-жовтого порошку (81 мг). Даний інтермедіат розчиняли в AcOH (0,90 мл, 16 ммоль) і воді (0,10 мл). Додавали порошок заліза (51 мг, 0,91 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розбавляли EtOAc, потім нейтралізували водним розчином NaHCO₃. Органічний екстракт сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку. РХ/МС розрах. для C₁₈H₂₃N₄O₄S (M+H)⁺: m/z=391,1. Спостерігали: 391,1. Продукту орієнтовно приписують 3aR, 7aS-конфігурацію.

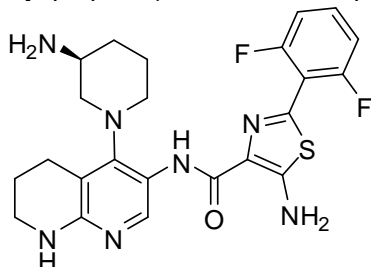
Стадія 2: 5-аміно-N-{7-[(3R, 4S)-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-іл]тієно[3,2-b]піридин-6-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (Енантіомер 2)

Суміш, що містить трет-бутил-(3aR, 7aS)-5-(6-амінотієно[3,2-b]піридин-7-іл)-2-оксогексагідро[1,3]оксазоло[4,5-с]піридин-3(2H)-карбоксилат (Енантіомер 2) (0,010 г, 0,027 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту (0,010 г, 0,029 ммоль), НАТУ (0,041 г, 0,11 ммоль), ДМФА (0,15 мл) і ДІПЕА (0,014 г, 0,11 ммоль), перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водним розчином NaOH. Об'єднаний органічний екстракт концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елювання 0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало інтермедіат (8 мг). Даний інтермедіат розчиняли в MeOH (0,38 мл) і додавали карбонат цезію (0,050 г, 0,15 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 80 °C протягом 30 хв., потім фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ТФО (0,50 мг, 6,5 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому

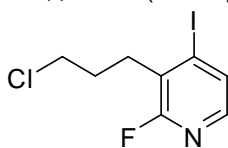
тиску і залишок розчиняли в MeOH, нейтралізували водним розчином NH_4OH , а потім очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH_4OH), що давало цільову сполуку. РХ/МС розрах. для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=503,1$. Спостерігали: 503,1. Продукту орієнтовно приписують 3R, 4S-конфігурацію.

Приклад 31

5-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

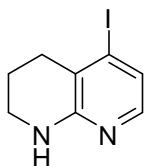


Стадія 1. 3-(3-Хлоропропіл)-2-флуоро-4-йодопіридин



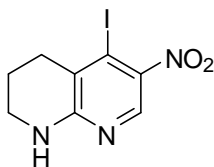
Діізопропіламід літію в ТГФ (2,0 М; 12 мл, 24 ммоль) додавали до суміші 2-флуоро-3-йодопіридину (Alfa Aesar, 5,0 г, 22 ммоль) і ТГФ (50 мл) при -78°C . Розчин перемішували при -78°C протягом 1 год., потім по краплинах додавали розчин 1-хлоро-3-йодопропану (5,0 г, 24 ммоль) в 15 мл ТГФ. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хв., потім давали їй нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили водним розчином NH_4Cl і екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash®, здійснюючи елювання 0-50 % EtOAc/суміш ізомерів гексану, що давало проміжну сполуку (6,2 г, 92 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClFIN}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=299,9$. Спостерігали: 300,1.

Стадія 2. 5-Йодо-1,2,3,4-тетрагідро-1,8-нафтиридин



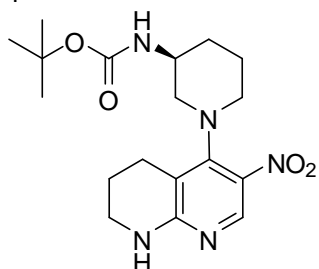
Суміш 3-(3-хлоропропіл)-2-флуоро-4-йодопіридину (5,0 г, 17 ммоль), NH_4OH (100 мл, 800 ммоль), ацетату амонію (18 г, 230 ммоль), йодиду калію (5,5 г, 33 ммоль), карбонату калію (12 г, 87 ммоль) і ДМФА (26 мл) нагрівали при 60°C протягом 8 год. Суміші давали охолонути і розбавляли EtOAc. Шари розділяли і органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO_4 , потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash®, здійснюючи елювання 0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану, що давало проміжну сполуку (3,0 г, вихід 69 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{IN}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=261,0$; спостерігали: 261,1.

Стадія 3. 5-Йодо-6-нітро-1,2,3,4-тетрагідро-1,8-нафтиридин



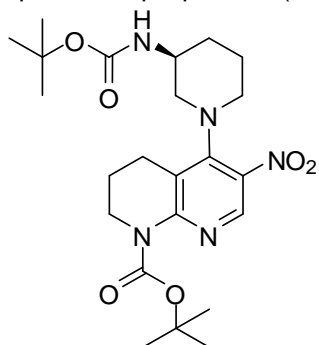
Димлячу нітратну кислоту (0,5 мл, 10 ммоль) додавали до суміші 5-йодо-1,2,3,4-тетрагідро-1,8-нафтиридину (1,0 г, 3,8 ммоль) в сульфатній кислоті (10 мл) при 0°C . Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 30 хв. Суміш виливали в льодяну воду і нейтралізували 3 М водним розчином NaOH. Отриману тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, промивали водою і сушили, що давало проміжну сполуку (0,50 г, 43 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_8\text{H}_9\text{IN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=306,0$; спостерігали: 306,1.

Стадія 4. трет-Бутил-[(3S)-1-(3-нітро-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



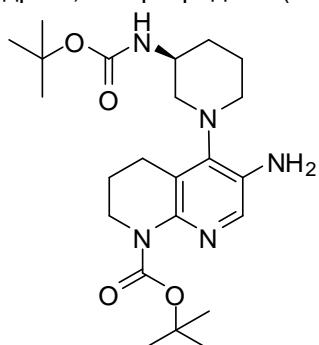
Суміш 5-йодо-6-нітро-1,2,3,4-тетрагідро-1,8-нафтиридину (0,50 г, 1,6 ммоль), трет-бутил-[(3S)-піперидин-3-ілкарбамату (0,39 г, 2,0 ммоль), ДІПЕА (0,64 г, 5,0 ммоль) і 1-бутанолу (6 мл) нагрівали при 140 °С протягом 14 год., потім суміші давали охолонути. Розчинник видаляли при зниженому тиску, потім залишок розчиняли в EtOAc і промивали водним розчином Na₂CO₃. Органічний шар промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash[®], здійснюючи елюювання 10-90 % EtOAc в суміші ізомерів гексану, що давало проміжну сполуку (0,55 г, 89 %). РХ/МС розрах. для C₁₈H₂₈N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=378,2; спостерігали: 378,1.

Стадія 5. трет-Бутил-5-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-6-нітро-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат



Суміш трет-бутил-[(3S)-1-(3-нітро-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (0,55 г, 1,4 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (0,35 г, 1,6 ммоль), ДМАП (0,18 г, 1,4 ммоль) і MeCN (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash[®], здійснюючи елюювання 20-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану, що давало 0,60 г (86 %) проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС розрах. для C₂₃H₃₆N₅O₆ (M+H)⁺: m/z=478,3; спостерігали: 478,1.

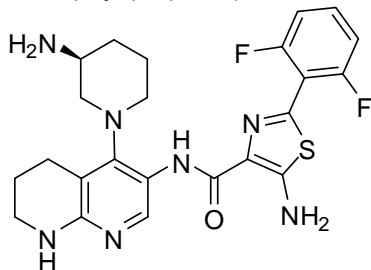
Стадія 6. трет-Бутил-6-аміно-5-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат



Порошок заліза (0,26 г, 4,6 ммоль) додавали до суміші, що містить трет-бутил-5-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-6-нітро-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (0,60 г, 1,2 ммоль), AcOH (9 мл) і воду (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчин фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc (50 мл) і фільтрували. Фільтрат нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну

сполуку (0,51 г, 90 %). РХ/МС розрах. для $C_{23}H_{38}N_5O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=448,3$; спостерігали: 448,1.

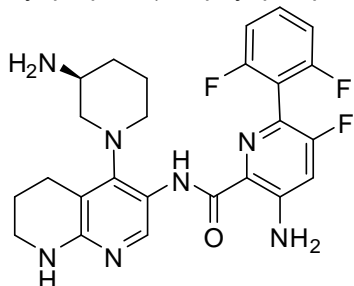
Стадія 7. 5-Аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



- 5 Суміш, що містить трет-бутил-6-аміно-5-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (0,049 г, 0,11 ммоль), 5-{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту (0,039 г, 0,11 ммоль) і НАТУ (0,063 г, 0,16 ммоль) в ДМФА (2 мл) і ДІПЕА (0,021 г, 0,16 ммоль), перемішували при 50 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водним розчином
- 10 $NaHCO_3$, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 , концентрували і отриманий залишок очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % ТФО), що давало Вос- захищений інтермедіат, РХ/МС ($M+1$): 786,1. Інтермедіат обробляли 50 % ТФО в ДХМ (2 мл) і
- 15 отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH_4OH), щоб отримати цільову сполуку (5 мг, 10 %). РХ/МС розрах. для $C_{23}H_{26}F_2N_7OS$ ($M+H$)⁺: $m/z=486,2$; спостерігали: 486,1. ¹H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ , м.ч., 9,24 (с, 1H), 7,99 (с, 3H), 7,56 (м, 3H), 7,28 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,63 (ш.с., 1H), 3,35-3,65 (м, 5H), 3,20 (м, 4H), 2,70 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 1,78 (м, 3H), 1,42 (м, 1H).
- 20

Приклад 32

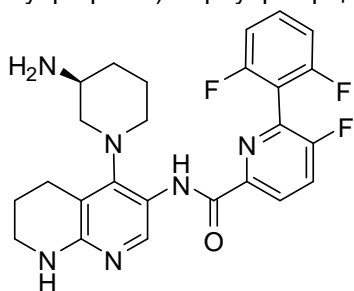
3-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



- 25 Суміш, що містить трет-бутил-6-аміно-5-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (0,030 г, 0,067 ммоль), 3-{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонову кислоту (0,022 г, 0,060 ммоль), НАТУ (0,04 г, 0,1 ммоль), ДМФА (2 мл) і ДІПЕА (0,021 г, 0,16 ммоль), перемішували при 50 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водним розчином $NaHCO_3$, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 , потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що
- 30 містять 0,1 % ТФО), що давало Вос-захищений інтермедіат, РХ/МС ($M+H$): 798,1. Інтермедіат обробляли 50 % ТФО в ДХМ (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH_4OH), щоб
- 35 отримати цільову сполуку (4 мг, 13 %). РХ/МС розрах. для $C_{25}H_{27}F_3N_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z=498,2$; спостерігали: 498,2. ¹H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ , м.ч., 10,31 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,35 (ш.с., 2H), 7,20 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,09 (м, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 1,66 (м, 2H), 1,17 (м, 2H), 1,05 (м, 1H), 0,80 (м, 1H).
- 40

Приклад 33

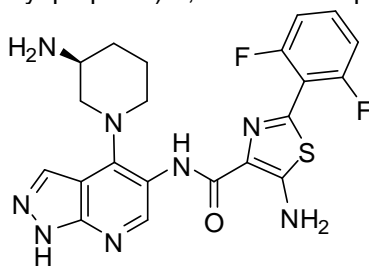
N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



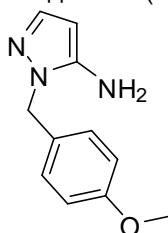
- Суміш, що містить трет-бутил-6-аміно-5-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (0,049 г, 0,11 ммоль), 6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонову кислоту (0,028 г, 0,11 ммоль), НАТУ (0,063 г, 0,16 ммоль), ДІПЕА (0,021 г, 0,16 ммоль) і ДМФА (2 мл), перемішували при 50 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водним розчином NaHCO₃, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний екстракт сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % ТФО), що давало Вос-захищений інтермедіат, РХ/МС (M+H): 782,1. Інтермедіат обробляли 50 % ТФО в ДХМ (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), щоб отримати цільову сполуку (5 мг, 10 %). РХ/МС розрах. для C₂₅H₂₆F₃N₆O (M+H)⁺: m/z=483,2; спостерігали: 483,1. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ, м.ч., 10,23 (с, 1H), 8,35 (м, 1H), 8,23 (т, J=9,0 Гц, 1H), 8,06 (ш.с., 4H), 7,70 (м, 1H), 7,37 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,90-3,10 (м, 4H), 2,67 (м, 2H), 1,77 (м, 3H), 1,54 (м, 2H), 1,29 (м, 1H).

Приклад 34

5-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



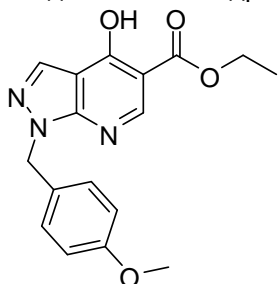
- Стадія 1. 1-(4-Метоксибензил)-1H-піразол-5-амін



- Гідазин (10 мл, 320 ммоль) додавали протягом 10 хв. при сильному перемішуванні до розчину 2-пропеннітрилу (22,3 мл, 339 ммоль) в EtOH (100 мл), який охолоджували на льодяній бані до температури нижче 20 °С. Після перемішування протягом 20 год. реакційну суміш охолоджували на льодяній бані і повільно додавали 4-метоксибензальдегід (41,1 мл, 338 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 год. Розчин концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли в ізопропіловому спирті (100 мл). Додавали NaOH (7 мг, 200 ммоль) і отриману суміш нагрівали при 120 °С протягом 2 год. Розчин концентрували при зниженому тиску і залишок розбавляли водою і EtOAc. Шари розділяли і водний шар потім додатково екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт промивали 1 М HCl. Шари, що містять HCl, об'єднували і встановлювали pH 14, використовуючи NaOH. Отриману суспензію екстрагували ДХМ. Шари ДХМ сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, щоб отримати 21 г проміжної сполуки (30 %). РХ/МС

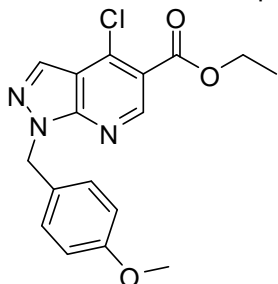
розрах. для $C_{11}H_{14}N_3O$ (M+H)⁺: m/z=204,1; спостерігали: 204,2.

Стадія 2. Етил-4-гідрокси-1-(4-метоксибензил)-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-карбоксилат



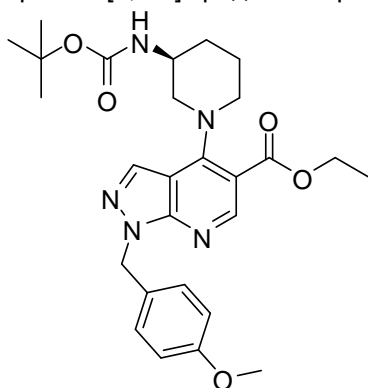
Суміш 1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-5-аміну (3 г, 10 ммоль) і діетилового естеру (етоксиметил)пропандіової кислоти (3,8 г, 18 ммоль) нагрівали при 120 °C протягом 1,5 год., потім суміші давали охолонути. Після охолодження суміш концентрували і отриманий залишок очищали за допомогою обладнання CombiFlash[®], здійснюючи елюювання 0-30 % EtOAc в суміші ізомерів гексану, що давало інтермедіат, РХ/МС (M+H)⁺: 374,1. Даний інтермедіат розчиняли в дифеніловому етері (5 мл). Отриманий розчин нагрівали при 240 °C в мікрохвильовому реакторі протягом 1 год. 20 хв. Після охолодження подрібнену тверду речовину відфільтровували і промивали гексаном (суміш ізомерів), щоб отримати 4,0 г (80 %) проміжної сполуки. РХ/МС розрах. для $C_{17}H_{18}N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z=328,1; спостерігали: 328,1.

Стадія 3. Етил-4-хлоро-1-(4-метоксибензил)-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-карбоксилат



До розчину етил-1-(4-метоксибензил)-4-оксо-4,7-дигідро-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-карбоксилату (4,0 г, 13 ммоль) в 1,2-дихлоретані (9,8 мл) додавали $POCl_3$ (2,4 мл, 26 ммоль). Отриману суміш перемішували при 90 °C протягом 3 год. Після охолодження найбільш леткі сполуки видаляли під вакуумом, а залишок розбавляли EtOAc і промивали водним розчином Na_2CO_3 . Органічний шар промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash[®], здійснюючи елюювання 10-60 % EtOAc в суміші ізомерів гексану, що давало проміжну сполуку (3,9 г, 95 %). РХ/МС розрах. для $C_{17}H_{17}ClN_3O_3$ (M+H)⁺: m/z=346,1; спостерігали: 346,1.

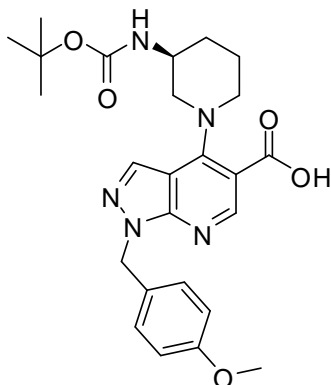
Стадія 4. Етил-4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)-1-(4-метоксибензил)-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-карбоксилат



Суміш етил-4-хлоро-1-(4-метоксибензил)-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-карбоксилату (1,5 г, 4,3 ммоль), трет-бутил-(3S)-піперидин-3-ілкарбамату (1,0 г, 5,0 ммоль) і ДІПЕА (0,84 г, 6,5 ммоль) в 1-бутанолі (10 мл) нагрівали при 140 °C протягом 14 год., потім давали охолонути. Суміш концентрували при зниженому тиску і отриманий залишок розбавляли EtOAc і промивали водним розчином $NaHCO_3$. Органічний екстракт промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за

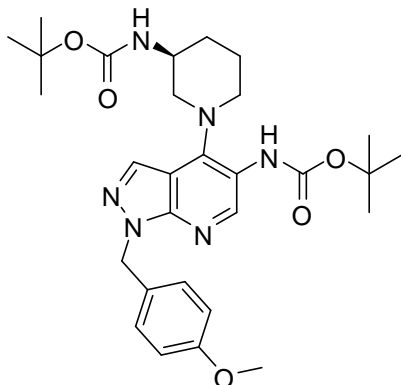
допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash®, здійснюючи елювання 20-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану, що давало проміжну сполуку (1,9 г, 86 %). PX/MC розрах. для $C_{27}H_{36}N_5O_5$ (M+H)⁺: m/z=510,3; спостерігали: 510,2.

Стадія 5. 4-((3S)-3-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)-1-(4-метоксибензил)-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-карбонова кислота



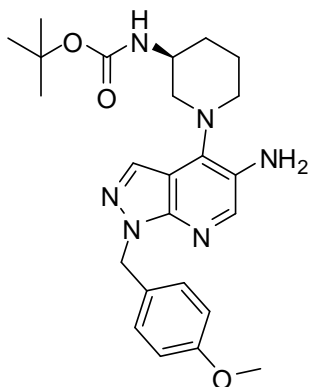
До розчину етил-4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)-1-(4-метоксибензил)-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-карбоксилату (1,9 г, 3,7 ммоль) в MeOH (5 мл) і ТГФ (5 мл) додавали воду (5 мл) і гідроксид літію (1,5 г, 63 ммоль). Суміш нагрівали при 50 °C при перемішуванні протягом 2 год. Суміші давали охолонути до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Залишок нейтралізували 2 н. HCl і двічі екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку (1,6 г, 89 %). PX/MC розрах. для $C_{25}H_{32}N_5O_5$ (M+H)⁺: m/z=482,2; спостерігали: 482,1.

Стадія 6. трет-Бутил-((3S)-1-[5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(4-метоксибензил)-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл)карбамат



Суміш 4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)-1-(4-метоксибензил)-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-карбонової кислоти (1,0 г, 2,1 ммоль), дифенілфосфорилазиду (0,58 мл, 2,7 ммоль) і ДІПЕА (0,72 мл, 4,2 ммоль) в трет-бутиловому спирті (20 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім розчин упарювали при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в ДХМ, промивали 1М водним розчином NaOH і насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над Na₂SO₄ і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash®, здійснюючи елювання 0-50 % EtOAc/суміш ізомерів гексану, що давало проміжну сполуку у вигляді коричневого масла (0,50 г, 44 %). PX/MC розрах. для $C_{29}H_{41}N_6O_5$ (M+H)⁺: m/z=553,3; спостерігали: 553,2.

Стадія 7. трет-Бутил-((3S)-1-[5-аміно-1-(4-метоксибензил)-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл)карбамат



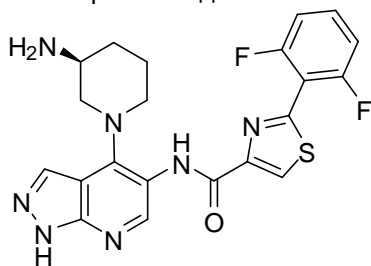
Суміш трет-бутил-((3S)-1-[5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-(4-метоксибензил)-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл]карбамату (0,50 г, 0,90 ммоль) і HCl в діоксані (4,0 М; 10 мл, 40 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім розчин упарювали при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в ТГФ (10 мл) і додавали ди-трет-бутилдикарбонат (0,20 г, 0,92 ммоль) в ТГФ (5 мл) і триетиламін (0,37 г, 3,6 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Потім реакційну суміш розбавляли EtOAc і отриманий розчин промивали водним розчином NaHCO₃ і насиченим водним розчином хлориду натрію. Потім органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash[®], здійснюючи елювання 20-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану, що давало 0,30 г (73 %) проміжної сполуки. PX/MC розрах. для C₂₄H₃₃N₆O₃ (M+H)⁺: m/z=453,3; спостерігали: 453,1.

Стадія 8. 5-Аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

Суміш, що містить трет-бутил-((3S)-1-[5-аміно-1-(4-метоксибензил)-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл]карбамат (0,050 мг, 0,11 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту (0,043 г, 0,12 ммоль), HATU (0,063 г, 0,16 ммоль), ДІПЕА (0,021 г, 0,16 ммоль) і ДМФА (2 мл), перемішували при 50 °C протягом 2 год., а потім давали охолонути. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і отриманий розчин промивали водним розчином NaHCO₃, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою препаративної PX/MC (препаративна колонка XBridge[™] C18 5 мкм 30×10 мм OBD[™], швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % ТФО), що давало Вос-захиснений інтермедіат (15 мг), PX/MC (M+H): 791,1. Інтермедіат обробляли 50 % ТФО в ДХМ (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної PX/MC (препаративна колонка XBridge[™] C18 5 мкм 30×10 мм OBD[™], швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), щоб отримати цільову сполуку (5 мг, 10 %). PX/MC розрах. для C₂₁H₂₁F₂N₈OS (M+H)⁺: m/z=471,1; спостерігали: 471,1.

Приклад 35

N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

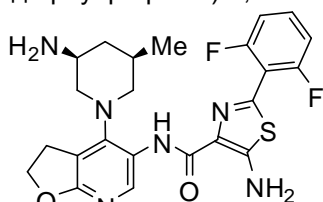


Суміш, що містить трет-бутил-((3S)-1-[5-аміно-1-(4-метоксибензил)-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл]карбамат (0,050 г, 0,11 ммоль), 2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту (0,029 г, 0,12 ммоль), HATU (0,063 г, 0,16 ммоль), ДІПЕА (0,021 г, 0,16 ммоль) і ДМФА (2 мл), перемішували при 50 °C протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і отриманий розчин промивали водним розчином NaHCO₃, водою і насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий

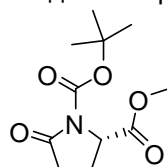
залишок очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % ТФО), що давало Вос-захищений інтермедіат (10 мг), РХ/МС (M+H): 676,1. Інтермедіат обробляли ТФО (2 мл) і перемішували при 50 °С протягом 2 год. Потім розчинник упарювали при зниженому тиску і отриманий залишок очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, швидкість потоку 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), щоб отримати цільову сполуку (4 мг, 10 %). РХ/МС розрах. для C₂₁H₂₀F₂N₇OS (M+H)⁺: m/z=456,1; спостерігали: 456,1. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ, м.ч., 8,67 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 3,53 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,27 (м, 2H), 3,00 (т, J=9,3 Гц, 1H), 2,85 (м, 2H), 1,76 (д, J=9,3 Гц, 1H), 1,56 (м, 2H), 1,14 (м, 1H).

Приклад 36

5-аміно-N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофурос[2,3-b]піридин-5-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

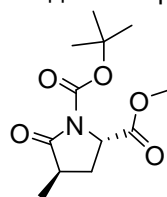


Стадія 1. 1-трет-Бутил-2-метил-(2S)-5-окспіролідін-1,2-дикарбоксилат



Тіонілхлорид (5,6 мл, 77 ммоль) по краплинах додавали протягом 10 хв. до розчину (2S)-5-окспіролідін-2-карбонової кислоти (Aldrich, 5,0 г, 39 ммоль) в MeOH (30,0 мл) при 0 °С Суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, а отриманий залишок розчиняли в EtOAc (25 мл). Після повільного додавання триетиламіну (5,4 мл, 39 ммоль) суміш фільтрували. До фільтрату додавали ДМАП (0,48 г, 3,9 ммоль), а потім ди-трет-бутилдикарбонат (8,4 г, 39 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім реакційну суміш розбавляли EtOAc (25 мл) і охолоджували до 0 °С. Повільно додавали 1 н. HCl (50 мл). Органічний шар відділяли, промивали насиченими водними розчинами NaHCO₃ (50 мл) і хлориду натрію (50 мл), потім сушили над Na₂SO₄ і концентрували, що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (8,08 г, 86 %). РХ/МС розрах. для C₁₁H₁₇NNaO₅ (M+Na)⁺: m/z=266,1; спостерігали 266,1.

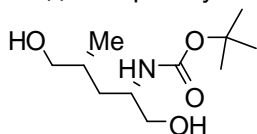
Стадія 2. 1-трет-Бутил-2-метил-(2S, 4R)-4-метил-5-окспіролідін-1,2-дикарбоксилат



Цю сполуку було отримано як описано в Gu et al, Tetrahedron Lett., 2003, 44, 3203-3205. Гексаметилдизилазид літію в ТГФ (1,0 М; 8,47 мл, 8,47 ммоль) по краплинах додавали протягом 30 хв. до розчину 1-трет-бутил-2-метил-(2S)-5-окспіролідін-1,2-дикарбоксилату (2,0 г, 8,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78 °С. Отриману суміш перемішували при -78 °С протягом 1 год. Потім по краплинах протягом 10 хв. додавали метилйодид (1,30 мл, 20,9 ммоль). Після перемішування при -78 °С протягом 2 год. реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували 14 год. Реакцію потім гасили додаванням AcOH (1,00 мл, 17,6 ммоль) і реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Суміш розбавляли EtOAc (100 мл), промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (100 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку (0,47 г, 22 %). РХ/МС розрах. для C₁₂H₁₉NNaO₅ (M+Na)⁺: m/z=280,1; спостерігали 280,1. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ, м.ч., 4,57 (1H, дд, J=1,6 і 9,6 Гц), 3,77 (3H, с), 2,68 (1H, м), 2,27 (1H, м), 1,93 (1H, м),

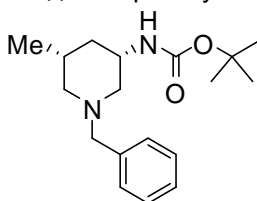
1,49 (9H, c), 1,21 (3H, д, J=6,8 Гц).

Стадія 3. трет-Бутил-[(1S, 3R)-4-гідрокси-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил]карбамат



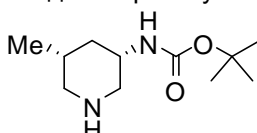
До розчину 1-трет-бутил-2-метил-(2S, 4R)-4-метил-5-окспіролідін-1,2-дикарбоксилату (0,47 г, 1,8 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) при -10 °С додавали NaBH₄ (0,207 г, 5,48 ммоль), а потім EtOH (1,0 мл). Після перемішування при -10 °С протягом 1 год. реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 15 год. Потім реакційну суміш розбавляли EtOAc (50 мл), промивали водою (25 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (30 мл), після чого сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий неочищений продукт (0,39 г, 92 %) використовували безпосередньо для наступної стадії реакції без додаткового очищення. РХ/МС розрах. для C₁₁H₂₄NO₄ (M+H)⁺: m/z=234,2; не спостерігалось іонізації.

Стадія 4. трет-Бутил [(3S, 5R)-1-бензил-5-метилпіперидин-3-іл]карбамат



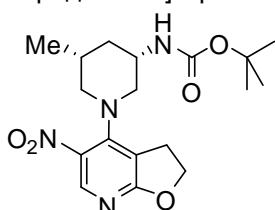
До розчину трет-бутил-[(1S, 3R)-4-гідрокси-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил]карбамату (0,39 г, 1,7 ммоль) в ДХМ (7,5 мл) при 0 °С додавали триетиламін (0,932 мл, 6,69 ммоль). Потім до отриманого розчину по краплинах додавали метансульфонілхлорид (0,388 мл, 5,01 ммоль). Після перемішування при 0 °С протягом 1 год. суміш розбавляли ДХМ (50 мл), промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (50 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали бензиламін (3,65 мл, 33,4 ммоль) і суміш перемішували при 70 °С протягом 18 год., потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (100 мл), промивали 10 % водним розчином K₃PO₄ (50 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-30 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,34 г, 67 %). РХ/МС розрах. для C₁₈H₂₉N₂O₂ (M+H)⁺: m/z=305,2; спостерігали 305,2.

Стадія 5. трет-Бутил-[(3S, 5R)-5-метилпіперидин-3-іл]карбамат



До розчину трет-бутил [(3S, 5R)-1-бензил-5-метилпіперидин-3-іл]карбамату (0,34 г, 1,1 ммоль) в MeOH (15,0 мл) додавали Pd (10 % мас.) на вугіллі (120 мг, 0,11 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 атм.) протягом 15 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі (елюювали MeOH), а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий неочищений продукт використовували безпосередньо для наступної стадії реакції без додаткового очищення (0,21 г, 88 %). РХ/МС розрах. для C₁₁H₂₃N₂O₂ (M+H)⁺: m/z=215,2; спостерігали 215,2. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ, м.ч., 4,33 (1H, м), 3,46 (1H, м), 3,25 (1H, м), 2,94 (1H, дд, J=3,6 і 12,8 Гц), 2,18-2,02 (3H, м), 1,60 (1H, м), 1,43 (9H, c), 0,85 (3H, д, J=6,8 Гц).

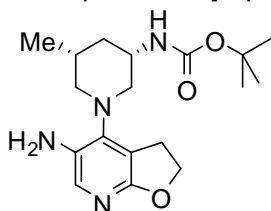
Стадія 6. трет-Бутил-[(3S, 5R)-5-метил-1-(5-нітро-2,3-дигідрофурано[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



В посудину для мікрохвильової обробки, що містить 4-йодо-5-нітро-2,3-дигідрофурано[2,3-b]піридин (із Прикладу 9, стадія 3) (47,8 мг, 0,164 ммоль) і трет-бутил-[(3S, 5R)-5-

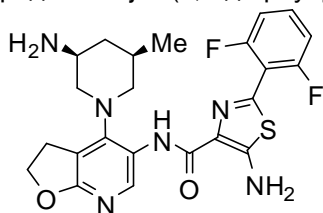
метилпіперидин-3-іл]карбамат (33,7 мг, 0,157 ммоль), додавали EtOH (1,00 мл), а потім ДІПЕА (41,5 мг, 0,321 ммоль). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 100 °C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (44,5 мг, 75 %). РХ/МС розрах. для $C_{18}H_{27}N_4O_5$ (M+H)⁺: m/z=379,2; спостерігали 379,2.

Стадія 7. трет-Бутил-[(3S, 5R)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-5-метилпіперидин-3-іл]карбамат



До розчину трет-бутил-[(3S, 5R)-5-метил-1-(5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (44,5 мг, 0,118 ммоль) в MeOH (2,00 мл) додавали Pd (10 % мас.) на вугіллі (9,3 мг, 0,0087 ммоль) в атмосфері азоту. Потім суміш гідрували (1 атм.) протягом 4 год. Після чого реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі (елюювали MeOH). Фільтрат концентрували при зниженому тиску, що давало неочищений продукт у вигляді червоної напівтвердої речовини (41,0 мг). Неочищений продукт використовували безпосередньо для наступної стадії реакції без додаткового очищення. РХ/МС розрах. для $C_{18}H_{29}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z=349,2; спостерігали 349,2.

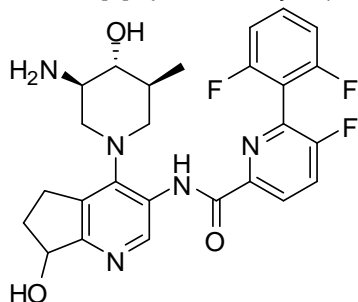
Стадія 8. 5-Аміно-N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



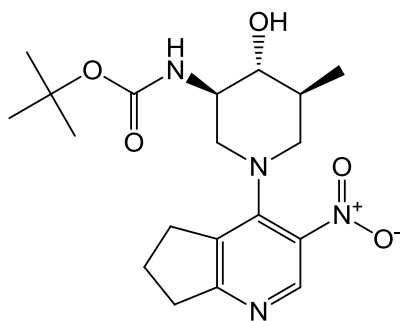
До суміші 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (Приклад 1, стадія 6) (47,3 мг, 0,133 ммоль), трет-бутил-[(3S, 5R)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-5-метилпіперидин-3-іл]карбамату (41,0 мг, 0,118 ммоль) і НАТУ (142,3 мг, 0,3742 ммоль) додавали ДМФА (2,0 мл), а потім ДІПЕА (115,8 мг, 0,8960 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали ДХМ (2,0 мл), а потім ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH_4OH , при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (25,2 мг, 44 %). РХ/МС розрах. для $C_{23}H_{25}F_2N_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z=487,2; спостерігали 487,2.

Приклад 37

N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

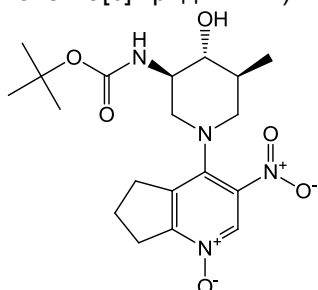


Стадія 1: трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-4-гідрокси-5-метил-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



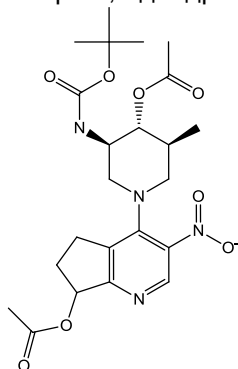
Суміш, що містить 4-хлоро-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин (410 мг, 2,1 ммоль), трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-4-гідрокси-5-метилпіперидин-3-іл]карбамат (240 мг, 1,0 ммоль) і триетиламін (0,5 мл, 4 ммоль) в ізопропіловому спирті (3,0 мл), перемішували при 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і отриманий залишок очищали за допомогою колон очної хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash® (елюювання 0-80 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді блідо-жовтого порошку (200 мг, 50 %). РХ/МС розрах. для $C_{19}H_{29}N_4O_5$ (M+H)⁺: m/z=393,2. Спостерігали: 393,2.

Стадія 2: трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-4-гідрокси-5-метил-1-(3-нітро-1-оксидо-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



До розчину трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-4-гідрокси-5-метил-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (0,200 г, 0,510 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) при кімнатній температурі повільно додавали mCPBA (0,420 г, 1,87 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім суміш промивали водним розчином $Na_2S_2O_3$, після чого 1 М розчином NaOH. Органічний шар відділяли, сушили і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок додатково очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюювання сумішами 0-30 % MeOH в EtOAc), що давало проміжну сполуку (90 мг, 43 %) у вигляді світло-оранжевого порошку. РХ/МС розрах. для $C_{19}H_{29}N_4O_6$ (M+H)⁺: m/z=409,2. Спостерігали: 409,2.

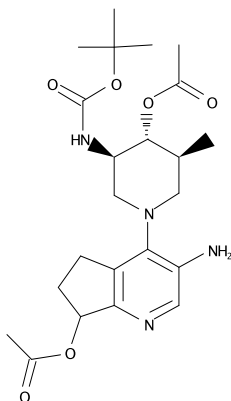
Стадія 3: 4-[(3R, 4R, 5S)-4-(ацетилокси)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



As_2O (2,0 мл, 21 ммоль) додавали до трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-4-гідрокси-5-метил-1-(3-нітро-1-оксидо-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (0,090 г, 0,22 ммоль) в трубці, яку потім герметично закривали. Реакційну суміш нагрівали у герметично закритій трубці при перемішуванні на масляній бані при температурі масляної бані 90 °С. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури і потім додавали ацетилхлорид (0,10 мл) і ДІПЕА (0,2 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Після видалення розчинників при зниженому тиску отриманий залишок розбавляли EtOAc

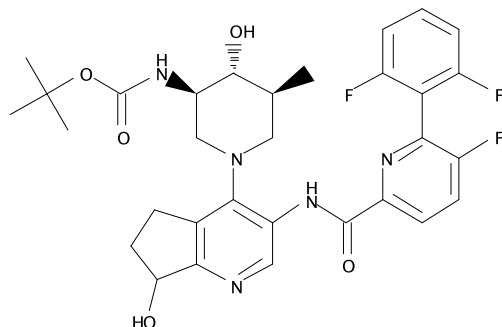
і водним розчином Na_2CO_3 і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Органічний шар відділяли, сушили і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елювання 0-70 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку (86 мг, 79 %) у вигляді коричневого порошку, що піниться. РХ/МС розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_8$ ($\text{M}+1$)⁺: $m/z=493,2$. Спостерігали: 493,2.

Стадія 4: (3R, 4R, 5S)-1-[7-(ацетилоксі)-3-аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл]-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-4-ілацетат



Суміш 4-[(3R, 4R, 5S)-4-(ацетилоксі)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (0,086 г, 0,17 ммоль), води (0,10 мл), АсОН (3,0 мл) і порошку заліза (0,200 г, 3,58 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (10 мл), потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали EtOAc (20 мл) і водний розчин Na_2CO_3 (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Органічний шар відділяли, сушили над Na_2SO_4 , потім фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку (80 мг, 92 %) у вигляді коричневого порошку, що піниться. РХ/МС розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=463,3$. Спостерігали: 463,3.

Стадія 5: трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-1-[3-[[6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл]аміно]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл]-4-гідрокси-5-метилпіперидин-3-іл]карбамат



Суміш (3R, 4R, 5S)-1-[7-(ацетилоксі)-3-аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл]-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-4-ілацетату (11 мг, 0,024 ммоль), 6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (9,0 мг, 0,036 ммоль), НАТУ (33 г, 0,086 ммоль), ДМФА (0,090 мл) і ДІПЕА (23 мг, 0,18 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли 1 М NaOH (1,0 мл) і MeOH (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі ще 1 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Після концентрування при зниженому тиску водний шар тричі екстрагували ДХМ. Об'єднаний органічний екстракт сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало неочищений продукт, який додатково очищали за допомогою препаративної РХ/МС (рН=10; препаративна колонка XBridgeTM C18 5 мкм OBDTM, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH_4OH), що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвної смоли. РХ/МС розрах. для $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=614,3$. Спостерігали: 614,2.

Стадія 6: N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

Суміш трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-1-[3-[[6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-

іл]карбоніл}аміно)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл]-4-гідрокси-5-метилпіперидин-3-іл]карбамату (6 мг, 0,01 ммоль) і ТФО в ДХМ (4,0 М; 2,0 мл, 8,0 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Після видалення розчинника залишок розбавляли MeOH (4 мл) і розчином NH₄OH (0,5 мл) і фільтрували. Фільтрат очищали за допомогою препаративної РХ/МС (рН=10; препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,15 % NH₄OH), що давало два діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошків.

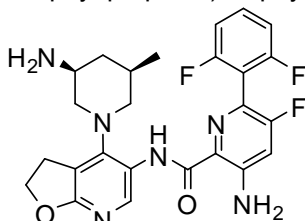
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,223 хв., РХ/МС розрах. для C₂₆H₂₇F₃N₅O₃ (M+H)⁺: m/z=514,2; спостерігали: 514,2. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц) δ, м.ч., 10,47 (1H, с), 9,31 (1H, с), 8,38 (1H, дд, J=8,5 і 4,0 Гц), 8,20 (1H, дд, J=8,5 і 8,5 Гц), 7,64 (1H, м), 7,29 (2H, дд, J=8,5 і 8,5 Гц), 5,24 (1H, д, J=5,0 Гц), 4,84 (1H, м), 4,40 (1H, д, J=4,0 Гц), 3,06 (1H, м), 2,94 (1H, м), 2,85 (2H, м), 2,72 (1H, м), 2,63 (1H, м), 2,58 (1H, м), 2,46 (1H, м), 2,31 (1H, м), 1,80 (1H, м), 1,49 (1H, м), 1,41 (1H, м), 0,71 (3H, д, J=6,5 Гц).

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,288 хв., РХ/МС розрах. для C₂₆H₂₇F₃N₅O₃ (M+H)⁺: m/z=514,2. Спостерігали: 514,2. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц) δ, м.ч., 10,49 (1H, с), 9,31 (1H, с), 8,39 (1H, дд, J=8,5 і 4,0 Гц), 8,21 (1H, дд, J=8,5 і 8,5 Гц), 7,65 (1H, м), 7,29 (2H, дд, J=8,5 і 8,5 Гц), 5,24 (1H, д, J=5,5 Гц), 4,82 (1H, м), 4,39 (1H, д, J=4,0 Гц), 3,06 (1H, м), 2,96 (1H, м), 2,85 (2H, м), 2,72 (1H, м), 2,63 (1H, м), 2,59 (1H, м), 2,48 (1H, м), 2,29 (1H, м), 1,82 (1H, м), 1,48 (1H, м), 1,41 (1H, м), 0,71 (3H, д, J=6,5 Гц).

Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 38

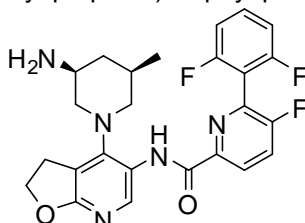
3-аміно-N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



До суміші 3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (16,1 мг, 0,0437 ммоль), трет-бутил-[(3S, 5R)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-5-метилпіперидин-3-іл]карбамату (14,0 мг, 0,0402 ммоль) і НАТУ (53,1 мг, 0,140 ммоль) додавали ДМФА (1,0 мл), а потім ДІПЕА (70,1 мкл, 0,402 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім концентрували при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали ДХМ (2,0 мл), після чого ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH₄OH, при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (5,9 мг, 29 %). РХ/МС розрах. для C₂₅H₂₆F₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=499,2; спостерігали 499,2.

Приклад 39

N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

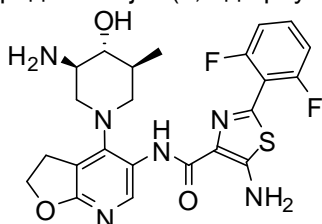


До суміші 6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (13,7 мг, 0,0541 ммоль), трет-бутил-[(3S, 5R)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-5-метилпіперидин-3-іл]карбамату (15,9 мг, 0,0456 ммоль) і НАТУ (59,1 мг, 0,155 ммоль) додавали ДМФА (1,0 мл), а потім ДІПЕА (70,1 мкл, 0,402 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім концентрували при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали ДХМ (2,0 мл), а потім ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять

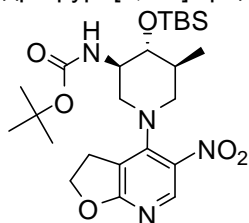
0,1 % NH_4OH , при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (8,5 мг, 38 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=484,2$; спостерігали 484,2.

Приклад 40

- 5 5-аміно-N-[4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

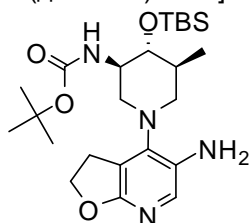


Стадія 1. трет-Бутил-[(3R, 4R, 5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метил-1-(5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



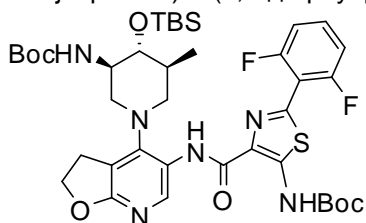
- 10 До суміші 4-йодо-5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридину (110,4 мг, 0,3780 ммоль) і трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метилпіперидин-3-іл)карбамату (із Прикладу 28, стадія 7, 100,0 мг, 0,2902 ммоль) додавали EtOH (2,0 мл), а потім ДІПЕА (163,8 мг, 1,267 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 15 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (118,2 мг, 80 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_6\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=509,3$; спостерігали 509,3.

- 20 Стадія 2. трет-Бутил-((3R, 4R, 5S)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метилпіперидин-3-іл)карбамат



- 25 До суміші трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метил-1-(5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (73,4 мг, 0,144 ммоль), порошку заліза (89,0 мг, 1,59 ммоль) і хлориду амонію (151,4 мг, 2,830 ммоль) додавали EtOH (2,0 мл), а потім воду (0,50 мл, 28 ммоль). Суміш перемішували при 80 °C протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі. Шар діатомової землі елювали 10 % водним розчином K_3PO_4 (20 мл) і EtOAc (20 мл). Органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (20 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували, що давало неочищену проміжну сполуку (67,8 мг). Неочищений продукт використовували безпосередньо для наступної стадії реакції без додаткового очищення. РХ/МС розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=479,3$; спостерігали 479,3.

Стадія 3. трет-Бутил-[4-((4-((3R, 4R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метилпіперидин-1-іл)-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл)аміно]карбоніл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-5-іл]карбамат



35

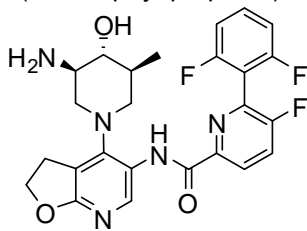
До суміші трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофууро[2,3-*b*]піридин-4-іл)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метилпіперидин-3-іл)карбамату (67,8 мг, 0,142 ммоль), 5-[[трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (65,4 мг, 0,184 ммоль) і НАТУ (168,1 г, 0,4421 ммоль) додавали ДМФА (2,0 мл), а потім ДІПЕА (144,5 г, 1,118 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (29,2 мг, 25 %). РХ/МС розрах. для $C_{39}H_{55}F_2N_6O_7SSi$ ($M+H$)⁺: $m/z=817,4$; спостерігали 817,3.

Стадія 4. 5-Аміно-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофууро[2,3-*b*]піридин-5-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

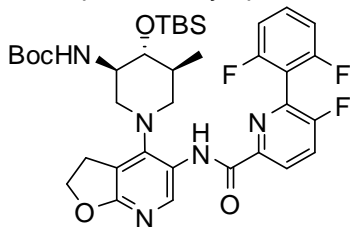
До розчину трет-бутил-4-[[4-((3R, 4R, 5S)-3-[[трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофууро[2,3-*b*]піридин-5-іл)аміно]карбоніл)-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-5-іл]карбамату (29,2 мг, 0,0357 ммоль) в MeCN (2,0 мл) додавали 1,7 М розчин гексафлуоросилікатної кислоти у воді (0,5 мл, 0,8 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш нейтралізували 14,8 М розчином NH_4OH у воді (300 мкл, 4,44 ммоль) і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH_4OH , при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (6,0 мг, 33 %). РХ/МС розрах. для $C_{23}H_{25}F_2N_6O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=503,2$; спостерігали 503,2.

Приклад 41

N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофууро[2,3-*b*]піридин-5-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



Стадія 1. трет-Бутил-((3R, 4R, 5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-[5-[[6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл)аміно]-2,3-дигідрофууро[2,3-*b*]піридин-4-іл]-5-метилпіперидин-3-іл)карбамат



До суміші 6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (13,3 мг, 0,0525 ммоль), трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофууро[2,3-*b*]піридин-4-іл)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метилпіперидин-3-іл]карбамату (16,7 мг, 0,0349 ммоль) і НАТУ (46,2 мг, 0,122 ммоль) додавали ДМФА (2,0 мл), а потім ДІПЕА (70,0 мкл, 0,402 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (24,9 мг). РХ/МС розрах. для $C_{36}H_{47}F_3N_5O_5Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=714,3$; спостерігали 714,3.

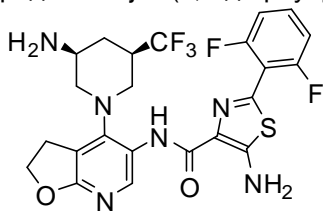
Стадія 2. N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофууро[2,3-*b*]піридин-5-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

До розчину трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-[5-[[6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл)аміно]-2,3-дигідрофууро[2,3-*b*]піридин-4-іл]-5-метилпіперидин-3-іл)карбамату (24,9 мг, 0,0349 ммоль) в MeCN (2,0 мл) додавали 1,7 М розчин гексафлуоросилікатної кислоти у воді (200 мкл, 0,340 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш нейтралізували 14,8 М розчином NH_4OH у воді (200 мкл, 2,96 ммоль) і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH_4OH ,

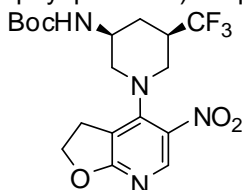
при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (2,8 мг, 16 %). РХ/МС розрах. для $C_{25}H_{25}F_3N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=500,2$; спостерігали 500,1.

Приклад 42

5-аміно-N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

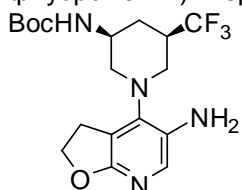


Стадія 1. трет-Бутил-[(3S, 5R)-1-(5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамат



До суміші 4-йодо-5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридину (238,2 мг, 0,8157 ммоль) і трет-бутил-[(3S, 5R)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамату (MolBridge, 203,9 мг, 0,7600 ммоль) додавали EtOH (3,0 мл), а потім ДІПЕА (539,5 мг, 4,174 ммоль). Суміш перемішували при 120 °С протягом 18 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (227,1 мг, 69 %). РХ/МС розрах. для $C_{18}H_{24}F_3N_4O_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=433,2$; спостерігали 433,2.

Стадія 2. трет-Бутил-[(3S, 5R)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамат



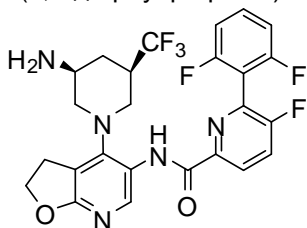
До суміші трет-бутил-[(3S, 5R)-1-(5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамату (227,1 мг, 0,5252 ммоль), порошку заліза (289,6 мг, 5,186 ммоль) і хлориду амонію (462,4 мг, 8,644 ммоль) додавали EtOH (5,0 мл), а потім воду (2,5 мл). Суміш перемішували при 80 °С протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі. Шар діатомової землі елювали 10 % водним розчином K_3PO_4 (50 мл) і EtOAc (50 мл). Відділений органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували, що давало неочищену проміжну сполуку (211,5 мг). Неочищений продукт використовували безпосередньо для наступної стадії реакції без додаткового очищення. РХ/МС розрах. для $C_{18}H_{26}F_3N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=403,2$; спостерігали 403,2.

Стадія 3. 5-Аміно-N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

До суміші 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (58,2 мг, 0,163 ммоль), трет-бутил-[(3S, 5R)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамату (55,3 мг, 0,137 ммоль) і НАТУ (180,9 мг, 0,4758 ммоль) додавали ДМФА (2,0 мл), а потім ДІПЕА (162,2 мг, 1,255 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., а потім концентрували при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали ДХМ (2,0 мл), а потім ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH_4OH , при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (9,7 мг, 13 %). РХ/МС розрах. для $C_{23}H_{22}F_5N_6O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=541,1$; спостерігали 541,1.

Приклад 43

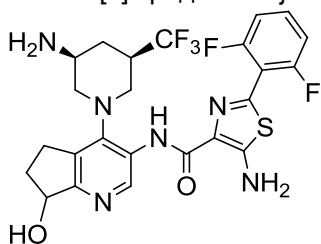
N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



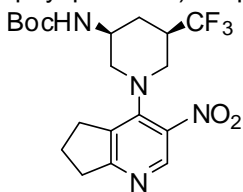
До суміші 6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (38,7 мг, 0,153 ммоль), трет-бутил-[(3S, 5R)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамату (51,4 мг, 0,128 ммоль) і НАТУ (178,7 мг, 0,4700 ммоль) додавали ДМФА (2,0 мл), а потім ДІПЕА (159,5 мг, 1,234 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., а потім концентрували при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали ДХМ (2,0 мл), а потім ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH₄OH, при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (13,5 мг, 20 %). РХ/МС розрах. для C₂₅H₂₂F₆N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=538,2; спостерігали 538,2.

Приклад 44

5-аміно-N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

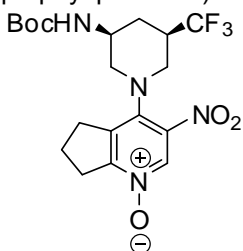


Стадія 1. трет-Бутил-[(3S, 5R)-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамат



До суміші 4-хлоро-3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридину (144,2 мг, 0,7260 ммоль) і трет-бутил-((3S, 5R)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл)карбамату (MolBridge, 179,9 мг, 0,6706 ммоль) додавали 1-бутанол (3,0 мл), а потім ДІПЕА (493,7 мг, 3,820 ммоль). Суміш перемішували при 150 °С протягом 6 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (179,2 мг, 62 %). РХ/МС розрах. для C₁₉H₂₆F₃N₄O₄ (M+H)⁺: m/z=431,2; спостерігали 431,2.

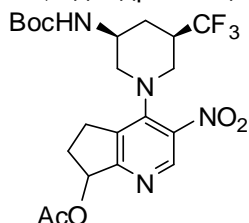
Стадія 2. трет-Бутил-[(3S, 5R)-1-(3-нітро-1-оксидо-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамат



До суміші трет-бутил-[(3S, 5R)-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамату (179,2 мг, 0,4163 ммоль) і mCPBA (210,6 мг, 0,9397

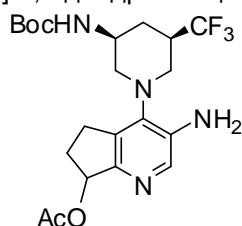
ммоль) додавали ДХМ (2,00 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 13 год. Суміш розбавляли ДХМ (30 мл), промивали 1 М водним розчином NaOH. Відділений водний шар екстрагували ДХМ (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (100 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-30 % MeOH в ДХМ), що давало проміжну сполуку (114,7 г, 62 %). РХ/МС розрах. для C₁₉H₂₆F₃N₄O₅ (M+H)⁺: m/z=447,2; спостерігали 447,2.

Стадія 3. 4-[(3S, 5R)-3-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



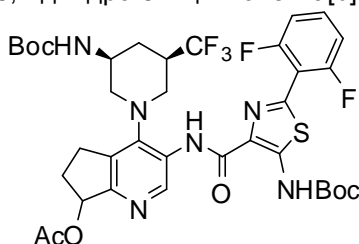
До трет-бутил-[(3S, 5R)-1-(3-нітро-1-оксидо-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамату (114,7 мг, 0,2569 ммоль) додавали Ac₂O (2,0 мг, 21 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли ДХМ і виливали в насичений водний розчин Na₂CO₃ при 0 °C. Відділений водний шар додатково екстрагували ДХМ (тричі). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді коричневої твердої речовини, що піниться (92,3 мг, 74 %). РХ/МС розрах. для C₂₁H₂₈F₃N₄O₆ (M+H)⁺: m/z=489,2; спостерігали 489,2.

Стадія 4. 3-Аміно-4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



До суміші 4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (92,3 мг, 0,189 ммоль) і порошку заліза (295,6 мг, 5,293 ммоль) додавали AcOH (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, фільтрували через шар діатомової землі (елюювали EtOAc). Фільтрат промивали насиченим водним розчином Na₂CO₃, сушили над Na₂SO₄ і концентрували, що давало неочищену проміжну сполуку у вигляді темної напівтвердої речовини (86,6 мг). Неочищений продукт використовували безпосередньо для наступної стадії реакції без додаткового очищення. РХ/МС розрах. для C₂₁H₃₀F₃N₄O₄ (M+H)⁺: m/z=459,2; спостерігали 459,2.

Стадія 5. 3-([5-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно-4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



До суміші 3-аміно-4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (86,6 мг, 0,189 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (89,5 мг, 0,251 ммоль) і HATU (221,8 мг, 0,5833 ммоль) додавали ДМФА (2,0 мл), а потім ДІПЕА (164,3 мг, 1,271 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 45 °C протягом 14 год., а потім концентрували при

зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді темної напівтвердої речовини (110,3 мг, 73 %). PX/MC розрах. для $C_{36}H_{42}F_5N_6O_7S$ ($M+H$)⁺: $m/z=797,3$; спостерігали 797,3.

5 Стадія 6. 5-Аміно-N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

До розчину 3-({[5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл}аміно)-4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (110,3 мг, 0,1384 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) додавали 1,0 М розчин NaOH у воді (1,00 мл, 1,00 ммоль), а потім MeOH (2,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., а потім концентрували при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали ДХМ (2,0 мл), а потім ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH_4OH , при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати обидва діастереомери цільової сполуки у вигляді білих твердих речовин (9,3 мг кожного, загальний вихід 24 %).

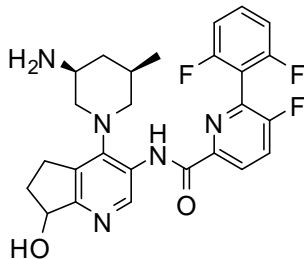
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 2,044 хв., PX/MC розрах. для $C_{24}H_{24}F_5N_6O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=555,2$; спостерігали 555,0.

20 Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 2,163 хв., PX/MC розрах. для $C_{24}H_{24}F_5N_6O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=555,2$; спостерігали 555,0.

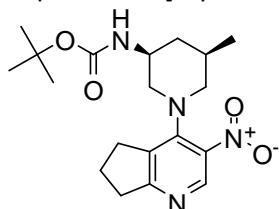
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 45

25 N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

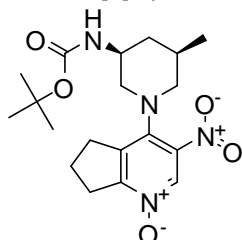


Стадія 1. трет-Бутил-[(3S, 5R)-5-метил-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



30 Суміш 4-хлоро-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридину (19,4 мг, 0,10 ммоль), трет-бутил-[(3S, 5R)-5-метилпіперидин-3-іл]карбамату (22,0 мг, 0,10 ммоль) і триетиламіну (40,9 мкл, 0,29 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,224 мл) перемішували при 100 °С протягом 40 хв. Реакційну суміш концентрували під вакуумом і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash® (0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді світло-жовтого порошку (36,8 мг, 100 %). PX/MC розрах. для $C_{19}H_{29}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=377,1$. Спостерігали: 377,1.

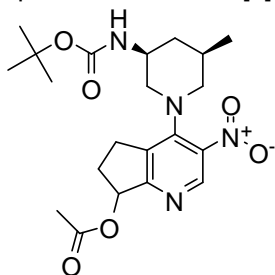
35 Стадія 2: трет-бутил-[(3S, 5R)-5-метил-1-(3-нітро-1-оксидо-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



40 До розчину трет-бутил-[(3S, 5R)-5-метил-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-

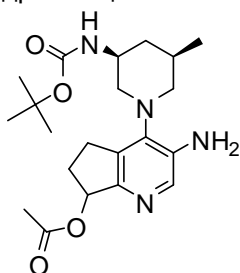
іл)піперидин-3-іл]карбамату (32,3 мг, 0,086 ммоль) в ДХМ (0,50 мл) при 0 °С додавали тСРВА (25,0 мг, 0,112 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш обробляли розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, а потім 1 н. NaOH і перемішували протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Органічний шар відділяли, сушили, фільтрували і концентрували під вакуумом, що давало неочищений продукт у вигляді N-оксиду. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH_4OH), щоб отримати проміжну сполуку (20 мг, 40 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=393,2$. Спостерігали: 393,1.

Стадія 3: 4-((3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл)-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



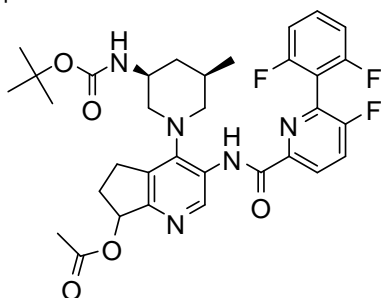
As_2O (15,6 мг, 0,153 ммоль) додавали до N-оксиду трет-бутил-[(3S, 5R)-5-метил-1-(3-нітро-1-оксидо-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (10,0 мг, 0,026 ммоль) в герметично закритій трубці. Реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом 30 хв., а потім розчин концентрували при зниженому тиску. Потім залишок розчиняли в ДХМ, після чого виливали в льодяний розчин Na_2CO_3 . Водний шар двічі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді сірувато-білого порошку (11,2 мг, 95 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=435,2$. Спостерігали: 435,1.

Стадія 4: 3-аміно-4-((3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



Суміш 4-((3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл)-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (11,2 мг, 0,026 ммоль), AsOH (73,3 мкл) і порошку заліза (14,4 мг, 0,26 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc , фільтрували і промивали надлишком EtOAc . Фільтрат концентрували під вакуумом і залишок розбавляли EtOAc і нейтралізували розчином Na_2CO_3 . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Органічний шар відділяли, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом, що давало проміжну сполуку у вигляді жовтуватої твердої речовини, що піниться (10,0 мг, 96 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=405,2$. Спостерігали: 405,1.

Стадія 5: 4-((3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл)-3-((6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



Суміш 3-аміно-4-((3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (12,0 мг, 0,030 ммоль), 6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (9,0 мг, 0,036 ммоль), НАТУ (28,2 мг, 0,074 ммоль) в ДМФА (0,07 мл) і ДІПЕА (11,5 мг, 0,089 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували, концентрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), щоб отримати проміжну сполуку (11 мг, 58 %). РХ/МС розрах. для C₃₃H₃₇F₃N₅O₅ (M+H)⁺: m/z=640,3. Спостерігали: 640,1.

Стадія 6: N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

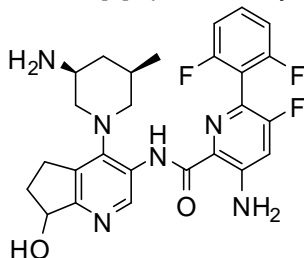
Суміш 4-((3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл)-3-((6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (10,2 мг, 0,0159 ммоль), MeOH (0,2 мл), ТГФ (0,1 мл) і 1,0 М водного розчину NaOH (0,10 мл, 0,10 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., потім упарювали при зниженому тиску.

Отриманий неочищений інтермедіат розчиняли в ДХМ (0,2 мл) і додавали ТФО (0,16 мл, 2,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли 4 мл MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало обидва діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошків. З використанням аналітичної ВЕРХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; швидкість потоку 3 мл/хв.; введений об'єм 2 мкл; градієнт від 2 до 80 % В за 3 хвилини (А = вода з 0,025 % ТФО, В=MeCN)) отримані наступні властивості діастереомерів:

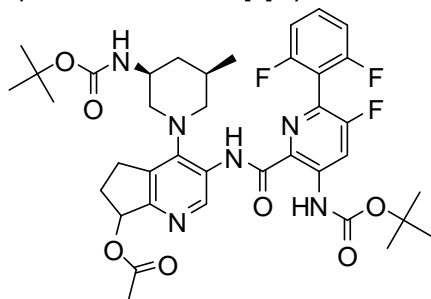
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,805 хв., РХ/МС розрах. для C₂₆H₂₇F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=498,2. Спостерігали: 498,1.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,942 хв., РХ/МС розрах. для C₂₆H₂₇F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=498,2. Спостерігали: 498,1.

Приклад 46
3-аміно-N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



Стадія 1: 3-((3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно)-4-((3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



Суміш 3-аміно-4-((3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (13,0 мг, 0,032 ммоль), 3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (14,2 мг, 0,039 ммоль), НАТУ (30,5 мг, 0,080 ммоль) в ДМФА (0,09 мл) і ДІПЕА (0,019 мл, 0,096 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли MeOH і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 %

NH_4OH), що давало проміжну сполуку у вигляді білого порошку (14,2 мг, 59 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=755,3$. Спостерігали: 755,1.

Стадія 2: 3-аміно-N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

5 Суміш 3-([3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл)аміно)-4-((3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (14,2 мг, 0,019 ммоль), MeOH (0,22 мл), ТГФ (0,12 мл) і 1,0 М водного розчину NaOH (0,12 мл, 0,12 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Потім розчинник упарювали при зниженому тиску.

10 Неочищений інтермедіат розчиняли в ДХМ (0,19 мл) і додавали ТФО (0,19 мл, 2,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв, потім упарювали при зниженому тиску. Залишок розбавляли MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH_4OH), що давало обидва діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошків. З використанням аналітичної ВЕРХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; швидкість потоку 3 мл/хв.; введений об'єм 2 мкл; градієнт від 2 до 80 % В за 3 хвилини (A = вода з 0,025 % ТФО, B=MeCN)) отримані наступні властивості діастереомерів:

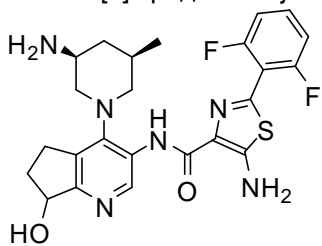
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,775 хв., РХ/МС розрах. для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=513,2$. Спостерігали: 513,1.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,853 хв., РХ/МС розрах. для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=513,2$. Спостерігали: 513,1.

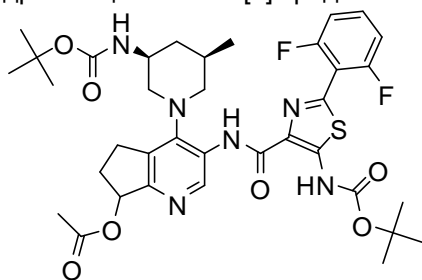
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 47

25 5-аміно-N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



Стадія 1: 3-([5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно)-4-((3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



35 Суміш 3-аміно-4-((3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (13,0 мг, 0,032 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (13,7 мг, 0,040 ммоль), НАТУ (30,5 мг, 0,080 ммоль) в ДМФА (0,09 мл) і ДІПЕА (12,5 мг, 0,096 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли MeOH і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH_4OH), що давало проміжну сполуку у вигляді білого порошку (12,4 мг, 52 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=743,3$. Спостерігали: 743,3.

40 Стадія 2: 5-аміно-N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

45 Суміш 3-([5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно)-4-((3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (12,4 мг, 0,0167 ммоль), MeOH (0,2 мл), ТГФ (0,1 мл) і 1,0 М водного розчину NaOH (0,11 мл, 0,11 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Потім розчинник упарювали при зниженому тиску.

температурі протягом 20 хв. Органічні розчинники і воду видаляли при зниженому тиску, що давало неочищений інтермедіат, який розчиняли в ДХМ (0,2 мл), а потім додавали ТФО (0,17 мл, 2,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок розбавляли MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало обидва діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошків. З використанням аналітичної ВЕРХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; швидкість потоку 3 мл/хв.; введений об'єм 2 мкл; градієнт від 2 до 80 % В за 3 хвилини (А = вода з 0,025 % ТФО, В=MeCN)) отримані наступні властивості діастереомерів:

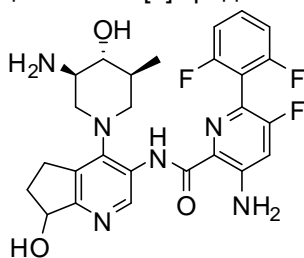
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,693 хв., РХ/МС розрах. для C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=501,2. Спостерігали: 501,1.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,824 хв., РХ/МС розрах. для C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=501,2. Спостерігали: 501,1.

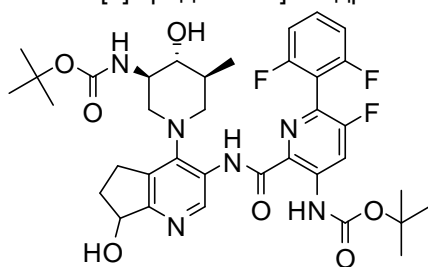
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 48

3-аміно-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



Стадія 1: трет-бутил-{(3R, 4R, 5S)-1-[3-({3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл}аміно)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл]-4-гідрокси-5-метилпіперидин-3-іл}карбамат



Суміш (3R, 4R, 5S)-1-[7-(ацетилоксі)-3-аміно-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл]-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-4-ілацетату (11,0 мг, 0,024 ммоль), 3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (12 мг, 0,03 ммоль), НАТУ (33 мг, 0,09 ммоль) в ДМФА (0,09 мл) і ДІПЕА (23 мг, 0,18 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли 1 н. розчином NaOH (0,5 мл) і MeOH (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Після концентрування під вакуумом водний шар тричі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало неочищений продукт, який очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало проміжну сполуку у вигляді білого порошку. РХ/МС розрах. для C₃₆H₄₄F₃N₆O₇ (M+H)⁺: m/z=729,3; спостерігали: 729,4.

Стадія 2: 3-аміно-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

Суміш трет-бутил-{(3R, 4R, 5S)-1-[3-({3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл}аміно)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл]-4-гідрокси-5-метилпіперидин-3-іл}карбамату (7,0 мг, 0,01 ммоль) і 4,0 М ТФО в ДХМ (2,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок розбавляли MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало обидва діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошків. З використанням

аналітичної ВЕРХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; швидкість потоку 3 мл/хв.; введений об'єм 2 мкл; градієнт від 2 до 80 % В за 3 хвилини (А = вода з 0,025 % ТФО, В=MeCN)) отримані наступні характеристики діастереомерів:

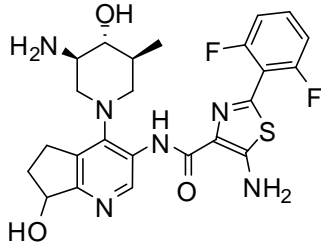
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,450 хв., РХ/МС розрах. для $C_{26}H_{28}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=529,2. Спостерігали: 529,2.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,506 хв., РХ/МС розрах. для $C_{26}H_{28}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=529,2. Спостерігали: 529,2.

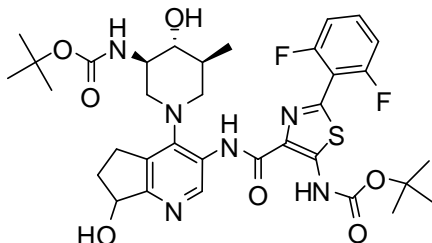
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 49

5-аміно-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



Стадія 1: трет-бутил-{(3R, 4R, 5S)-1-[3-({[5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл]-4-гідрокси-5-метилпіперидин-3-іл}карбамат



Суміш (3R, 4R, 5S)-1-[7-(ацетилоксі)-3-аміно-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл]-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-4-ілацетату (11,0 мг, 0,024 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (12 мг, 0,032 ммоль), НАТУ (33 г, 0,09 ммоль) в ДМФА (0,09 мл) і ДІПЕА (23 мг, 0,18 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли 1 М розчином NaOH (0,5 мл) і MeOH (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий водний шар тричі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало неочищений продукт, який очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало проміжну сполуку у вигляді білого порошку. РХ/МС розрах. для $C_{34}H_{43}F_2N_6O_7S$ (M+H)⁺: m/z=717,3. Спостерігали: 717,3.

Стадія 2: 5-аміно-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

Суміш трет-бутил-{(3R, 4R, 5S)-1-[3-({[5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл]-4-гідрокси-5-метилпіперидин-3-іл}карбамату (7,0 мг, 0,01 ммоль) і 4,0 М ТФО в ДХМ (2,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок розбавляли MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало обидва діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошків. З використанням аналітичної ВЕРХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; швидкість потоку 3 мл/хв.; введений об'єм 2 мкл; градієнт від 2 до 80 % В за 3 хвилини (А = вода з 0,025 % ТФО, В=MeCN)) отримані наступні характеристики діастереомерів:

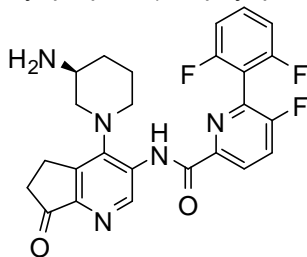
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,325 хв., РХ/МС розрах. для $C_{24}H_{27}F_2N_6O_3S$ (M+H)⁺: m/z=517,2. Спостерігали: 517,2.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,378 хв., РХ/МС розрах. для $C_{24}H_{27}F_2N_6O_3S$ (M+H)⁺: m/z=517,2. Спостерігали: 517,2.

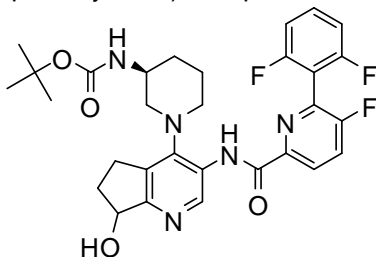
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 50

N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-оксо-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

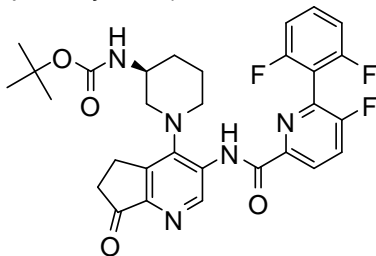


5 Стадія 1: трет-бутил-{(3S)-1-[3-({[6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл}аміно)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамат



10 Суміш 4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-3-({[6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл}аміно)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (174 мг, 0,28 ммоль), MeOH (0,7 мл), ТГФ (0,7 мл) і 1,0 М водного розчину NaOH (1,1 мл, 1,1 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Органічні розчинники видаляли при зниженому тиску. Водний шар розбавляли EtOAc і NH₄Cl (водн.), двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку (151 мг, 93 %). PX/MC розрах. для C₃₀H₃₃F₃N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=584,2.

15 Спостерігали: 584,2.
Стадія 2: трет-бутил-{(3S)-1-[3-({[6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл}аміно)-7-оксо-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамат



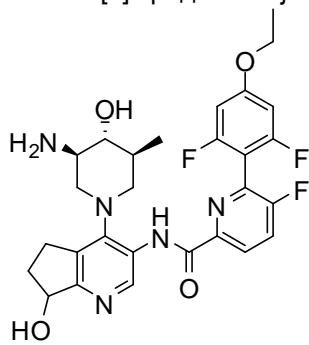
20 До розчину трет-бутил-{(3S)-1-[3-({[6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл}аміно)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамату (100 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (0,8 мл) повільно додавали періодат Деса-Мартіна (95 мл, 0,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хв. Реакційну суміш нейтралізували 1 М NaOH, розбавляли MeOH, фільтрували і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash[®], (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку (41 мг, 41 %) у вигляді світло-коричневого порошку. PX/MC розрах. для C₃₀H₃₁F₃N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=582,2. Спостерігали: 582,2.

25 Стадія 3: N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-оксо-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

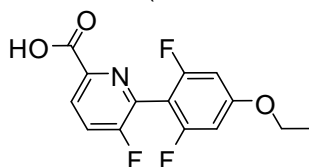
30 Суміш трет-бутил-{(3S)-1-[3-({[6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл}аміно)-7-оксо-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл]піперидин-3-іл}карбамату (6,0 мг, 0,010 ммоль) в ДХМ (0,05 мл) і ТФО (0,052 мл, 0,68 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Потім розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної PX/MC (препаративна колонка XBridge[™] C18 5 мкм OBD[™], 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало цільову сполуку у вигляді білого порошку (2,2 мг, 44 %). PX/MC розрах. для C₂₅H₂₃F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=482,2; спостерігали: 482,3.

35 Приклад 51

N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-(4-етокси-2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



Стадія 1: 6-(4-етокси-2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонова кислота



5

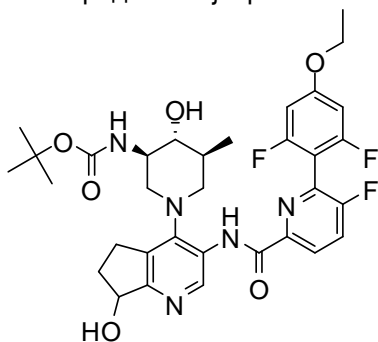
Суміш (4-етокси-2,6-дифлуорофеніл)боронової кислоти (0,11 г, 0,54 ммоль), метил-6-бром-5-флуоропіридин-2-карбоксилату (0,14 г, 0,60 ммоль), 1,4-діоксану (1,3 мл), ДІПЕА (0,19 мл, 1,1 ммоль) і води (0,03 мл) продували азотом протягом 5 хв., а потім додавали біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (0,056 г, 0,11 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 130 °С протягом 2 год. Суміш фільтрували і концентрували під вакуумом, а залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash® (0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало потрібний естер (0,27 г, 60 %). Цей естер розчиняли в ТГФ (1,0 мл) і MeOH (1,0 мл) з наступним додаванням 1,0 М водного розчину NaOH (2,0 мл, 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Після видалення органічного розчинника при зниженому тиску залишок нейтралізували HCl. Водний шар двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом, що давало проміжну сполуку. РХ/МС розрах. для C₁₄H₁₁F₃NO₃ (M+H)⁺: m/z=298,1. Спостерігали: 298,1.

10

15

20

Стадія 2: трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-1-[3-((6-(4-етокси-2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл]-4-гідрокси-5-метилпіперидин-3-іл)карбамат



Суміш (3R, 4R, 5S)-1-[7-(ацетилокси)-3-аміно-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл]-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-4-ілацетату (12,4 мг, 0,027 ммоль), 6-(4-етокси-2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (8,0 мг, 0,027 ммоль), НАТУ (37 мг, 0,098 ммоль) в ДМФА (0,1 мл) і ДІПЕА (26 мг, 0,20 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли 1 М розчином NaOH (0,5 мл) і MeOH (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Після концентрування при зниженому тиску водний шар тричі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували під вакуумом, що давало неочищений продукт, який очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало проміжну сполуку у вигляді білого порошку. РХ/МС розрах. для C₃₃H₃₉F₃N₅O₆ (M+H)⁺: m/z=658,3. Спостерігали: 658,3.

25

30

35

Стадія 3: N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-(4-етокси-2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

Суміш трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-1-[3-((6-(4-етокси-2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)-4-гідрокси-5-метилпіперидин-3-іл]карбамату (6 мг, 0,01 ммоль) і 4,0 М ТФО в ДХМ (2,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок розбавляли MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало обидва діастереомери у вигляді білих порошків. З використанням аналітичної ВЕРХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; швидкість потоку 3 мл/хв.; введений об'єм 2 мкл; градієнт від 2 до 80 % В за 3 хвилини (А = вода з 0,025 % ТФО, В=MeCN)) отримані наступні характеристики діастереомерів:

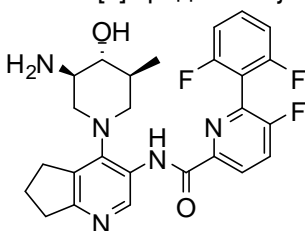
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,551 хв., РХ/МС розрах. для C₂₈H₃₁F₃N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=558,2. Спостерігали: 558,2.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,608 хв., РХ/МС розрах. для C₂₈H₃₁F₃N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=558,2. Спостерігали: 558,2.

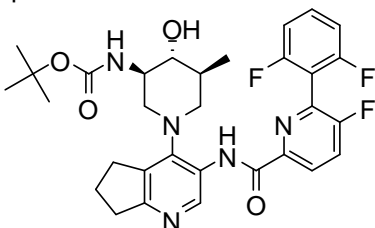
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 52

N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



Стадія 1: трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-1-[3-((6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)-4-гідрокси-5-метилпіперидин-3-іл]карбамат



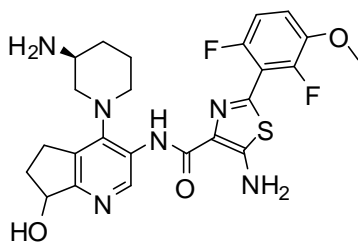
Суміш трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-1-(3-аміно-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)-4-гідрокси-5-метилпіперидин-3-іл]карбамату (6,0 мг, 0,017 ммоль), 6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (5,0 мг, 0,02 ммоль), НАТУ (15,7 мг, 0,041 ммоль) в ДМФА (0,05 мл) і ДІПЕА (0,01 мл, 0,05 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і Na₂CO₃ (водн.). Водний шар двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт безпосередньо використовували для наступної стадії реакції. РХ/МС розрах. для C₃₁H₃₅F₃N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=598,3. Спостерігали: 598,2.

Стадія 2: N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

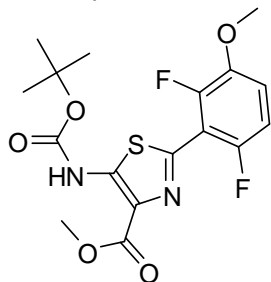
Суміш трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-1-[3-((6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)-4-гідрокси-5-метилпіперидин-3-іл]карбамату (6,0 мг, 0,010 ммоль), ДХМ (0,09 мл) і ТФО (0,085 мл, 1,1 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Після концентрування залишок розбавляли MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало цільову сполуку у вигляді білого порошку (4,6 мг, 92 %). РХ/МС розрах. для C₂₆H₂₇F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=498,2. Спостерігали: 498,3.

Приклад 53

5-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



Стадія 1. Метил-5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

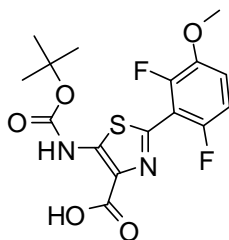


5 В посудину поміщали метил-2-бром-5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат (із Прикладу 1, стадія 3, 104 мг, 0,309 ммоль), (2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)боронову кислоту (Aldrich, 207 мг, 1,10 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін-(2'-амінобіфеніл-2-іл)(хлоро)паладій (1:1) (37,5 мг, 0,0477 ммоль) і фосфат калію (276 мг, 1,30 ммоль). Посудину герметично закривали кришкою, що

10 закручується, із ПТФЕ, а потім тричі продували азотом. Додавали 1,4-діоксан (4,0 мл), потім воду, звільнену від кисню (2,0 мл). Суміш нагрівали при 40 °С протягом 1 год. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури. Додавали додаткові кількості (2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)боронової кислоти (262 мг, 1,39 ммоль) і дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін-(2'-амінобіфеніл-2-іл)(хлоро)паладій (1:1) (40,2 мг, 0,0511

15 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год. Суміш фільтрували через шар діатомової землі (елюювали EtOAc) і концентрували. Залишок очищали на силікагелі (елюювання 0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (48,5 мг, 39 %). РХ/МС розрах. для $C_{17}H_{19}F_2N_2O_5S$ (M+H)⁺: m/z=401,1; спостерігали: 401,1.

20 Стадія 2. 5-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



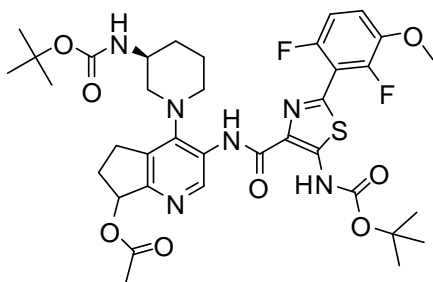
До суміші метил-5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (48,5 мг, 0,121 ммоль) і моногідрату гідроксиду літію (37 мг, 0,89 ммоль)

25 додавали MeOH (1,5 мл), а потім воду (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 3,5 год. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури і додавали 4,0 М розчин хлороводню у воді (0,25 мл, 0,99 ммоль) до встановлення pH 1-2. Суміш розбавляли EtOAc (50 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл). Водний шар додатково екстрагували EtOAc (2×50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і

30 концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини, яку використовували безпосередньо для наступної стадії реакції без додаткового очищення (52,2 мг). РХ/МС розрах. для $C_{16}H_{17}F_2N_2O_5S$ (M+H)⁺: m/z=387,1. Спостерігали: 387,1.

Стадія 3: 3-({[5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл}аміно)-4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат

35



Суміш 3-аміно-4-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (10,0 мг, 0,0256 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (9,9 мг, 0,026 ммоль) і НАТУ (24,3 мг, 0,064 ммоль) в ДМФА (0,06 мл) і ДІПЕА (0,014 мл, 0,077 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Суміш розбавляли MeOH і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало проміжну сполуку у вигляді білого порошку (3,2 мг, 16 %). РХ/МС розрах. для C₃₆H₄₅F₂N₆O₈S (M+H)⁺: m/z=759,3. Спостерігали: 759,3.

Стадія 4: 5-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

Суміш 3-([5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно-4-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (3,2 мг, 0,0042 ммоль), MeOH (50 мкл), ТГФ (25 мкл) і 1,0 M водного розчину NaOH (27 мкл, 0,027 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Органічні розчинники видаляли при зниженому тиску, що давало неочищений інтермедіат, який розчиняли в ДХМ (0,04 мл), а потім додавали ТФО (0,043 мл, 0,56 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Після концентрування при зниженому тиску залишок розбавляли MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало обидва діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошків. З використанням аналітичної ВЕРХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; швидкість потоку 3 мл/хв.; введений об'єм 2 мкл; градієнт від 2 до 80 % В за 3 хвилини (А = вода з 0,025 % ТФО, В=MeCN)) отримані наступні характеристики діастереомерів:

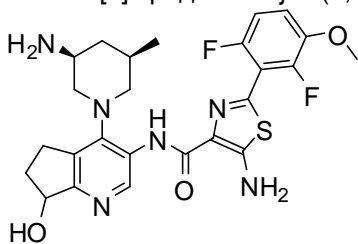
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,855 хв., РХ/МС розрах. для C₂₄H₂₇F₂N₆O₃S (M+H)⁺: m/z=517,2. Спостерігали: 517,2.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,841 хв., РХ/МС розрах. для C₂₄H₂₇F₂N₆O₃S (M+H)⁺: m/z=517,2. Спостерігали: 517,2.

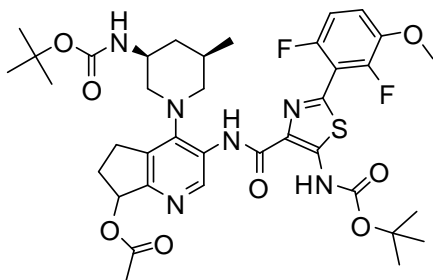
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 54

5-аміно-N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



Стадія 1: 3-([5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно-4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



Суміш 3-аміно-4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (10,0 мг, 0,025 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (9,6 мг, 0,025 ммоль), НАТУ (23,5 мг, 0,062 ммоль) в ДМФА (0,06 мл) і ДІПЕА (0,013 мг, 0,074 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Суміш розбавляли MeOH і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало проміжну сполуку у вигляді білого порошку (5,5 мг, 29 %). РХ/МС розрах. для C₃₇H₄₇F₂N₆O₈S (M+H)⁺: m/z=773,3. Спостерігали: 773,3.

Стадія 2: 5-аміно-N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

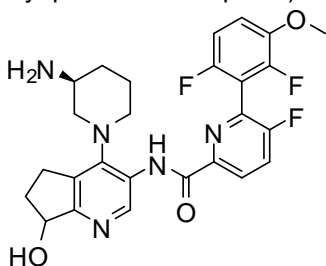
Суміш 3-[[5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл]аміно]-4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (5,5 мг, 0,007 ммоль), MeOH (84 мкл), ТГФ (42 мкл) і 1,0 М водного розчину NaOH (46 мкл, 0,046 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Розчинники видаляли при зниженому тиску, що давало неочищений інтермедіат, який розчиняли в ДХМ (0,07 мл), а потім додавали ТФО (0,072 мл, 0,94 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Потім розчин концентрували при зниженому тиску і залишок розбавляли MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало обидва діастереомери у вигляді білих порошоків. З використанням аналітичної ВЕРХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; швидкість потоку 3 мл/хв.; введений об'єм 2 мкл; градієнт від 2 до 80 % В за 3 хвилини (А = вода з 0,025 % ТФО, В=MeCN)) отримані наступні характеристики діастереомерів:

Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 2,140 хв., РХ/МС розрах. для C₂₅H₂₉F₂N₆O₃S (M+H)⁺: m/z=531,2. Спостерігали: 531,2.

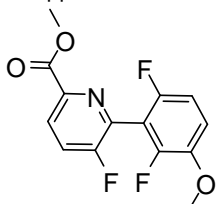
Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 2,267 хв., РХ/МС розрах. для C₂₅H₂₉F₂N₆O₃S (M+H)⁺: m/z=531,2. Спостерігали: 531,2.

Приклад 55

N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



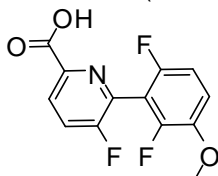
Стадія 1: метил-6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксилат



В герметично закритій трубці до суміші метил-6-бром-5-флуоропіридин-2-карбоксилату (374 мг, 1,60 ммоль) і (2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)боронової кислоти (150 мг, 0,798 ммоль) в ТГФ (6,0 мл) і воді (0,6 мл) додавали фторид калію (153 мг, 2,64 ммоль). Реакційну суміш продували

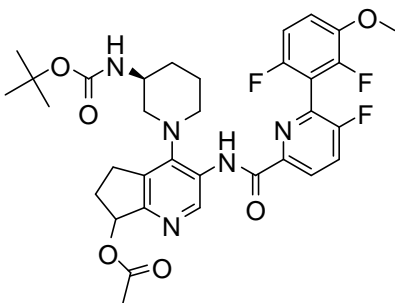
N_2 протягом 5 хв., потім послідовно додавали тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0) (180 мг, 0,20 ммоль) і три-трет-бутилфосфін (81 мг, 0,40 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 30 хв. Після фільтрування і концентрування розчину при зниженому тиску залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash® (0-40 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді білого порошку (83,3 мг, 35 %). РХ/МС розрах. для $C_{14}H_{11}F_3NO_3$ (M+H)⁺: m/z=298,1. Спостерігали: 298,2.

Стадія 2: 6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонова кислота



До суміші метил-6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксилату (82,9 мг, 0,279 ммоль) в ТГФ (0,3 мл) і MeOH (0,3 мл) додавали 1,0 М водний розчин NaOH (1,39 мл, 1,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хв., нейтралізували HCl (12 М) до pH=7 і концентрували при зниженому тиску для видалення розчинників. Залишок розчиняли в ТГФ, сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді білого порошку (53,4 г, 68 %). РХ/МС розрах. для $C_{13}H_9F_3NO_3$ (M+H)⁺: m/z=284,1. Спостерігали: 284,2.

Стадія 3: 4-((3S)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-3-((6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



Суміш 3-аміно-4-((3S)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (13,6 мг, 0,035 ммоль), 6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (9,0 мг, 0,032 ммоль), НАТУ (30,2 мг, 0,080 ммоль) в ДМФА (0,07 мл) і ДІПЕА (0,017 мл, 0,095 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш розбавляли MeOH і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH_4OH), що давало проміжну сполуку у вигляді білого порошку (5,0 мг, 24 %). РХ/МС розрах. для $C_{33}H_{37}F_3N_5O_6$ (M+H)⁺: m/z=656,3. Спостерігали: 656,3.

Стадія 4: N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

Суміш 4-((3S)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-3-((6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (5,0 мг, 0,008 ммоль), MeOH (90 мкл), ТГФ (45 мкл) і 1,0 М водного розчину NaOH (50 мкл, 0,050 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Розчинники видаляли при зниженому тиску, що давало неочищений інтермедіат, який розчиняли в ДХМ (0,08 мл), а потім додавали ТФО (0,078 мл, 1,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Після концентрування розчину при зниженому тиску залишок розбавляли MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH_4OH), що давало обидва діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошків.

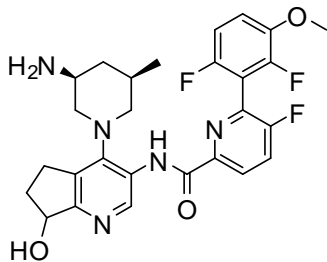
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,908 хв., РХ/МС розрах. для $C_{26}H_{27}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z=514,2; спостерігали: 514,2.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,962 хв., РХ/МС розрах. для $C_{26}H_{27}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z=514,2; спостерігали: 514,2.

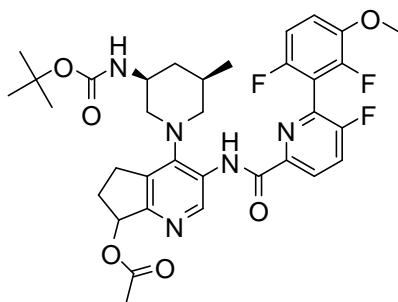
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 56

N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



5 Стадія 1: 4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-3-[[6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл]аміно)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



10 Суміш 3-аміно-4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (14,1 мг, 0,035 ммоль), 6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (9,0 мг, 0,032 ммоль), НАТУ (30,2 мг, 0,08 ммоль) в ДМФА (0,07 мл) і ДІПЕА (0,017 мл, 0,095 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш розбавляли MeOH і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало проміжну сполуку у вигляді білого порошку (8,0 мг, 38 %). РХ/МС розрах. для C₃₄H₃₉F₃N₅O₆ (M+H)⁺: m/z=670,3. Спостерігали: 670,3.

Стадія 2: N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

20 Суміш 4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-3-[[6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл]аміно)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (8,0 мг, 0,012 ммоль), MeOH (140 мкл), ТГФ (71 мкл) і 1,0 М водного розчину NaOH (78 мкл, 0,078 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Органічні розчинники видаляли під вакуумом і сушили, що давало неочищений інтермедіат, який розчиняли в ДХМ (0,1 мл), а потім додавали ТФО (0,12 мл, 1,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Потім розчин концентрували при зниженому тиску і залишок розбавляли MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало обидва діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошків. З використанням аналітичної ВЕРХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; швидкість потоку 3 мл/хв.; введений об'єм 2 мкл; градієнт від 2 до 80 % В за 3 хвилини (A = вода з 0,025 % ТФО, B=MeCN)) отримані наступні характеристики діастереомерів:

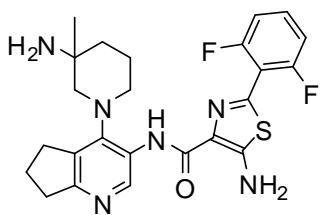
35 Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,969 хв., РХ/МС розрах. для C₂₇H₂₉F₃N₅O₃ (M+H)⁺: m/z=528,2. Спостерігали: 528,2.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 2,079 хв., РХ/МС розрах. для C₂₇H₂₉F₃N₅O₃ (M+H)⁺: m/z=528,2. Спостерігали: 528,2.

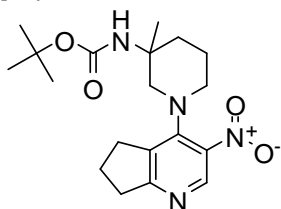
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 57

40 5-аміно-N-{4-[3-аміно-3-метилпіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

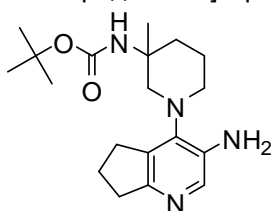


Стадія 1: трет-бутил-[3-метил-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



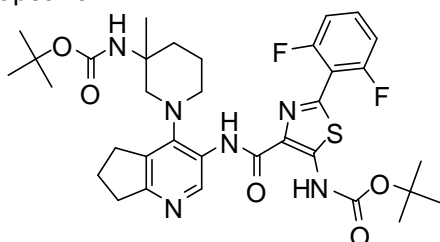
- 5 Суміш 4-хлоро-3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридину (200 мг, 1,01 ммоль), трет-бутил-(3-метилпіперидин-3-іл)карбамату (227 мг, 1,06 ммоль) і триетиламіну (281 мкл, 2,01 ммоль) в ізопропіловому спирті (1,2 мл) перемішували при 100 °С протягом 20 хв. Після охолодження осаджену проміжну сполуку збирали за допомогою вакуумного фільтрування, а потім промивали холодним етером, що давало проміжну сполуку у вигляді світло-жовтого порошку. РХ/МС розрах. для $C_{19}H_{29}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z=377,2. Спостерігали: 377,2.

- 10 Стадія 2: трет-бутил-[1-(3-аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)-3-метилпіперидин-3-іл]карбамат



- 15 Суміш трет-бутил-[3-метил-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (100,0 мг, 0,27 ммоль), АсОН (1,44 мл) і порошку заліза (222 мг, 3,98 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, фільтрували через невеликий шар силікагелю. Залишок промивали свіжим EtOAc і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, розбавляли EtOAc і нейтралізували розчином Na_2CO_3 . Після вакуумного фільтрування для видалення нерозчинних домішок водний шар тричі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді сірувато-білого порошку (80 г, 90 %). РХ/МС розрах. для $C_{19}H_{31}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=347,2. Спостерігали: 347,2.

- 20 Стадія 3: трет-бутил-{1-[3-({[5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл]-3-метилпіперидин-3-іл}карбамат



- 25 Суміш трет-бутил-[1-(3-аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл)-3-метилпіперидин-3-іл]карбамату (8,0 мг, 0,023 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (9,1 мг, 0,025 ммоль), НАТУ (21,9 мг, 0,058 ммоль) в ДМФА (0,05 мл) і ДІПЕА (0,012 мл, 0,069 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли MeOH і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH_4OH), що давало проміжну сполуку у вигляді білого порошку (8,4 мг, 53 %). РХ/МС розрах. для $C_{34}H_{43}F_2N_6O_5S$ (M+H)⁺: m/z=685,3. Спостерігали: 685,3.

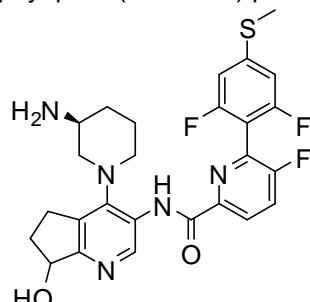
- 35 Стадія 4: 5-аміно-N-[4-(3-аміно-3-метилпіперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-

3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

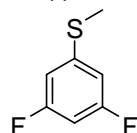
Суміш трет-бутил-{1-[3-({[5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл]аміно)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-4-іл]-3-метилпіперидин-3-іл}карбамату (8,4 мг, 0,012 ммоль), ДХМ (0,12 мл) і ТФО (0,12 мл, 1,6 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім розчин концентрували при зниженому тиску і залишок розбавляли MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало цільову сполуку у вигляді білого порошку (3,5 мг, 59 %). РХ/МС розрах. для C₂₄H₂₇F₂N₆OS (M+H)⁺: m/z=485,2. Спостерігали: 485,2.

Приклад 58

N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл]-6-[2,6-дифлуоро-4-(метилтіо)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

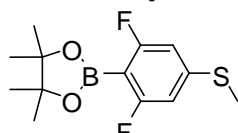


Стадія 1: 1,3-дифлуоро-5-(метилтіо)бензен



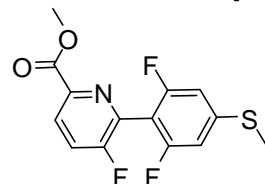
Метилйодид (2,91 г, 20,5 ммоль) по краплинах при перемішуванні додавали до суміші 3,5-дифлуоробензентіолу (2,00 г, 13,7 ммоль) і карбонату калію (5,67 г, 41,0 ммоль) в сухому MeCN (24 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження суміш фільтрували під вакуумом, промивали MeCN і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку, яку використовували безпосередньо для наступної стадії реакції без додаткового очищення (1,74 г, 80 %).

Стадія 2: 2-[2,6-дифлуоро-4-(метилтіо)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан



До розчину 1,3-дифлуоро-5-(метилтіо)бензену (0,800 г, 4,99 ммоль) в сухому ТГФ (25 мл) під азотом при -78 °С повільно додавали n-BuLi в ТГФ (1,6 М; 3,28 мл, 5,24 ммоль), підтримуючи при цьому внутрішню температуру нижче -65 °С. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 2 год. Потім додавали 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1,07 г, 5,74 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом 2 год., а потім гасили водним розчином NaHCO₃ і екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, щоб отримати неочищену проміжну сполуку (1,42 г, 99 %) у вигляді в'язкої рідини.

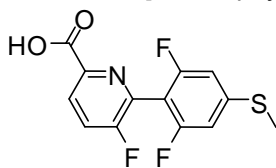
Стадія 3: метил-6-[2,6-дифлуоро-4-(метилтіо)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксилат



В герметично закритій трубці суміш 2-[2,6-дифлуоро-4-(метилтіо)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,00 г, 3,49 ммоль), метил-6-бром-5-флуоропіридин-2-карбоксилату (1,23 г, 5,24 ммоль) і ДІПЕА (1,83 мл, 10,5 ммоль) в змішаному розчиннику 1,4-діоксан (15 мл) / вода (0,51 мл) перемішували і продували азотом протягом 5 хв. перед додаванням біс(три-трет-бутилфосфін)паладію (360 мг, 0,70 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 30 хв. Після охолодження реакційну суміш фільтрували і фільтр промивали ТГФ. Фільтрат

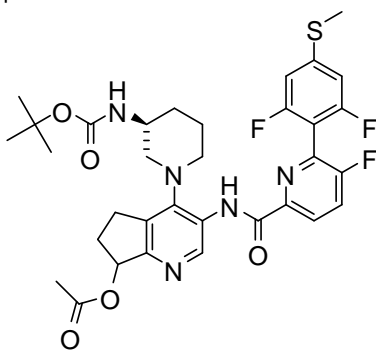
концентрували, а потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash® (0-20 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді порошку (442 мг, 40 %). РХ/МС розрах. для $C_{14}H_{11}F_3NO_2S$ (M+H)⁺: m/z=314,1. Спостерігали: 314,2.

5 Стадія 4: 6-[2,6-дифлуоро-4-(метилтіо)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонова кислота



Метил-6-[2,6-дифлуоро-4-(метилтіо)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксилат (80,0 мг, 0,255 ммоль) розчиняли в ТГФ (0,3 мл) і MeOH (0,3 мл), потім додавали 1,0 М водний розчин NaOH (1,28 мл, 1,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 50 хв., потім нейтралізували HCl (12 М) до pH=7 і концентрували при зниженому тиску для видалення усіх розчинників. Залишок розчиняли в ТГФ, сушили, фільтрували і концентрували під вакуумом, що давало проміжну сполуку у вигляді білого порошку (42 мг, 55 %). РХ/МС розрах. для $C_{13}H_9F_3NO_2S$ (M+H)⁺: m/z=300,0. Спостерігали: 300,2.

10 Стадія 5: 4-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-3-[(6-[2,6-дифлуоро-4-(метилтіо)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



Суміш 3-аміно-4-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (12,0 мг, 0,031 ммоль), 6-[2,6-дифлуоро-4-(метилтіо)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (11,0 мг, 0,037 ммоль), НАТУ (29,2 мг, 0,077 ммоль) в ДМФА (0,07 мл) і ДІПЕА (11,9 мл, 0,092 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували, концентрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвної смоли (6,3 мг, 30 %). РХ/МС розрах. для $C_{33}H_{37}F_3N_5O_5S$ (M+H)⁺: m/z=672,2. Спостерігали: 672,2.

Стадія 6: N-[4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-[2,6-дифлуоро-4-(метилтіо)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

4-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-3-[(6-[2,6-дифлуоро-4-(метилтіо)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат (6,3 мг, 0,009 ммоль) розчиняли в MeOH (0,1 мл) і ТГФ (0,06 мл), потім додавали 1,0 М водний розчин NaOH (0,038 мл, 0,038 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Органічні розчинники і залишки води видаляли при зниженому тиску, що давало неочищений інтермедіат. Залишок розчиняли в ДХМ (0,1 мл), а потім додавали ТФО (0,095 мл, 1,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв, потім розчин упарювали при зниженому тиску. Залишок розбавляли MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало обидва діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошків. З використанням аналітичної ВЕРХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; швидкість потоку 3 мл/хв.; введений об'єм 2 мкл; градієнт від 2 до 80 % В за 3 хвилини (А = вода з 0,025 % ТФО, В=MeCN)) отримані наступні характеристики діастереометрів продукту.

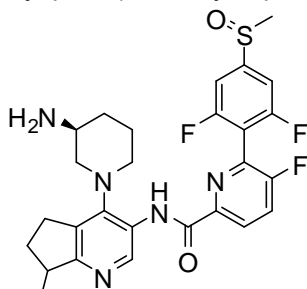
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 2,471 хв., РХ/МС розрах. для $C_{26}H_{27}F_3N_5O_2S$ (M+H)⁺: m/z=530,2. Спостерігали: 530,2.

45 Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 2,551 хв., РХ/МС розрах. для $C_{26}H_{27}F_3N_5O_2S$ (M+H)⁺: m/z=530,2. Спостерігали: 530,2.

Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

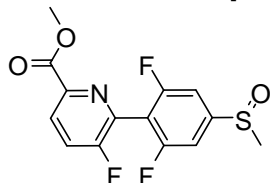
Приклад 59

N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфініл)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



5

Стадія 1: метил-6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфініл)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксилат

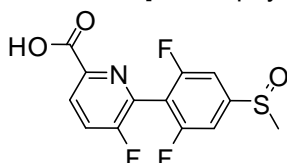


10

До розчину метил-6-[2,6-дифлуоро-4-(метилтіо)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксилату (150 мг, 0,479 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) додавали пероксомоносульфат калію (147 мг, 0,958 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчин розподіляли між EtOAc і водою. Органічний шар сушили, фільтрували. Фільтрат концентрували і потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash® (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді білого порошку (37 мг, 23 %). РХ/МС розрах. для $C_{14}H_{11}F_3NO_3S$ (M+H)⁺: m/z=330,0. Спостерігали: 330,2.

15

Стадія 2: 6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфініл)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонова кислота

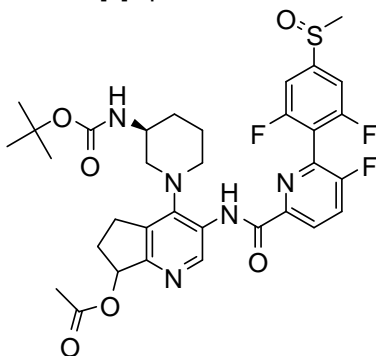


20

Метил-6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфініл)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксилат (37,0 мг, 0,112 ммоль) розчиняли в ТГФ (0,12 мл) і MeOH (0,12 мл), а потім додавали 1,0 М водний розчин NaOH (0,56 мл, 0,56 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 50 хв. Потім суміш нейтралізували HCl (12 М) до pH=7 і концентрували при зниженому тиску для видалення усіх розчинників. Залишок розчиняли в ТГФ, сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді білого порошку. РХ/МС розрах. для $C_{13}H_9F_3NO_3S$ (M+H)⁺: m/z=316,0. Спостерігали: 316,2.

25

Стадія 3: 4-{[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-3-[(6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфініл)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат

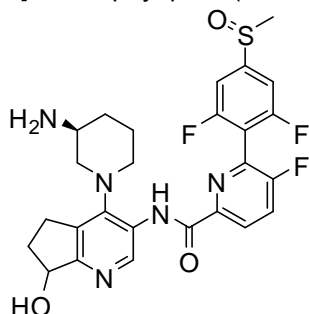


30

Суміш 3-аміно-4-{[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (12,0 мг, 0,031 ммоль), 6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфініл)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (11,6 мг, 0,037 ммоль), HATU

(29,2 мг, 0,077 ммоль) в ДМФА (0,07 мл) і ДІПЕА (11,9 мл, 0,092 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували, концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвної смоли (3,0 мг, 14 %). РХ/МС розрах. для C₃₃H₃₇F₃N₅O₆S (M+H)⁺: m/z=688,2. Спостерігали: 688,2.

Стадія 4: N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфініл)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



4-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-3-[(6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфініл)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-іацетат (3,0 мг, 0,0044 ммоль) розчиняли в MeOH (0,01 мл) і ТГФ (0,05 мл), а потім додавали 1,0 М водний розчин NaOH (0,017 мл, 0,017 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 хв. Органічні розчинники і залишки води видаляли при зниженому тиску, що давало неочищений інтермедіат. Залишок розчиняли в ДХМ (0,04 мл) і додавали ТФО (0,044 мл, 0,58 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Потім розчин знову концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало дві суміші діастереомерів цільової сполуки у вигляді білих порошоків. З використанням аналітичної ВЕРХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; швидкість потоку 3 мл/хв.; введений об'єм 2 мкл; градієнт від 2 до 80 % В за 3 хвилини (А = вода з 0,025 % ТФО, В=MeCN)) отримані наступні характеристики діастереомерів:

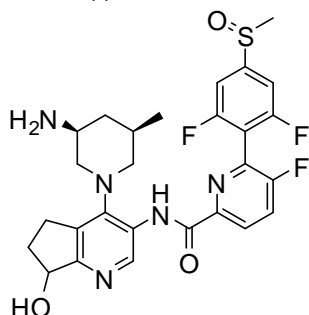
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,371 хв., РХ/МС розрах. для C₂₆H₂₇F₃N₅O₃S (M+H)⁺: m/z=546,2. Спостерігали: 546,2.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,440 хв., РХ/МС розрах. для C₂₆H₂₇F₃N₅O₃S (M+H)⁺: m/z=546,2. Спостерігали: 546,2.

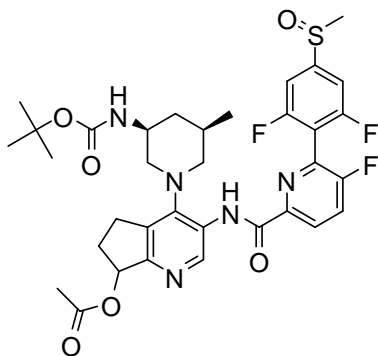
Діастереомери орієнтовно відносять до окремих 7R і 7S діастереомерів цільової сполуки, при цьому кожен є сумішшю діастереомерів, що мають R і S конфігурацію атому Сірки сульфоксидної групи.

Приклад 60

N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфініл)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



Стадія 1: 4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-3-[(6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфініл)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-іацетат



Суміш 3-аміно-4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (10,0 мг, 0,025 ммоль), 6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфініл)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (9,4 мг, 0,03 ммоль), НАТУ (23,5 мг, 0,062 ммоль) в ДМФА (0,06 мл) і ДІПЕА (9,6 мг, 0,074 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш фільтрували, концентрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвної смоли (3,0 мг, 17 %). РХ/МС розрах. для C₃₄H₃₉F₃N₅O₆S (M+H)⁺: m/z=702,3. Спостерігали: 702,2.

Стадія 2: N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфініл)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

4-[(3S, 5R)-3-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-3-[(6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфініл)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат (3,0 мг, 0,0043 ммоль) розчиняли в MeOH (0,02 мл) і ТГФ (0,08 мл), а потім додавали 1,0 М водний розчин NaOH (0,017 мл, 0,017 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Органічні розчинники і залишки води видаляли під вакуумом, що давало неочищений інтермедіат, який розчиняли в ДХМ (0,044 мл), а потім додавали ТФО (0,044 мл, 0,56 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Після концентрування залишок розбавляли MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало дві суміші діастереомерів цільової сполуки у вигляді білих порошоків. З використанням аналітичної ВЕРХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; швидкість потоку 3 мл/хв.; введений об'єм 2 мкл; градієнт від 2 до 80 % В за 3 хвилини (А = вода з 0,025 % ТФО, В=MeCN)) отримані наступні характеристики діастереомерів:

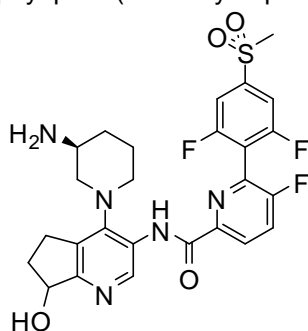
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,858 хв., РХ/МС розрах. для C₂₇H₂₉F₃N₅O₃S (M+H)⁺: m/z=560,2. Спостерігали: 560,2.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,975 хв., РХ/МС розрах. для C₂₇H₂₉F₃N₅O₃S (M+H)⁺: m/z=560,2. Спостерігали: 560,2.

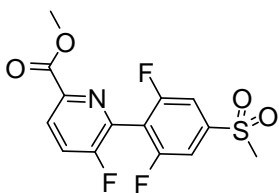
Діастереомери попередньо відносять до окремих 7R і 7S діастереомерів цільової сполуки, при цьому кожен є сумішшю діастереомерів, що мають R і S конфігурацію атому Сірки сульфоксидної групи.

Приклад 61

N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксилат

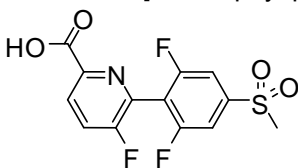


Стадія 1: метил-6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксилат



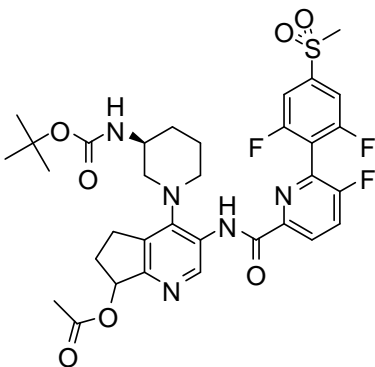
До розчину метил-6-[2,6-дифлуоро-4-(метилтіо)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксилату (81,0 мг, 0,258 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) при 0 °С додавали mCPBA (185 мг, 0,827 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год., а потім додавали розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, після чого 1 М NaOH. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хв. при кімнатній температурі, потім тричі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку (78 мг, 87 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=346,0$; спостерігали: 346,2.

Стадія 2: 6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонова кислота



Метил-6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксилат (78,0 мг, 0,226 ммоль) розчиняли в ТГФ (0,2 мл) і MeOH (0,2 мл), а потім додавали 1,0 М водний розчин NaOH (0,90 мл, 0,90 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хв. Потім розчин нейтралізували HCl (12 М) до pH=7 і концентрували при зниженому тиску для видалення усіх розчинників. Залишок розчиняли в ТГФ і MeOH, сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді білого порошку. РХ/МС розрах. для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=332,0$. Спостерігали: 332,2.

Стадія 3: 4-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-3-[(6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-7-іацетат



Суміш 3-аміно-4-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-7-іацетату (15,0 мг, 0,0384 ммоль), 6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (15,3 мг, 0,0461 ммоль), НАТУ (36,5 мг, 0,0960 ммоль) в ДМФА (0,09 мл) і ДІПЕА (14,9 мг, 0,115 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш фільтрували, концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (спосіб; препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH_4OH), що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвної смоли (11,0 мг, 41 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=704,2$. Спостерігали: 704,2.

Стадія 4: N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

4-[(3S)-3-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-3-[(6-[2,6-дифлуоро-4-(метилсульфоніл)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-7-іацетат (11,0 мг, 0,0156 ммоль) розчиняли в MeOH (0,04 мл) і ТГФ (0,20 мл), потім додавали 1,0 М водний розчин NaOH (0,062 мл, 0,062 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Органічні розчинники і залишки води видаляли під вакуумом, що давало неочищений інтермедіат. Даний інтермедіат розчиняли в ДХМ (0,16 мл), а потім додавали ТФО (0,16 мл, 2,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчин концентрували при зниженому тиску і залишок

розбавляли MeOH, фільтрували і очищали за допомогою препаративної РХ/МС (препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елюювання сумішами MeCN і води, що містять 0,1 % NH₄OH), що давало обидва діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошків. З використанням аналітичної ВЕРХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; швидкість потоку 3 мл/хв.; введений об'єм 2 мкл; градієнт від 2 до 80 % В за 3 хвилини (А = вода з 0,025 % ТФО, В=MeCN)) отримані наступні характеристики діастереомерів:

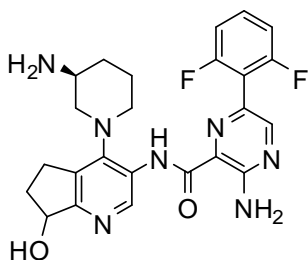
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,542 хв., РХ/МС розрах. для C₂₆H₂₇F₃N₅O₄S (M+H)⁺: m/z=562,2. Спостерігали: 562,2.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,611 хв., РХ/МС розрах. для C₂₆H₂₇F₃N₅O₄S (M+H)⁺: m/z=562,2. Спостерігали: 562,2.

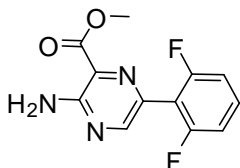
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 62

3-аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)піразин-2-карбоксамід

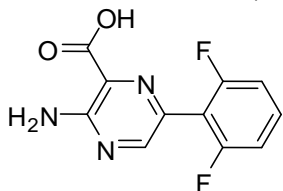


Стадія 1. Метил-3-аміно-6-(2,6-дифлуорофеніл)піразин-2-карбоксилат



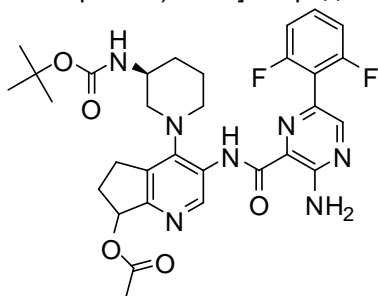
Розчин (2,6-дифлуорофеніл)боронової кислоти (270 мг, 1,7 ммоль), метил-3-аміно-6-бромпіразин-2-карбоксилату (Ark Pharm, 250 мг, 1,1 ммоль), біс(три-трет-бутилфосфін)паладію (82 мг, 0,16 ммоль) і ДІПЕА (370 мкл, 2,1 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) і воді (320 мкл) в посудині звільняли від кисню і декілька разів продували азотом. Посудину герметично закривали і реакційну суміш нагрівали при 100 °С в герметично закритій посудині протягом 14 год. Неочищену реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі і його ретельно промивали EtOAc. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (колонка, що містить 40 г силікагелю, елюювання 0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку (258 мг, вихід 91 %). РХ/МС (ЕСІ) розрах. для C₁₂H₁₀F₂N₃O₂ (M+H)⁺: m/z=266,1; спостерігали: 266,0.

Стадія 2. 3-Аміно-6-(2,6-дифлуорофеніл)піразин-2-карбонова кислота



Розчин метил-3-аміно-6-(2,6-дифлуорофеніл)піразин-2-карбоксилату (258 мг, 0,973 ммоль) і моногідрату гідроксиду літію (200 мг, 4,8 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) і воді (2,0 мл) нагрівали при 60 °С в герметично закритій посудині протягом 2 год. Реакційній суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища і її нейтралізували 1,0 М розчином хлороводню у воді (4,8 мл, 4,8 ммоль) для отримання осаду. Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали EtOAc (5 мл) і сушили під вакуумом, щоб отримати проміжну сполуку (170 мг). Фільтрат розбавляли EtOAc (15 мл) і шари розділяли. Органічний шар промивали H₂O (3 мл) і об'єднані органічні фази екстрагували EtOAc (3 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (3 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, щоб отримати додаткову кількість проміжної сполуки. Неочищений продукт використовували для наступної реакції без додаткового очищення (70 мг). РХ/МС (ЕСІ) розрах. для C₁₁H₈F₂N₃O₂ (M+H)⁺: m/z=252,1; спостерігали: 251,9.

Стадія 3. 3-({[3-Аміно-6-(2,6-дифлуорофеніл)піразин-2-іл]карбоніл}аміно)-4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-7-ілацетат



В заздалегідь перемішаний розчин 3-аміно-6-(2,6-дифлуорофеніл)піразин-2-карбонової
кислоти (18 мг, 0,070 ммоль), НАТУ (32 мг, 0,084 ммоль) і ДІПЕА (36 мкл, 0,21 ммоль) в 1,2-
дихлоретані (0,3 мл) додавали розчин 3-аміно-4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-
1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-7-ілацетату (38 мг, 0,097 ммоль) в 1,2-дихлоретані
(0,5 мл). Отриманий розчин перемішували при температурі навколишнього середовища
протягом 3 год. Неочищену реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок
очищали за допомогою флеш-хроматографії (колонка, що містить 20 г силікагелю, елювання
сумішами 0-10 % MeOH в ДХМ), щоб отримати проміжну сполуку (18 мг, 41 %). РХ/МС (ЕСІ)
розрах. для $C_{31}H_{36}F_2N_7O_5$ (M+H)⁺: m/z=624,3; спостерігали: 624,1.

Стадія 4. 3-Аміно-N-{4-[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-
циклопента[б]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)піразин-2-карбоксамід

Розчин 3-({[3-аміно-6-(2,6-дифлуорофеніл)піразин-2-іл]карбоніл}аміно)-4-((3S)-3-[(трет-
бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-7-ілацетату (18 мг,
0,029 ммоль) і моногідрату гідроксиду літію (11,1 мг, 0,264 ммоль) в MeOH (300 мкл) і воді (300
мкл) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1,5 год. Реакційну
суміш розбавляли EtOAc (20 мл) і нейтралізували 1,0 М розчином хлороводню у воді (260 мкл,
0,26 ммоль). Шари розділяли і органічний шар промивали H₂O (3 мл), а об'єднані водні фази
екстрагували EtOAc (3 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним
розчином хлориду натрію (3 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при
зниженому тиску, щоб отримати інтермедіат (13 мг, 87 %). Неочищений інтермедіат розчиняли в
1,2-дихлоретані (300 мкл) і ТФО (300 мкл, 3,89 ммоль) і отриманий розчин перемішували при
температурі навколишнього середовища протягом 1,5 год. Неочищену реакційну суміш
концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ
(препаративна колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/хв., градієнтне елювання
сумішами MeCN і води, що містять 0,05 % ТФО), щоб отримати тріс(трифлуороацетат) цільової
сполуки у вигляді двох діастереомерів. З використанням аналітичної ВЕРХ (Waters SunFire™
C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; швидкість потоку 3 мл/хв.; введений об'єм 2 мкл; градієнт від 2 до 80 % В
за 3 хвилини (А = вода з 0,025 % ТФО, В=MeCN)) отримані наступні характеристики
діастереомерів:

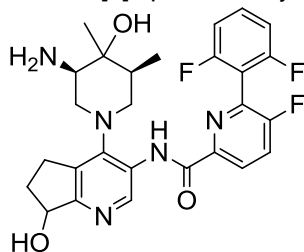
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 0,88 хв., РХ/МС (ЕСІ) розрах. для
 $C_{24}H_{26}F_2N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z=482,2; спостерігали: 482,0.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 0,94 хв., РХ/МС (ЕСІ) розрах. для $C_{24}H_{26}F_2N_7O_2$
(M+H)⁺: m/z=482,2; спостерігали: 482,0.

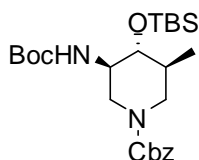
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 63

N-{4-[(3R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-
циклопента[б]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

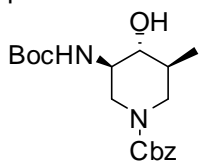


Стадія 1. Бензил-(3R, 4R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(трет-
бутил(диметил)силіл)окси]-5-метилпіперидин-1-карбоксилат



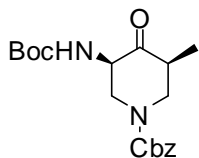
До розчину трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метилпіперидин-3-іл)карбамату (3,2 г, 9,4 ммоль) (чистота 40 %) в ДХМ (25 мл) додавали N-(бензилоксикарбонілокси)сукцинімід (2,6 г, 10 ммоль), а потім триетиламін (1,4 мл, 10 ммоль). Суміш перемішували протягом 16 год. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили над Na₂SO₄. Розчинник упарювали при зниженому тиску і отриманий неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, здійснюючи елюювання 25 % EtOAc в суміші ізомерів гексану, що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,71 г, 38 %). PX/MC розрах. для C₂₅H₄₂N₂O₅SiNa (M+Na)⁺ m/z=501,3; спостерігали 501,0.

Стадія 2. Бензил-(3R, 4R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-карбоксилат



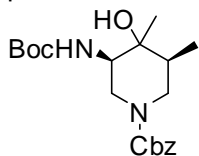
Бензил-(3R, 4R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метил-4-(1,1,2,2-тетраметилпропокси)піперидин-1-карбоксилат (1,88 г, 4,06 ммоль) розчиняли в ТГФ (20 мл) і додавали 1,0 М розчин тетра-н-бутиламонію фториду в ТГФ (4,7 мл, 4,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при кімнатній температурі, а потім розбавляли EtOAc. Суміш двічі промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, здійснюючи елюювання 25-75 % EtOAc в суміші ізомерів гексану, що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,48 г, 82 %). PX/MC розрах. для C₁₉H₂₈N₂NaO₅ (M+Na)⁺ m/z=387,2; спостерігали 387,0.

Стадія 3. Бензил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат



Піридин (0,8 мл, 10 ммоль) і періодат Деса-Мартіна (1,8 г, 4,4 ммоль) додавали при перемішуванні до розчину бензил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-карбоксилату (1,22 г, 3,35 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Додавали розчин, що містить NaHCO₃ і Na₂S₂O₃, і отриману суміш перемішували протягом 30 хв. Потім суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, здійснюючи елюювання 40 % EtOAc в суміші ізомерів гексану, що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвного масла (1,15 г, 95 %). PX/MC розрах. для C₁₉H₂₆N₂NaO₅ (M+Na)⁺ m/z=385,2; спостерігали 385,0.

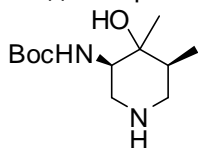
Стадія 4. Бензил-(3R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-карбоксилат



До розчину бензил-(3R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (1,61 г, 4,44 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -78 °C додавали розчин броміду метилмагнію в етері (3,0 М, 4,4 мл, 13 ммоль). Реакцію потім гасили додаванням водного розчину NH₄Cl і отриману суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, здійснюючи елюювання 20-80 % EtOAc в суміші ізомерів гексану, що давало суміш двох діастереомерів проміжної сполуки у вигляді безбарвного масла (0,95 г, 56 %). PX/MC розрах. для C₂₀H₃₀N₂NaO₅ (M+Na)⁺ m/z=401,2; спостерігали 401,0. Також було виділено 40 %

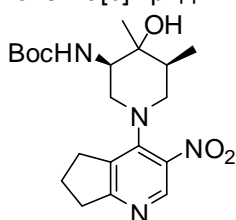
вихідної речовини, що не прореагувала.

Стадія 5. трет-Бутил-[(3R, 5S)-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-3-іл]карбамат



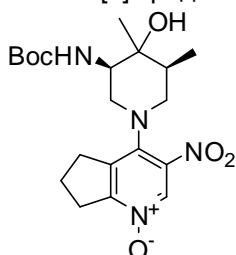
Бензил-(3R, 4R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-карбоксилат (414 мг, 1,09 ммоль) в посудині розчиняли в MeOH (10 мл) і додавали паладій (10 %) на вугіллі (100 мг). Посудину закривали мембраною і під'єднували до кулі, заповненої воднем. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин фільтрували для видалення паладію на вугіллі і розчинник упарювали при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвного масла (245 мг, 92 %), яку використовували для наступної стадії реакції без додаткового очищення. РХ/МС розрах. для $C_{12}H_{25}N_2O_3$ (M+H)⁺ m/z=245,2; спостерігали 245,1.

Стадія 6. трет-Бутил-[(3R, 5S)-4-гідрокси-4,5-диметил-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



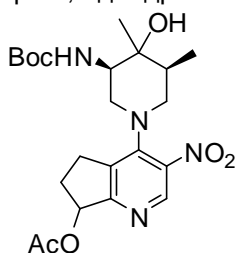
Суміш 4-хлоро-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридину (210 мг, 1,0 ммоль), трет-бутил-[(3R, 5S)-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-3-іл]карбамату (255 мг, 1,04 ммоль) і триетиламіну (296 мкл, 2,12 ммоль) в ізопропіловому спирті (1 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску і отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, здійснюючи елювання 25 % EtOAc в суміші ізомерів гексану, що давало проміжну сполуку у вигляді жовтого масла (318 г, 74 %). РХ/МС розрах. для $C_{20}H_{31}N_4O_5$ (M+H)⁺ m/z=407,2; спостерігали 407,2.

Стадія 7. трет-Бутил-[(3R, 5S)-4-гідрокси-4,5-диметил-1-(3-нітро-1-оксидо-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



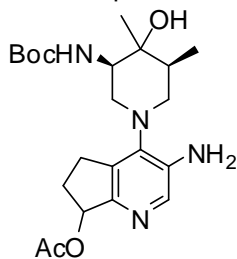
До суміші трет-бутил-[(3R, 5S)-4-гідрокси-4,5-диметил-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (312 мг, 0,768 ммоль) в ДХМ (3,2 мл) додавали mCPBA (260 мг, 1,5 ммоль). Через 2 год. РХ/МС показала, що прореагувало лише 30 % вихідної речовини. mCPBA додавали ще декілька разів (до загальної кількості приблизно 10 екв.), доки РХ/МС не показала повне витрачання вихідної речовини (через приблизно 7 год.). Потім до суміші додавали насичений розчин NaHCO₃ і отриману суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили і потім концентрували досуха при зниженому тиску. Неочищену проміжну сполуку використовували для наступної стадії реакції без додаткового очищення. РХ/МС розрах. для $C_{20}H_{31}N_4O_6$ (M+H)⁺ m/z=423,2; спостерігали 423,2.

Стадія 8. 4-[(3R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-іл]-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



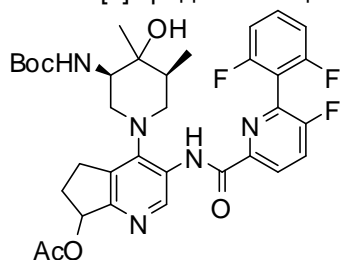
Суміш трет-бутил-[(3R, 5S)-4-гідрокси-4,5-диметил-1-(3-нітро-1-оксидо-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (390 мг, 0,92 ммоль) і As_2O (2 мл) перемішували при 90 °C протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, а потім концентрували при зниженому тиску. Суміш нейтралізували водним розчином NaHCO_3 і потім екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні екстракти сушили і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, здійснюючи елювання 20-80 % EtOAc в суміші ізомерів гексану, що давало необхідний продукт у вигляді жовтого масла (196 мг, 55 % за 2 стадії). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ $m/z=465,2$; спостерігали 465,1.

Стадія 9. 3-Аміно-4-[(3R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



4-[(3R, 5S)-3-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-іл]-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат (198 мг, 0,426 ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (2,8 мл) і до розчину додавали порошок заліза (0,36 г, 6,4 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш розбавляли 30 мл EtOAc , фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і отриманий залишок розчиняли в EtOAc і нейтралізували NaHCO_3 . Шари розділяли і водний шар екстрагували додатковою кількістю EtOAc . Об'єднані органічні шари сушили і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (176 мг, 95 %), яку використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ/МС розрах. для $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ $m/z=435,3$; спостерігали 435,1.

Стадія 10. 4-[(3R, 5S)-3-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-іл]-3-[(6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл]аміно)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



3-Аміно-4-[(3R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат (153 мг, 0,352 ммоль), 6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонову кислоту (107 мг, 0,422 ммоль), НАТУ (330 мг, 0,88 ммоль) і ДІПЕА (180 мкл, 1,0 ммоль) розчиняли в ДМФА (4,9 мл) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли MeCN і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка Waters SunFire™ C18, 19 мм x 100 мм, розмір частинок 5 мкм, градієнтне елювання сумішами MeCN /вода, що містять 0,1 % ТФО, при швидкості потоку 30 мл/хв.), що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (118 мг, 50 %). РХ/МС розрах. для $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ $m/z=670,3$; спостерігали 670,3.

Стадія 11. N-{4-[(3R, 5S)-3-Аміно-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід 4-[(3R, 5S)-3-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-іл]-3-[(6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл]аміно)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат (118 мг, 0,176 ммоль) розчиняли в суміші MeOH (1 мл) і ТГФ (1 мл) і додавали 0,5 М водний розчин NaOH (1 мл, 0,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год., а потім концентрували досуха при зниженому тиску. До залишку додавали 4,0 М розчин хлороводню у діоксані (3 мл, 10 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год., а потім упарювали досуха. Отриманий залишок розчиняли в MeCN і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка Waters SunFire™ C18, 19 мм x 100 мм, розмір частинок 5 мкм, градієнтне елювання сумішами MeCN /вода, що містять 0,1 % ТФО, при швидкості потоку 30 мл/хв.), що давало чотири різні

діастереомери біс(трифлуороацетату) цільової сполуки у вигляді білих твердих речовин.

Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,402 хв., РХ/МС розрах. для $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$ $(M+H)^+ m/z=528,2$; спостерігали 528,2. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м.ч., 10,49 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,36 (дд, $J=8,7, 4,0$ Гц, 1H), 8,21 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,14 (с, 3H), 7,71 – 7,61 (м, 1H), 7,31 (т, $J=8,3$ Гц, 2H), 5,16 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,55 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 3,33 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,25 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,14 (дкв, $J=12,0, 4,2$ і $3,4$ Гц, 1H), 3,05 (с, 1H), 2,97 – 2,80 (м, 2H), 1,97 – 1,83 (м, 1H), 1,73 (дт, $J=11,4$ і $6,6$ Гц, 1H), 0,98 (с, 3H), 0,63 (д, $J=6,8$ Гц 3H).

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,445 хв., РХ/МС розрах. для $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$ $(M+H)^+ m/z=528,2$; спостерігали 528,2.

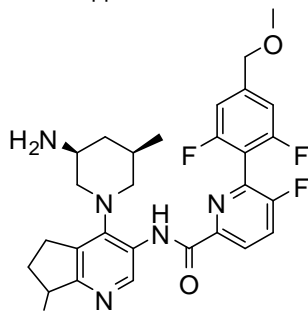
Діастереомер 3. Третій пік. Час утримування 1,587 хв., РХ/МС розрах. для $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$ $(M+H)^+ m/z=528,2$; спостерігали 528,2. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м.ч., 10,48 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,37 (дд, $J=8,6$ і $3,9$ Гц, 1H), 8,22 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,03 (с, 2H), 7,67 (п, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=8,2$ Гц, 2H), 5,13 – 5,05 (м, 1H), 3,41 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 3,24 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,13 – 3,02 (м, 1H), 3,03 – 2,81 (м, 2H), 2,46 – 2,38 (м, 1H), 1,91 (дкв, $J=13,2, 7,1$ Гц, 1H), 1,80 – 1,66 (м, 1H), 0,97 (с, 3H), 0,67 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

Діастереомер 4. Четвертий пік. Час утримування 1,658 хв. РХ/МС розрах. для $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$ $(M+H)^+ m/z=528,2$; спостерігали 528,2.

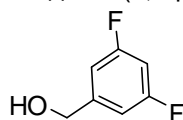
Діастереомери відповідають (3R, 4R, 5R, 7R), (3R, 4S, 5R, 7R), (3R, 4R, 5R, 7S) і (3R, 4S, 5R, 7S) діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 64

N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

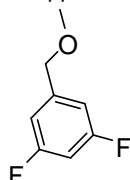


Стадія 1. (3,5-Дифлуорофеніл)метанол



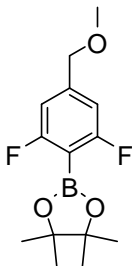
До розчину 3,5-дифлуоробензальдегіду (2,00 г, 14,1 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0-5 °C порціями додавали $NaBH_4$ (1,06 г, 28,1 ммоль). Суміш перемішували при 0-5 °C протягом 1 год., гасили насиченим водним розчином хлориду натрію, а потім екстрагували EtOAc (2 рази). Об'єднані органічні фази промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвного масла). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч., 6,88 (м, 2H), 6,70 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 1,88 (ш.с., 1H).

Стадія 2. 1,3-Дифлуоро-5-(метоксиметил)бензен



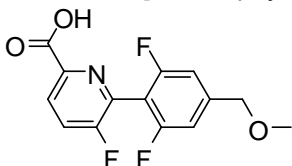
До розчину (3,5-дифлуорофеніл)метанолу (1,98 г, 13,7 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °C порціями додавали гідрид натрію (1,0 г, 25 ммоль). Суміш перемішували при 0-5 °C протягом 1 год., а потім додавали метилйодид (4,3 мл, 69 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш гасили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти концентрували і отриманий залишок пропускали через колонку, що містить 40 г силікагелю, здійснюючи елювання 0-40 % EtOAc в суміші ізомерів гексану, що давало безбарвне масло (2,1 г, 97 %). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч., 6,86 (м, 2H), 6,71 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,38 (с, 3H).

Стадія 3. 2-[2,6-Дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан



До розчину 1,3-дифлуоро-5-(метоксиметил)бензену (0,970 г, 6,13 ммоль) в ТГФ (24 мл) при -78 °С повільно за допомогою краплинної лійки додавали n-BuLi в гексані (суміш ізомерів) (1,6 М, 9,58 мл, 15,3 ммоль). Після додавання суміш витримували при -78 °С протягом 1 год. Потім однією порцією додавали 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (3,75 мл, 18,4 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітисся до кімнатної температури і перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш гасили водним розчином NaHCO₃ і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ, м.ч., 6,82 (м, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 1,37 (с, 12H).

Стадія 4. 6-[2,6-Дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонова кислота



Суміш 2-[2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (0,364 г, 1,28 ммоль), метил-6-бром-5-флуоропіридин-2-карбоксилату (0,300 г, 1,28 ммоль) і ДІПЕА (0,67 мл, 3,8 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл) і воді (0,30 мл) продували азотом. До суміші додавали біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (65,5 мг, 0,128 ммоль). Потім отриману реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 40 хв. Суміш фільтрували через шар діатомової землі і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елювання 0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало метил-6-[2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксилат у вигляді білого порошку.

Метил-6-[2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксилат обробляли ТФО (2 мл), MeOH (2 мл) і 1,0 М водним розчином NaOH (2 мл, 2 ммоль) при кімнатній температурі протягом 1 год. Леткі розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок нейтралізували до рН приблизно 5-6 за допомогою 1 н. HCl. Тверді речовини, що випали в осад, збирали за допомогою фільтрування, промивали водою і сушили, що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (374 мг, 98,2 %). РХ/МС розрах. для C₁₄H₁₁F₃NO₃ (M+H)⁺ m/z=298,1; спостерігали 298,0.

Стадія 5. N-{4-[(3S, 5R)-3-Аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

Суміш 3-аміно-4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (256 мг, 0,633 ммоль), 6-[2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (188 мг, 0,633 ммоль), НАТУ (481 мг, 1,26 ммоль) в ДМФА (1 мл) і ДІПЕА (0,330 мл, 1,90 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш гасили водою, а потім екстрагували EtOAc (двічі). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash®, здійснюючи елювання EtOAc/суміш ізомерів гексану (50-100 %), щоб отримати інтермедіат, 4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-3-[(6-[2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-7-ілацетат.

До проміжного аміду додавали ТГФ (6 мл), MeOH (6 мл) і 1,0 М водний розчин NaOH (6,32 мл, 6,32 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Леткі розчинники видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок екстрагували EtOAc (двічі).

Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4 , а потім концентрували досуха, що давало другий інтермедіат, трет-бутил-((3S, 5R)-1-({3-[[6-[2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл}аміно)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)-5-метилпіперидин-3-іл)карбамат.

Проміжний спирт обробляли ТФО (6 мл) і ДХМ (6 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою РХ/МС (колонка Waters SunFire™ C18, 19 мм x 100 мм, розмір частинок 5 мкм, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH_4OH , при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати два діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошків.

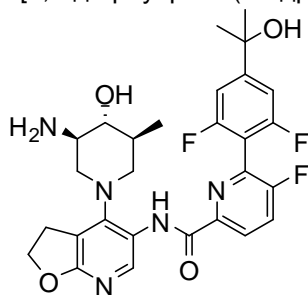
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,48 хв., РХ/МС розрах. для $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+m/z=542,2$; спостерігали 542,1. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ , м.ч., 10,72 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,31 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,26 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 5,23 (м, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,99 (м, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,71 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,49 (м, 2H), 1,28 (м, 1H), 0,53 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,56 хв., РХ/МС розрах. для $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+m/z=542,2$; спостерігали 542,1. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ , м.ч., 10,71 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,31 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,26 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 5,24 (м, 1H), 4,78 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,97 (м, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,71 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,51 (м, 2H), 1,28 (м, 1H), 0,52 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

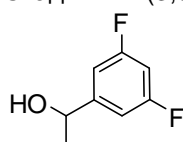
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 65

N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

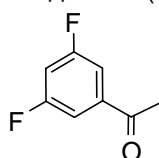


Стадія 1. 1-(3,5-Дифлуорофеніл)етанол



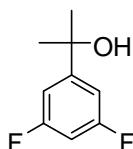
До розчину 3,5-дифлуоробензальдегіду (3,00 г, 21,1 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0-5 °С по краплинах додавали бромід метилмагнію в ТГФ (3,0 М; 8,44 мл, 25,3 ммоль). Суміш перемішували при 0-5 °С протягом 1 год., гасили насиченим водним розчином хлориду натрію, а потім екстрагували EtOAc (2 рази). Об'єднані органічні фази промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвного масла (3,02 г, 90,4 %). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м.ч., 6,89 (м, 2H), 6,69 (м, 1H), 4,88 (кв, $J=6,3$ Гц, 1H), 1,47 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

Стадія 2. 1-(3,5-Дифлуорофеніл)етанон



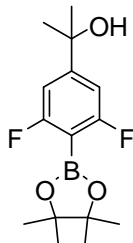
Періодат Деса-Мартіна (9,66 г, 22,8 ммоль) порціями додавали до розчину 1-(3,5-дифлуорофеніл)етанолу (3,00 г, 19,0 ммоль) в ДХМ (40 мл), охолоджену на льодяній бані. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash®, здійснюючи елюювання EtOAc/суміш ізомерів гексану (0-40 %). Після очищення отримано 2,06 г (69,6 %) проміжної сполуки у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м.ч., 7,45 (м, 2H), 7,01 (м, 1H), 2,59 (с, 3H).

Стадія 3. 2-(3,5-Дифлуорофеніл)пропан-2-ол



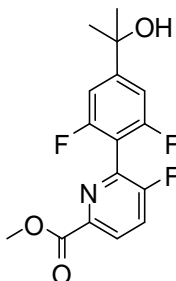
До розчину 1-(3,5-дифлуорофеніл)етанону (2,00 г, 12,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0-5 °С по краплинах додавали бромід метилмагнію в ТГФ (3,0 М; 5,12 мл, 15,4 ммоль). Суміш перемішували при 0-5 °С протягом 1 год., потім гасили насиченим водним розчином хлориду натрію, екстрагували EtOAc (2 рази). Об'єднані органічні фази промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвного масла (2,12 г, 96,1 %).

Стадія 4. 2-[3,5-Дифлуоро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]пропан-2-ол



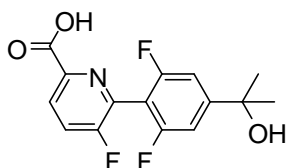
До розчину 2-(3,5-дифлуорофеніл)пропан-2-олу (2,00 г, 11,6 ммоль) в ТГФ (46 мл) при -78 °С повільно за допомогою краплинної лійки додавали n-BuLi в гексані (суміш ізомерів) (1,6 М, 18,2 мл, 29,0 ммоль). Після додавання суміш витримували при -78 °С протягом 1 год. Потім однією порцією додавали 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (7,11 мл, 34,8 ммоль). Суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 1 год., потім реакцію гасили водою і розчин екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвного масла. РХ/МС розрах. для C₁₅H₂₁BF₂O₃Na (M+Na)⁺ m/z=321,2; спостерігали: 321,0.

Стадія 5. Метил-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксилат



До продукції азотом суміші 2-[3,5-дифлуоро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]пропан-2-олу (1,53 г, 5,13 ммоль), метил-6-бром-5-флуоропіридин-2-карбоксилату (1,20 г, 5,13 ммоль) і ДІПЕА (2,7 мл, 15 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) і воді (1,2 мл) додавали біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (262 мг, 0,513 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 40 хв., потім охолоджували і фільтрували через шар діатомової землі. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало метил-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксилат у вигляді білого порошку, який використовували без додаткового очищення.

Стадія 6. 6-[2,6-Дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонова кислота



Метил-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксилат, отриманий на Стадії 5, обробляли ТГФ (8 мл), MeOH (8 мл) і 1,0 М водним розчином NaOH (8 мл, 8 ммоль) при кімнатній температурі протягом 1 год. Леткі розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок нейтралізували до рН приблизно 6-7 за допомогою 1 М HCl. Осади

відфільтровували, промивали водою і сушили, що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,332 г, 20,8 %). РХ/МС розрах. для $C_{15}H_{13}F_3NO_3$ (M+H)⁺ m/z=312,1; спостерігали 312,1.

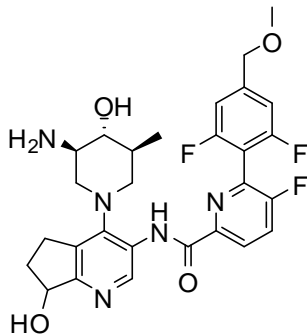
Стадія 7. N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-Аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл]-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

Суміш трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метилпіперидин-3-іл)карбамату (200 мг, 0,418 ммоль), 6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (130 мг, 0,418 ммоль), НАТУ (318 мг, 0,836 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) і ДІПЕА (218 мкл, 1,25 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Після гасіння водою суміш екстрагували EtOAc (двічі). Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash[®], здійснюючи елюювання EtOAc/суміш ізомерів гексану (50-100 %), що давало проміжний амід, трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-{5-[[6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл)аміно]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл]-5-метилпіперидин-3-іл)карбамат.

Проміжний амід, отриманий як описано вище, обробляли 4,0 М HCl в діоксані (8 мл, 30 ммоль) при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою РХ/МС (колонка Waters SunFire[™] C18, 19 мм x 100 мм, розмір частинок 5 мкм, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH_4OH , при швидкості потоку 30 мл/хв.), що давало цільову сполуку у вигляді білого порошку. РХ/МС розрах. для $C_{28}H_{31}F_3N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z=558,2; спостерігали: 558,0. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч., 10,17 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,32 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 7,32 (д, J=9,0 Гц, 2H), 5,27 (ш.с., 1H), 4,49 (м, 3H), 3,05 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 2,66-2,42 (м, 5H), 1,47 (с, 6H), 0,68 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Приклад 66

N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-[2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



Суміш 3-аміно-4-((3R, 4R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метилпіперидин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (324 мг, 0,606 ммоль), 6-[2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (180 мг, 0,606 ммоль) і НАТУ (0,460 г, 1,21 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) і ДІПЕА (0,316 мл, 1,82 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Після гасіння реакції водою суміш екстрагували EtOAc (двічі). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash[®], здійснюючи елюювання EtOAc/суміш ізомерів гексану (50-100 %), що давало проміжний амід, 4-((3R, 4R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метилпіперидин-1-іл)-3-[[6-[2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат.

До проміжного амиду, отриманого як описано вище, додавали ТГФ (5 мл), MeOH (5 мл) і 1,0 М водний розчин NaOH (5 мл, 5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Леткі органічні розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок екстрагували EtOAc (двічі). Потім об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжний спирт, трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-{3-[[6-[2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл)аміно]-7-гідрокси-6,7-дигідро-

5Н-циклопента[б]піридин-4-іл]-5-метилпіперидин-3-іл)карбамат.

Проміжний спирт, отриманий як описано вище, обробляли 4,0 М НСІ в діоксані (10 мл, 40 ммоль) при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної РХ/МС (колонка Waters SunFire™ C18, 19 мм х 100 мм, розмір частинок 5 мкм, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH₄ОН, при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати два діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошків.

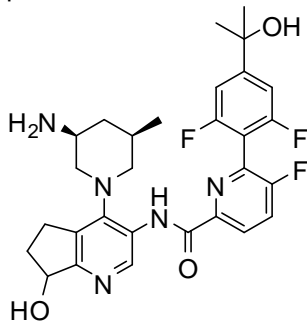
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування: 1,452 хв., РХ/МС розрах. для C₂₈H₃₁F₃N₅O₄ (M+H)⁺ m/z=558,2; спостерігали 558,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч., 10,53 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,35 (м, 1H), 8,19 (м, 1H), 7,20 (д, J=10,2 Гц, 2H), 5,29 (м, 1H), 4,82 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,49 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,04 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,71 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,45 (м, 2H), 0,68 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування: 1,563 хв., РХ/МС розрах. для C₂₈H₃₁F₃N₅O₄ (M+H)⁺ m/z=558,2; спостерігали 558,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч., 10,54 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,35 (м, 1H), 8,19 (м, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,28 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,49 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,04 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 2,26 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,44 (м, 2H), 0,69 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 67

N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл]-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



Суміш 3-аміно-4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-7-ілацетату (299 мг, 0,739 ммоль), 6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (230 мг, 0,739 ммоль) і НАТУ (562 мг, 1,48 ммоль) в ДМФА (0,7 мл) і ДІПЕА (0,386 мл, 2,22 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш гасили водою, а потім екстрагували EtOAc (двічі). Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash®, здійснюючи елюювання EtOAc/суміш ізомерів гексану (50-100 %), що давало проміжний амід, 4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-3-[(6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-7-ілацетат.

Проміжний амід, отриманий як описано вище, обробляли ТФО (6 мл), MeOH (6 мл) і 1,0 М водним розчином NaOH (7,39 мл, 7,39 ммоль) при кімнатній температурі протягом 20 хв. Леткі розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок екстрагували EtOAc (двічі). Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску, що давало проміжний амід, трет-бутил-((3S, 5R)-1-{3-[(6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл)карбоніл)аміно]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-4-іл]-5-метилпіперидин-3-іл)карбамат.

Проміжний спирт, отриманий як описано вище, обробляли ТФО (6 мл) і ДХМ (6 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., концентрували. Залишок очищали за допомогою РХ/МС (колонка Waters SunFire™ C18, 19 мм х 100 мм, розмір частинок 5 мкм, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH₄ОН, при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати два діастереомери у вигляді білих порошків.

Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування: 1,505 хв., РХ/МС розрах. для C₂₉H₃₃F₃N₅O₃ (M+H)⁺ m/z=556,3; спостерігали: 556,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч., 10,77 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 7,41 (д, J=10,2 Гц, 1H), 5,47 (м, 1H), 5,30 (м, 1H), 4,84 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,51 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,30 (м,

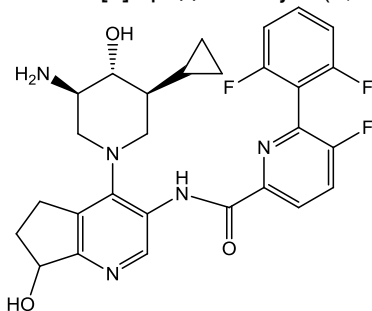
1H), 1,77 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,50 (с, 6H), 1,37 (м, 1H), 0,56 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування: 1,599 хв., РХ/МС розрах. для $C_{29}H_{33}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z=556,3; спостерігали 556,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.ч., 10,79 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,35 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,47 (м, 1H), 5,28 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,46 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,26 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,50 (с, 6H), 1,35 (м, 1H), 0,57 (д, J=6,4 Гц, 3H).

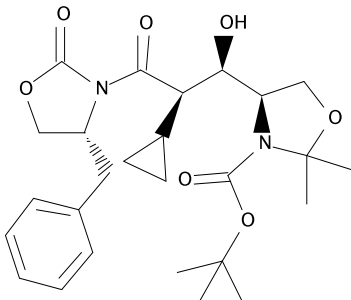
Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

Приклад 68

N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-5-циклопропіл-4-гідроксипіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

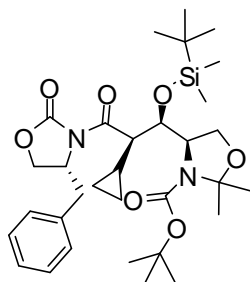


Стадія 1. трет-Бутил-(4R)-4-[(1R, 2R)-3-[(4R)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]-2-циклопропіл-1-гідроксі-3-оксопропіл]-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат



До розчину (4R)-4-бензил-3-(циклопропілацетил)-1,3-оксазолідин-2-ону (2,0 г, 7,7 ммоль) в безводному ДХМ (45 мл) при -40 °С по краплинах додавали 1,0 М розчин тетраклориду титану в ДХМ (9,3 мл) в атмосфері азоту для отримання жовтої суспензії. Через 10 хв. по краплинах додавали ДІПЕА (3,36 мл, 19,3 ммоль), при цьому колір змінювався з жовтого на насичений фіолетовий. Реакційній суміші дозволяли поступово нагрітися до -20 °С, при цьому її перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш знову охолоджували до -40 °С і по краплинах додавали розчин трет-бутил-(4R)-4-форміл-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (1,8 г, 7,85 ммоль) (Aldrich) в безводному ДХМ (5 мл). Реакційній суміші дозволяли поступово нагрітися до 0 °С протягом 1 год., а потім додатково перемішували 1,5 год. при 0 °С. Реакцію гасили додаванням насиченого NH₄Cl (водн.) (15 мл). Після розділення двох утворених шарів органічний шар промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою флеш-хроматографії (120 г силікагелю, елювання 0-60 % EtOAc/суміш ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку (1,9 г, 50 %). РХ/МС (ЕСІ) m/z розрах. для $C_{26}H_{36}N_2O_7Na$: 511,2 [M+Na]⁺, спостерігали 511,1.

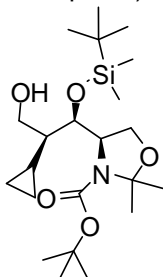
Стадія 2. трет-Бутил-(4R)-4-[(1R, 2R)-3-[(4R)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-циклопропіл-3-оксопропіл]-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат



До розчину трет-бутил-(4R)-4-[(1R, 2R)-3-[(4R)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]-2-

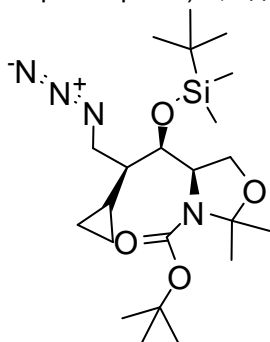
циклопропіл-1-гідроксі-3-оксопропіл}-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (1,80 г, 3,68 ммоль) в безводному ДХМ (10 мл) при -40 °С додавали 2,6-лутидин (0,85 мл, 7,3 ммоль) в атмосфері азоту. Через 10 хв. додавали розчин трет-бутилдиметилсиліл-трифлуорометансульфонату (1,1 мл, 4,9 ммоль) в безводному ДХМ (1 мл). Реакційній суміші дозволяли поступово нагрітися до температури навколишнього середовища, при цьому її перемішували протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розбавляли 1,2-дихлоретаном і охолоджували до 0 °С перед гасінням насиченим розчином NaHCO_3 (водн.). Після розділення двох утворених шарів органічний шар промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою флеш-хроматографії (120 г силікагелю, елюювання 0-30 % EtOAc /суміш ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку (2,1 г, 95 %). PX/MC (ECI) m/z розрах. для $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_7\text{SiNa}$: 625,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, спостерігали 625,1.

Стадія 3. трет-Бутил-(4R)-4-((1R, 2S)-1-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)-2-циклопропіл-3-гідроксипропіл)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат



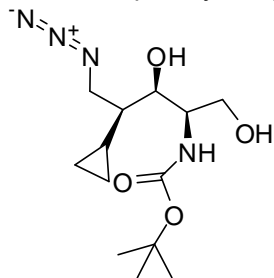
Розчин трет-бутил-(4R)-4-((1R, 2R)-3-[(4R)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]-1-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)-2-циклопропіл-3-оксопропіл)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (3,3 г, 5,5 ммоль) в безводному ТГФ (50 мл) і EtOH (1 мл) охолоджували до -30 °С перед додаванням тетрагідроборату літію (0,24 г, 11 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційній суміші дозволяли поступово нагрітися до температури навколишнього середовища, перемішуючи її протягом 20 год. Неочищену реакційну суміш розбавляли діетиловим етером (36 мл) і охолоджували до 0 °С перед додаванням 1 М розчину NaOH (водн.) (36 мл). Після розділення утворених шарів водний шар екстрагували декілька разів EtOAc і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (120 г силікагелю, елюювання 0-40 % EtOAc /суміш ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку (1,27 г, 54 %). PX/MC (ECI) m/z розрах. для $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{SiNa}$: 452,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, спостерігали 452,0.

Стадія 4. трет-Бутил-(4R)-4-((1R, 2S)-3-азидо-1-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)-2-циклопропілпропіл)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат



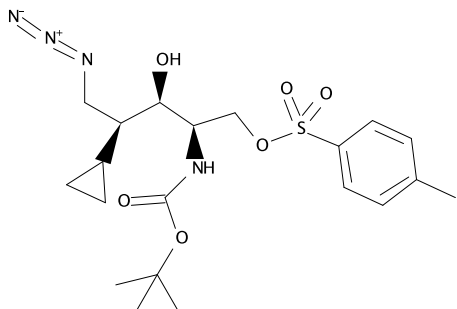
До розчину трет-бутил-(4R)-4-((1R, 2S)-1-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)-2-циклопропіл-3-гідроксипропіл)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (1,3 г, 3,0 ммоль) і трифенілфосфіну (1,6 г, 6,1 ммоль) в безводному ТГФ (20 мл) по краплинах додавали DIAD (1,2 мл, 5,9 ммоль) в атмосфері азоту. Після припинення додавання утворився осад. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв., потім додавали дифенілфосфорилазид (1,3 мл, 6,2 ммоль) в безводному ТГФ (1,0 мл). Після перемішування при температурі навколишнього середовища протягом 3 год. леткі органічні розчинники видаляли при зниженому тиску і неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (120 г силікагелю, елюювання 0-15 % EtOAc /суміш ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку у вигляді світло-жовтого масла (1,18 г, 86 %). PX/MC (ECI) m/z розрах. для $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$: 355,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$, спостерігали: 355,1.

Стадія 5. трет-Бутил-(2R, 3R, 4S)-5-азидо-4-циклопропіл-1,3-дигідроксипентан-2-ілкарбамат



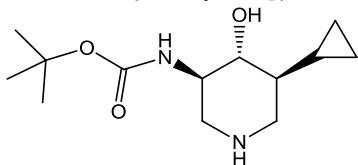
Розчин трет-бутил-(4R)-4-((1R, 2S)-3-азидо-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-циклопропілпропіл)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (1,16 г, 2,55 ммоль) в MeOH (5 мл) охолоджували на льодяній бані, потім додавали ТФО (4,9 г, 64 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 30 хв. Леткі органічні розчинники видаляли при зниженому тиску і залишок азеотропно упарювали з толуеном декілька разів. Залишок потім розчиняли в безводному ДХМ (18 мл) і додавали ДІПЕА (0,99 мл, 7,6 ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (0,84 г, 3,8 ммоль). Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 год. Неочищену реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (40 г силікагелю, елювання сумішами 0-100 % EtOAc/ДХМ), щоб отримати потрібний продукт (0,33 г, 43 %) і трет-бутил-[(1R, 2R, 3S)-4-азидо-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-3-циклопропіл-1-(гідроксиметил)бутил]карбамат (0,50 г, 50 %). PX/MC (ECI) розрах. для $C_{13}H_{25}N_4O_4$ $[M+H]^+$ $m/z=301,2$; спостерігали: 301,2. Для трет-бутил-[(1R, 2R, 3S)-4-азидо-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-3-циклопропіл-1-(гідроксиметил)бутил]карбамату: PX/MC (ECI) розрах. для $C_{19}H_{38}N_4O_4SiNa$ $[M+Na]^+$ $m/z=437,3$; спостерігали 437,0.

Стадія 6. (2R, 3R, 4S)-5-Азидо-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-циклопропіл-3-гідроксипентил-4-метилбензолсульфонат



До розчину трет-бутил-[(1R, 2R, 3S)-4-азидо-3-циклопропіл-2-гідрокси-1-(гідроксиметил)бутил]карбамату (0,435 г, 1,45 ммоль) в безводному піридині (5 мл) додавали 4-диметиламінопіридин (0,055 г, 0,20 ммоль) і п-толуолсульфонілхлорид (0,55 г, 2,8 ммоль). Після перемішування при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. реакційну суміш розбавляли EtOAc (40 мл) і H_2O (3 мл). Шари розділяли, органічний шар промивали H_2O (3×3 мл) і об'єднані водні фази екстрагували EtOAc (3 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (3 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка, що містить 40 г силікагелю, елювання 0-30 % EtOAc/суміш ізомерів гексану), щоб отримати проміжну сполуку (506 мг, 77 %). PX/MC (ECI) розрах. для $C_{15}H_{23}N_4O_4S$ $[M+H+H_2O]^+$ $m/z=355,2$; спостерігали 355,1.

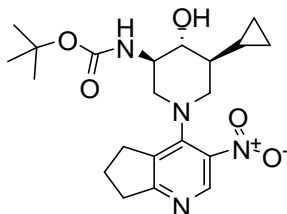
Стадія 7. трет-Бутил-[(3R, 4R, 5S)-5-циклопропіл-4-гідроксипіперидин-3-іл]карбамат



Суміш (2R, 3R, 4S)-5-азидо-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-циклопропіл-3-гідроксипентил-4-метилбензенсульфонату (0,506 г, 1,11 ммоль), ДІПЕА (0,31 мл, 1,8 ммоль) і паладію (10 % в перерахунку на суху речовину) на активованому вугіллі (вологий, тип Degussa E101 NE/W) (0,1 г) в MeOH (5 мл) перемішували в атмосфері водню, що надходить з кулі. Через 3 год.

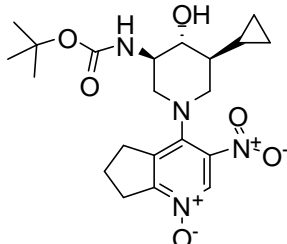
неочищену реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі і тверді речовини ретельно промивали MeOH. Леткі органічні розчинники видаляли при зниженому тиску і залишок сушили під високим вакуумом, щоб отримати проміжну сполуку у вигляді твердої речовини. Неочищений продукт використовували безпосередньо для наступної реакції заміщення без додаткового очищення. PX/MC (ECI) m/z розрах. для $C_{13}H_{25}N_2O_3$ 257,2 $[M+H]^+$, спостерігали 257,2.

Стадія 8. трет-Бутил-[(3R, 4R, 5S)-5-циклопропіл-4-гідрокси-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



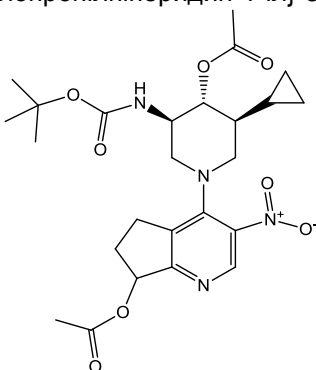
Суміш 4-хлоро-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридину (0,094 г, 0,47 ммоль), трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-5-циклопропіл-4-гідроксипіперидин-3-іл]карбамату (0,13 г, 0,51 ммоль) і триетиламіну (0,26 мл, 1,9 ммоль) в ізопропіловому спирті (2 мл) нагрівали при 90 °C протягом 2 днів. Потрібний продукт частково осаджувався з реакційної суміші, і його збирали за допомогою фільтрування, промивали гексаном (сумішю ізомерів) і сушили при зниженому тиску, щоб отримати чисту проміжну сполуку (0,080 г). Фільтрат концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка, що містить 20 г силікагелю, елювання сумішами 0-15 % MeOH/ДХМ), щоб отримати додаткову кількість проміжної сполуки (0,034 г, всього 0,114 г, 58 %). PX/MC (ECI) m/z розрах. для $C_{21}H_{31}N_4O_5$ 419,2 $[M+H]^+$, спостерігали 419,1.

Стадія 9. трет-Бутил-[(3R, 4R, 5S)-5-циклопропіл-4-гідрокси-1-(3-нітро-1-оксидо-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



Розчин трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-5-циклопропіл-4-гідрокси-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (0,113 г, 0,270 ммоль) в безводному ДХМ (2,5 мл) охолоджували до 0 °C і порціями додавали mCPBA (0,080 г, 0,33 ммоль, 4×0,020 г). Через 15 хв. реакційній суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 2 год. Реакцію гасили додаванням розчину $Na_2S_2O_3$ (0,051 г, 0,32 ммоль) у воді (1 мл), а потім 4 М водного розчину NaOH (1 мл). Шари розділяли і органічну фракцію концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка, що містить 20 г силікагелю, елювання сумішами 0-30 % MeOH/EtOAc), щоб отримати проміжну сполуку (0,050 г, 43 %). PX/MC (ECI) m/z розрах. для $C_{21}H_{31}N_4O_6$ 435,2 $[M+H]^+$, спостерігали 435,0.

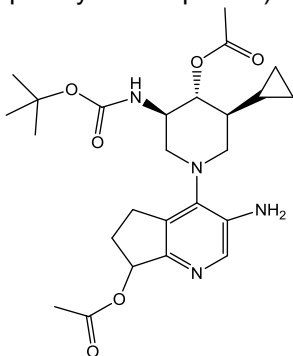
Стадія 10. 4-[(3R, 4R, 5S)-4-(Ацетилокси)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-циклопропілпіперидин-1-іл]-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



Ac₂O (1,30 мл, 13,8 ммоль) додавали до трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-5-циклопропіл-4-гідрокси-1-

(3-нітро-1-оксидо-6,7-дигідро-5Н- цикlopента[b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (0,050 г, 0,12 ммоль) і отриманий розчин нагрівали при 90 °С в герметично закритій посудині протягом 16 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, залишок розчиняли в EtOAc і охолоджували до 0 °С і додавали насичений водний розчин NaHCO₃. Після перемішування протягом 15 хв. шари розділяли і органічну фракцію промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, щоб отримати проміжну сполуку (0,055 г, 92 %), яку використовували без додаткового очищення для наступної реакції. PX/MC (ECI) m/z розрах. для C₂₅H₃₅N₄O₈ 519,2 [M+H]⁺, спостерігали 519,1.

Стадія 11. (3R, 4R, 5S)-1-[7-(Ацетилоксі)-3-аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл]-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-циклопропілпіперидин-4-ілацетат



Розчин 4-[(3R, 4R, 5S)-4-(ацетилоксі)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-циклопропілпіперидин-1-іл]-3-нітро-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (0,055 г, 0,11 ммоль) в MeOH (5,0 мл) і EtOAc (1,0 мл) звільняли від кисню і продували азотом перед додаванням паладію (10 % в перерахунку на суху речовину) на активованому вугіллі (вологий, типу Degussa E101 NE/W) (0,025 г). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню, що надходить з кулі, протягом 2 год. Неочищену реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі і тверді речовини ретельно промивали EtOAc і MeOH. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, щоб отримати проміжну сполуку (0,052 г, 100 %). PX/MC (ECI) m/z розрах. для C₂₅H₃₇N₄O₆ 489,3 [M+H]⁺, спостерігали 489,0.

Стадія 12. N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-Аміно-5-циклопропіл-4-гідроксипіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

До суміші 6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (0,028 г, 0,11 ммоль), НАТУ (0,056 г, 0,15 ммоль) і ДІПЕА (0,051 мл, 0,29 ммоль) в 1,2-дихлоретані (0,4 мл) додавали розчин (3R, 4R, 5S)-1-[7-(ацетилоксі)-3-аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[b]піридин-4-іл]-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-циклопропілпіперидин-4-ілацетату (0,050 г, 0,10 ммоль) в 1,2-дихлоретані (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 45 °С протягом 1 год., а потім при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (40 мл) і H₂O (3 мл). Шари розділяли і органічний шар промивали H₂O (3×3 мл). Об'єднані органічні фази екстрагували EtOAc (3 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (3 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в ТГФ (1,3 мл) і MeOH (0,4 мл), до цього розчину додавали 1 М водний розчин NaOH (1 мл) і отриману суміш перемішували 2,5 год. при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (40 мл) і нейтралізували додаванням 1 М розчину HCl до встановлення рН ~7. Шари розділяли, органічний шар промивали H₂O (3×3 мл) і об'єднані водні фази екстрагували EtOAc (3 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (3 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в 4 М HCl в 1,4-діоксані (2 мл) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв. Леткі органічні розчинники видаляли при зниженому тиску і залишок перерозчиняли в MeOH (5 мл) і нейтралізували, додаючи насичений розчин NH₄OH. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з мас-детектором (колонка Waters SunFire™ C18, 19 мм x 100 мм, розмір частинок 5 мкм, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH₄OH, при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати два діастереомери цільової сполуки, що відрізняються розташуванням 7-гідроксигрупи, у вигляді двох піків.

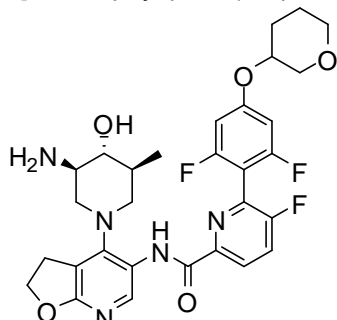
Діастереомер 1. Перший пік (12,4 мг). Час утримування 1,09 хв., PX/MC (ECI) m/z розрах. для C₂₈H₂₉F₃N₅O₃ 540,2 [M+H]⁺ спостерігали 540,0.

Діастереомер 2. Другий пік (10,4 мг). Час утримування 1,16 хв., PX/MC (ECI) m/z розрах. для C₂₈H₂₉F₃N₅O₃ 540,2 [M+H]⁺ спостерігали 540,0.

Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки.

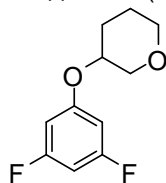
Приклад 69

N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2H-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



5

Стадія 1. 3-(3,5-Дифлуорофенокси)тетрагідро-2H-піран

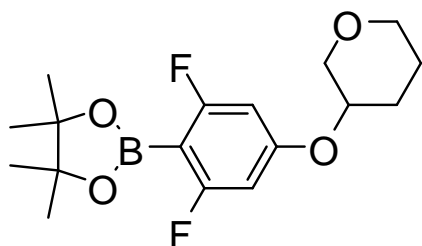


Розчин 3,5-дифлуорофенолу (1,15 г, 8,81 ммоль), тетрагідро-2H-піран-3-олу (0,900 г, 8,81 ммоль), трифенілфосфіну (2,31 г, 8,81 ммоль) і DIAD (1,74 мл, 8,81 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемішували протягом ночі. Потім розчин концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash[®], здійснюючи елюювання EtOAc/суміш ізомерів гексану (0-30 %). Після очищення отримано 1,43 г (75,8 %) проміжної сполуки у вигляді безбарвного масла.

10

Стадія 2. 3-[3,5-Дифлуоро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]тетрагідро-2H-піран

15

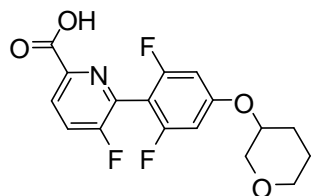


До суміші 3-(3,5-дифлуорофенокси)тетрагідро-2H-пірану (1,42 г, 6,63 ммоль) в ТГФ (26 мл) при -78 °С повільно за допомогою краплинної лійки додавали n-BuLi в гексані (суміш ізомерів) (1,6 М, 10,4 мл, 16,6 ммоль). Після припинення додавання суміш витримували при -78 °С протягом 1 год. Потім однією порцією додавали 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (4,06 мл, 19,9 ммоль). Суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 1 год. Суміш гасили розчином NaHCO₃ і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску, що давало проміжну сполуку у вигляді безбарвного масла. РХ/МС розрах. для C₁₇H₂₄BF₂O₄ (M+H)⁺ m/z=341,2; спостерігали: 341,1.

20

25

Стадія 3. 6-[2,6-Дифлуоро-4-(тетрагідро-2H-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонова кислота



30

Суміш 3-[3,5-дифлуоро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]тетрагідро-2H-пірану (0,436 г, 1,28 ммоль), метил-6-бром-5-флуоропіридин-2-карбоксилату (0,300 г, 1,28 ммоль) і ДІПЕА (0,67 мл, 3,8 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл) і воді (0,3 мл) продували азотом, а потім додавали біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (65,5 мг, 0,128 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали і нагрівали при 120 °С протягом 40 хв., потім охолоджували і фільтрували

через шар діатомової землі. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало метил-6-[2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2H-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксилат.

Метил-6-[2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2H-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксилат обробляли ТГФ (2 мл), MeOH (2 мл) і 1,0 М водним розчином NaOH (2 мл, 2 ммоль) при кімнатній температурі протягом 1 год. Видаляли леткі органічні розчинники і залишок нейтралізували до pH 5-6 за допомогою 1 М HCl. Випавшу тверду речовину відфільтровували, промивали водою і сушили, що давало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини. PX/МС розрах. для $C_{17}H_{15}F_3NO_4$ (M+H)⁺ m/z=354,1; спостерігали: 353,9.

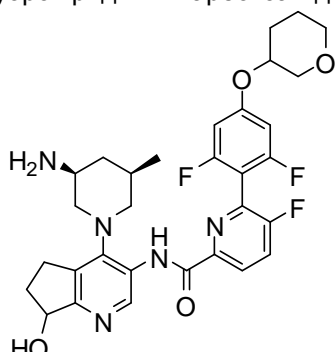
Стадія 4. N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-Аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл]-6-[2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2H-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

Суміш трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метилпіперидин-3-іл)карбамату (20 мг, 0,042 ммоль), 6-[2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2H-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (18 мг, 0,050 ммоль) і HATU (32 г, 0,084 ммоль) в ДМФА (0,10 мл) і ДІПЕА (22 мкл, 0,13 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакцію гасили водою і суміш екстрагували EtOAc (двічі). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash[®], здійснюючи елюювання EtOAc/суміш ізомерів гексану (50-100 %), що давало проміжний амід, трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-{5-[[6-[2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2H-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл]аміно]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл]-5-метилпіперидин-3-іл)карбамат.

Проміжний амід, отриманий як описано вище, обробляли 4,0 М HCl в діоксані (1 мл, 4 ммоль) при кімнатній температурі протягом ночі. Потім розчин концентрували і залишок очищали за допомогою препаративної PX/МС (колонка Waters SunFire[™] C18, 19 мм x 100 мм, розмір частинок 5 мкм, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH₄OH, при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати суміш діастереомерів цільової сполуки ((S) і (R) конфігурація тетрагідропірану) у вигляді білого порошку. PX/МС розрах. для $C_{30}H_{33}F_3N_5O_5$ (M+H)⁺ m/z=600,2; спостерігали: 600,2. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч., 10,15 (с, 1H), 8,70 (м, 1H), 8,24 (дд, J=8,7 і 4,2 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=8,7 і 8,7 Гц, 1H), 6,87 (д, J=10,2 Гц, 2H), 4,46 (м, 4H), 3,78 (м, 1H), 3,52 (м, 3H), 3,31 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,52 (м, 2H), 1,99 (м, 1H), 1,72 (м, 2H), 1,43 (м, 3H), 0,65 (2 д, 3H).

Приклад 70

N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-[2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2H-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



Суміш 3-аміно-4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (30 мг, 0,074 ммоль), 6-[2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2H-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (26 мг, 0,074 ммоль) і HATU (56 мг, 0,15 ммоль) в ДМФА (0,3 мл) і ДІПЕА (39 мкл, 0,22 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш гасили водою і отриману суміш екстрагували EtOAc (двічі). Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash[®], здійснюючи елюювання EtOAc/суміш ізомерів гексану (50-100 %), щоб отримати проміжний амід, 4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метилпіперидин-1-іл]-3-[[6-[2,6-дифлуоро-4-

(тетрагідро-2Н-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл}карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-7-ілацетат.

Проміжний амід обробляли ТГФ (0,7 мл), MeOH (0,7 мл) і 1,0 М водним розчином NaOH (0,74 мл, 0,74 ммоль) при кімнатній температурі протягом 20 хв. Видаляли леткі органічні розчинники. Залишок екстрагували EtOAc (двічі). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na₂SO₄ і концентрували, що давало проміжний спирт, трет-бутил-((3S, 5R)-1-{3-[(6-[2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2Н-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл}карбоніл)аміно]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-4-іл}-5-метилпіперидин-3-іл)карбамат.

Проміжний спирт, отриманий вище, обробляли 4,0 М HCl в діоксані (1 мл, 5 ммоль) при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували при зниженому тиску і отриманий залишок очищали за допомогою PX/MC (колонка Waters SunFire™ C18, 19 мм x 100 мм, розмір частинок 5 мкм, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH₄OH, при швидкості потоку 30 мл/хв.), що давало два окремих діастереомери цільової сполуки у вигляді білих порошоків.

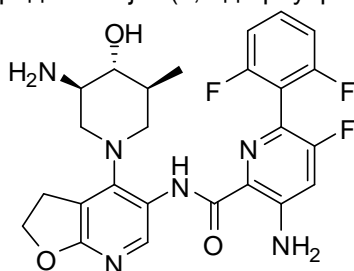
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,204 хв., PX/MC розрах. для C₃₁H₃₅F₃N₅O₄ (M+H)⁺m/z=598,3; спостерігали: 598,0.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,283 хв., PX/MC розрах. для C₃₁H₃₅F₃N₅O₄ (M+H)⁺m/z=598,3; спостерігали: 598,0.

Діастереомери орієнтовно відносять до окремих 7R і 7S діастереомерів цільової сполуки, при цьому кожен є сумішшю діастереомерів, що мають R і S конфігурацію тетрагідропіранового кільця.

Приклад 71

3-аміно-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-б]піридин-5-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

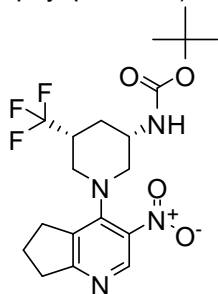
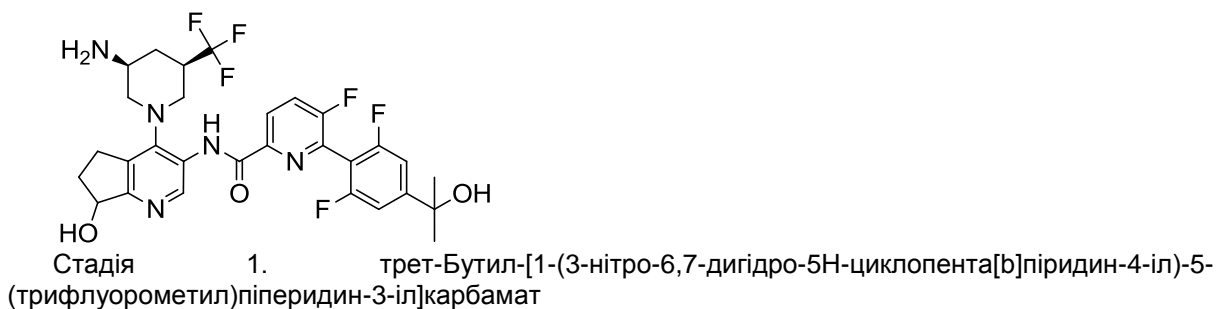


Суміш трет-бутил-((3R, 4R, 5S)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-б]піридин-4-іл)-4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)-5-метилпіперидин-3-іл)карбамату (62 мг, 0,13 ммоль), 3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (48 мг, 0,13 ммоль) і НАТУ (99 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (0,20 мл, 2,6 ммоль) і ДІПЕА (68 мкл, 0,39 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакцію гасили водою і суміш екстрагували EtOAc (двічі). Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash®, здійснюючи елюювання EtOAc/суміш ізомерів гексану (50-100 %), щоб отримати проміжний амід, трет-бутил-[2-[(4-[(3R, 4R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(трет-бутил(диметил)силіл]окси)-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-б]піридин-5-іл)аміно}карбоніл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-3-іл]карбамат.

Проміжний амід, отриманий як описано вище, обробляли 4,0 М HCl в діоксані (2 мл, 8 ммоль) при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою препаративної PX/MC (колонка Waters SunFire™ C18, 19 мм x 100 мм, розмір частинок 5 мкм, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH₄OH, при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати потрібний продукт у вигляді білого порошку. PX/MC розрах. для C₂₅H₂₆F₃N₆O₃ (M+H)⁺ m/z=515,2; спостерігали: 515,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч., 9,98 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,39 (ш.с., 2H), 7,20 (с, 2H), 7,18 (м, 2H), 4,46 (м, 2H), 4,41 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,52 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 1,47 (м, 2H), 1,35 (м, 1H), 0,68 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Приклад 72

N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-іл]-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



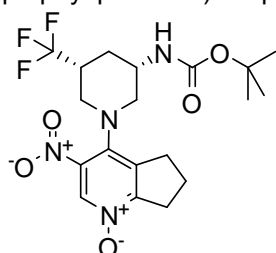
- 5 Суміш 4-хлоро-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридину (0,34 г, 1,7 ммоль), цис-трет-бутил-[5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамату (0,50 г, 1,9 ммоль) в ізопропіловому спирті (1,0 г) і ДІПЕА (1,0 мл, 5,7 ммоль) перемішували при 110 °С протягом 2 год. Розчину давали охолонути до кімнатної температури, а потім суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash® (колонка 40 г, елюювання 0-70 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді блідо-жовтого порошку (0,37 г, 50 %). РХ/МС розрах. для $C_{19}H_{26}F_3N_4O_4$ (M+H)⁺ m/z=431,2; спостерігали: 431,0. Речовину хроматографували з використанням хіральної ВЕРХ (колонка Phenomenex Lux® Cellulose 4, 21,2×250 мм, розмір частинок 5 мкм; Рухома фаза: 7 % EtOH в суміші ізомерів гексану; Швидкість потоку: 18 мл/хв., ізократичні умови; Навантаження колонки: 10 мг/введення; Час хроматографування: 24 хвилини), що давало два окремих енантіомери проміжної сполуки.

Енантіомер 1. Перший пік. Час утримування 16,2 хв.

Енантіомер 2. Другий пік. Час утримування 19,1 хв.

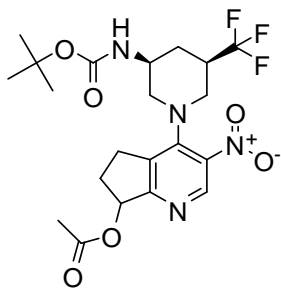
- 20 Енантіомер 1 орієнтовно відносять до трет-бутил-[(3R, 5S)-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамату, а енантіомер 2 попередньо відносять до трет-бутил-[(3S, 5R)-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамату.

Стадія 2. трет-Бутил-[(3S, 5R)-1-(3-нітро-1-оксидо-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамат



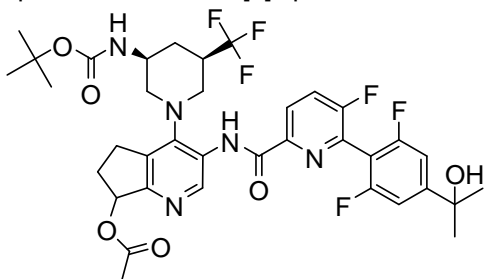
- 25 mCPBA (0,16 г, 0,93 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-[(3S, 5R)-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамату (0,16 г, 0,37 ммоль) (другий пік, чиста речовина, отримана за допомогою хіральної ВЕРХ на попередній стадії) в ДХМ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш обробляли водним розчином $Na_2S_2O_3$, потім 1 М NaOH і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи обладнання CombiFlash® (колонка 20 г), здійснюючи елюювання 0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану, а потім MeOH/EtOAc (0-30 %), що давало 0,10 г (60 %) проміжної сполуки у вигляді червонуватої твердої речовини. Також було виділено 0,033 г вихідної речовини, що не прореагувала. РХ/МС розрах. для $C_{19}H_{26}F_3N_4O_5$ (M+H)⁺ m/z=447,2; спостерігали: 446,9.

Стадія 3. 4-[(3S, 5R)-3-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



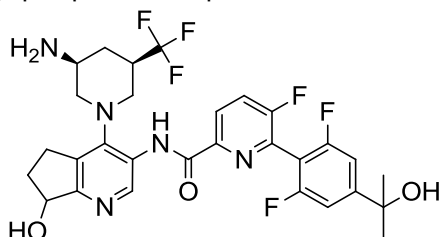
Суміш трет-бутил-[(3S, 5R)-1-(3-нітро-1-оксидо-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамату (0,100 г, 0,224 ммоль) в As_2O (1,5 мл, 16 ммоль) перемішували при 90 °C протягом 1 год. Розчину давали охолонути до кімнатної температури, потім концентрували при зниженому тиску при 60 °C. Залишок розбавляли EtOAc (5 мл), швидко промивали 1 н. розчином NaOH. Водну фазу двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази конденсували і пропускали через колонку, що містить 20 г силікагелю, здійснюючи елюювання 0-50 % EtOAc в суміші ізомерів гексану, що давало проміжну сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (0,085 г, 78 %). PX/MC розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z=489,2; спостерігали: 489,0.

Стадія 4. 4-[(3S, 5R)-3-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-3-[[6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетат



Суміш 3-аміно-4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (0,010 г, 0,022 ммоль), 6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (0,0082 г, 0,026 ммоль), НАТУ (0,022 г, 0,057 ммоль) в ДМФА (0,06 мл) і ДІПЕА (0,011 мл, 0,065 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш гасили 1 н. розчином NaOH і екстрагували EtOAc. Органічні екстракти об'єднували, сушили над Na_2SO_4 і концентрували, що давало проміжну сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. PX/MC розрах. для $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z=752,3; спостерігали: 752,0.

Стадія 5. N-{4-[(3S, 5R)-3-Аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



Суміш 4-[(3S, 5R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-3-[[6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-іл]карбоніл)аміно]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-7-ілацетату (0,015 г, 0,020 ммоль) в MeOH (0,8 мл), ТГФ (0,8 мл) і 1,0 М водного розчину NaOH (0,8 мл, 0,8 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. Потім розчин концентрували при зниженому тиску і отриману водну фазу екстрагували EtOAc. Органічний екстракт концентрували досуха при зниженому тиску. Залишок обробляли 4,0 М HCl в діоксані (0,20 мл, 0,80 ммоль) протягом 20 хв. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 4,5 мл MeOH, нейтралізували розчином NH_4OH і очищали за допомогою препаративної PX/MC (колонка Waters SunFire™ C18, 19 мм x 100 мм, розмір частинок 5 мкм, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH_4OH , при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати два окремих діастереомери

цільової сполуки у вигляді білих порошоків.

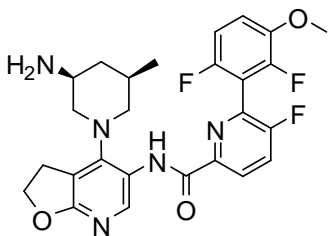
Діастереомер 1. Перший пік. Час утримування 1,24 хв., PX/MC розрах. для $C_{29}H_{30}F_6N_5O_3$ $(M+H)^+$ $m/z=610,2$; спостерігали: 610,0.

Діастереомер 2. Другий пік. Час утримування 1,32 хв., PX/MC розрах. для $C_{29}H_{30}F_6N_5O_3$ $(M+H)^+$ $m/z=610,2$; спостерігали: 610,0.

Діастереомери відповідають 7R і 7S діастереомерам цільової сполуки, N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-(7R)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду і N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-(7S)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду. Альтернативні енантіомери, N-{4-[(3R, 5S)-3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-(7R)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід і N-{4-[(3R, 5S)-3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-(7S)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксамід, отримані аналогічним способом, виходячи з трет-бутил-[(3R, 5S)-1-(3-нітро-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-4-іл)-5-(трифлуорометил)піперидин-3-іл]карбамату (Енантіомер 1) із стадії 1.

Приклад 73

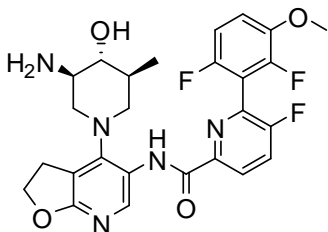
N-{4-[(3S, 5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл]-6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід



До суміші 6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (232 мг, 0,492 ммоль), трет-бутил-[(3S, 5R)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-5-метилпіперидин-3-іл]карбамату (152 мг, 0,436 ммоль) і НАТУ (513 мг, 1,35 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) додавали ДІПЕА (298 мг, 2,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім концентрували при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали ДХМ (2,0 мл), а потім ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH_4OH , при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (65,9 мг, 29 %). PX/MC розрах. для $C_{26}H_{27}F_3N_5O_3$ $(M+H)^+$ $m/z=514,2$; спостерігали: 514,0. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м.ч., 10,42 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,34 (дд, $J=8,7, 4,0$ Гц, 1H), 8,20 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,50 – 7,41 (м, 1H), 7,33 – 7,26 (м, 1H), 4,55 – 4,43 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,35 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,05 – 2,95 (м, 1H), 2,90 – 2,82 (м, 1H), 2,64 – 2,54 (м, 1H), 2,39 (т, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,26 (т, $J=11,2$ Гц, 1H), 1,64 – 1,51 (м, 1H), 1,41 – 1,17 (м, 3H), 0,64 – 0,55 (м, 4H).

Приклад 74

N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл]-6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксамід

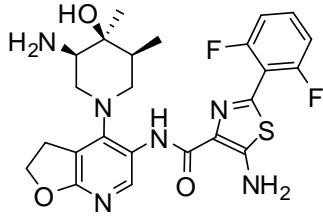


До суміші 6-(2,6-дифлуоро-3-метоксифеніл)-5-флуоропіридин-2-карбонової кислоти (176 мг, 0,372 ммоль), трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-5-метилпіперидин-3-іл]карбамату (152 мг, 0,317 ммоль) і НАТУ (374 мг, 0,983 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) додавали ДІПЕА (238 мг, 1,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім концентрували при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали ДХМ (2,0 мл), а потім ТФО (2,0 мл). Суміш

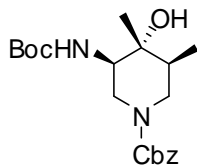
перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH₄OH, при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (54 мг, 32 %). РХ/МС розрах. для C₂₆H₂₇F₃N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=530,2; спостерігали: 530,0. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч., 10,18 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,34 (дд, J=8,7, 4,0 Гц, 1H), 8,18 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,39 – 7,32 (м, 1H), 7,24 – 7,17 (м, 1H), 4,53 – 4,44 (м, 2H), 4,41 (д, J=3,8 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,36 (т, J=8,5 Гц, 2H), 3,10 – 3,04 (м, 1H), 3,00 – 2,93 (м, 1H), 2,63 (т, J=10,8 Гц, 1H), 2,58 – 2,51 (м, 2H), 2,46 – 2,38 (м, 1H), 1,66 (ш.с., 2H), 1,48 – 1,36 (м, 1H), 0,69 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Приклад 75

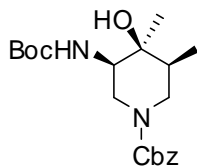
5-аміно-N-{4-[(3R, 4S, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуро[2,3-b]піридин-5-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



Стадія 1. Бензил-(3R, 4R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-карбоксилат

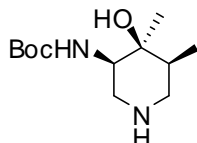


і бензил-(3R, 4S, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-карбоксилат



Бензил-(3R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-метил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (466 мг, 1,29 ммоль) поміщали у висушену в печі посудину, оснащену магнітною мішалкою. Посудину герметично закривали мембраною, покритою ПТФЕ, і тримали в атмосфері N₂. Додавали розчин LaCl₃·2LiCl в ТГФ (Aldrich, 0,6 М, 6,50 мл, 3,90 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., а потім охолоджували до -10 °С. Повільно додавали розчин хлориду метилмагнію в ТГФ (3,0 М; 1,30 мл, 3,90 ммоль). Після перемішування при -10 °С протягом 1,5 год. реакцію гасили насиченим водним розчином NH₄Cl і розчин екстрагували EtOAc (3 рази). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,05 % ТФО, при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати бензил-(3R, 4R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-карбоксилат у вигляді безбарвного масла (81 мг, 17 %). Час утримування 2,085 хв., РХ/МС розрах. для C₂₀H₃₀N₂NaO₅ (M+Na)⁺: m/z=401,2; спостерігали: 401,0; і бензил-(3R, 4S, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-карбоксилат у вигляді безбарвного масла (100 мг, 21 %), час утримування: 2,247 хв., РХ/МС розрах. для C₂₀H₃₀N₂NaO₅ (M+Na)⁺: m/z=401,2; спостерігали: 401,0.

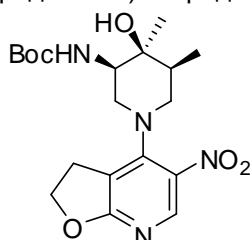
Стадія 2. трет-Бутил-[(3R, 4S, 5S)-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-3-іл]карбамат



До розчину бензил-(3R, 4S, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,265 ммоль) в MeOH (5,0 мл) при перемішуванні додавали Pd (10 % мас.) на вугіллі (33 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (під тиском газу у кулі) протягом 3 год. Реакційну суміш

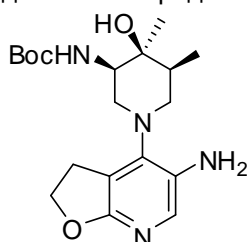
фільтрували через шар діатомової землі (елюювали MeOH), а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий неочищений продукт використовували безпосередньо для наступної стадії реакції без додаткового очищення (60 мг, 92 %). РХ/МС розрах. для $C_{12}H_{25}N_2O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=245,2$; спостерігали 245,0.

- 5 Стадія 3. трет-Бутил-[(3R, 4S, 5S)-4-гідрокси-4,5-диметил-1-(5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



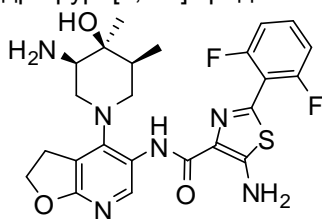
- 10 В посудину, що містить 4-йод-5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин (76 мг, 0,26 ммоль) і трет-бутил-[(3R, 4S, 5S)-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-3-іл]карбамат (60 мг, 0,24 ммоль), додавали EtOH (2,0 мл), а потім ДІПЕА (114 мг, 0,883 ммоль). Суміш перемішували при 110 °C протягом 12 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини, що піниться (68 мг, 69 %). РХ/МС розрах. для $C_{19}H_{29}N_4O_6$ ($M+H$)⁺: $m/z=409,2$; спостерігали: 409,0.

- 15 Стадія 4. трет-Бутил-[(3R, 4S, 5S)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-3-іл]карбамат



- 20 До розчину трет-бутил-[(3R, 4S, 5S)-4-гідрокси-4,5-диметил-1-(5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (68 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (3,0 мл) додавали Pd (10 % мас.) на вугіллі (25 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (під тиском газу у кулі) протягом 6 год. Суміш фільтрували через шар діатомової землі (елюювали MeOH), а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий неочищений продукт використовували безпосередньо для наступної стадії реакції без додаткового очищення (62 мг, 98 %). РХ/МС розрах. для $C_{19}H_{31}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=379,2$; спостерігали: 379,0.

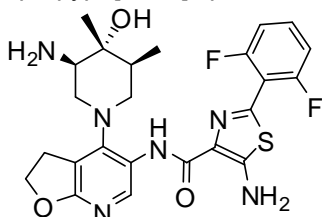
- 25 Стадія 5. 5-Аміно-N-{4-[(3R, 4S, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



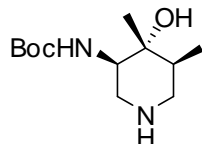
- 30 До суміші 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (75 мг, 0,21 ммоль), трет-бутил-[(3R, 4S, 5S)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-3-іл]карбамату (62 мг, 0,16 ммоль) і НАТУ (196 мг, 0,515 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) додавали ДІПЕА (123 мг, 0,952 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., а потім концентрували при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали ДХМ (2,0 мл), а потім ТФО (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне елюювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % NH_4OH , при швидкості потоку 30 мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (25 мг, 29 %). РХ/МС розрах. для $C_{24}H_{27}F_2N_6O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=517,2$; спостерігали: 517,0. ¹H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м.ч., 9,34 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,64 – 7,46 (м, 3H), 7,24 (т, J=8,6 Гц, 2H), 4,47 (т, J=9,1 Гц, 2H), 3,97 (с, 1H), 3,37 (т, J=8,5 Гц, 2H), 2,87 – 2,79 (м, 2H), 2,79 – 2,72 (м, 1H), 2,63 (дд, J=10,8, 4,6 Гц, 1H), 2,60 – 2,55 (м, 1H), 1,85 – 1,76 (м, 1H), 1,39 (ш.с., 2H), 0,98 (с, 3H), 0,73 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Приклад 76

5-аміно-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

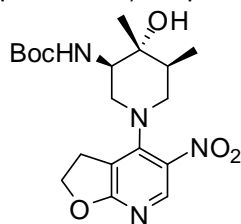


5 Стадія 1. трет-Бутил-[(3R, 4R, 5S)-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-3-іл]карбамат



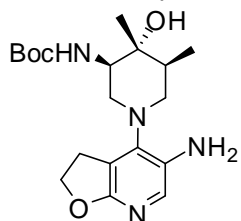
До розчину бензил-(3R, 4R, 5S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-карбоксилату (81 мг, 0,21 ммоль) в MeOH (4,0 мл) при перемішуванні додавали Pd (10 % мас.) на вугіллі (29 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (під тиском газу у кулі) протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі (елюювали MeOH), а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий неочищений продукт використовували безпосередньо для наступної стадії реакції без додаткового очищення (46 мг, 88 %). РХ/МС розрах. для $C_{12}H_{25}N_2O_3$ (M+H)⁺: m/z=245,2; спостерігали: 245,0.

15 Стадія 2. трет-Бутил-[(3R, 4R, 5S)-4-гідрокси-4,5-диметил-1-(5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамат



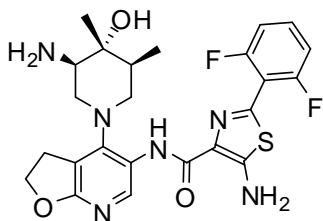
В посудину, що містить 4-йод-5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин (59 мг, 0,20 ммоль) і трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-3-іл]карбамат (46 мг, 0,19 ммоль), додавали EtOH (2,0 мл), а потім ДІПЕА (100 мг, 0,772 ммоль). Суміш перемішували при 110 °C протягом 15 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали на силікагелі (0-100 % EtOAc в суміші ізомерів гексану), що давало проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини, що піниться (51 мг, 67 %). РХ/МС розрах. для $C_{19}H_{29}N_4O_6$ (M+H)⁺: m/z=409,2; спостерігали: 409,0.

25 Стадія 3. трет-Бутил-[(3R, 4R, 5S)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-3-іл]карбамат



До розчину трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-4-гідрокси-4,5-диметил-1-(5-нітро-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл]карбамату (51 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (3,0 мл) додавали Pd (10 % мас.) на вугіллі (19 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (під тиском газу у кулі) протягом 6 год. Суміш фільтрували через шар діатомової землі (елюювали MeOH), а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий неочищений продукт використовували безпосередньо для наступної стадії реакції без додаткового очищення (44 мг, 92 %). РХ/МС розрах. для $C_{19}H_{31}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z=379,2; спостерігали: 379,0.

35 Стадія 4. 5-Аміно-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-1-іл]-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-5-іл}-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід



До суміші 5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбонової
кислоти (55 мг, 0,15 ммоль), трет-бутил-[(3R, 4R, 5S)-1-(5-аміно-2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридин-4-
іл)-4-гідрокси-4,5-диметилпіперидин-3-іл]карбамату (44 мг, 0,12 ммоль) і HATU (134 мг, 0,353
5 ммоль) додавали ДМФА (2,0 мл), а потім ДІПЕА (86 мг, 0,67 ммоль). Реакційну суміш
перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., а потім концентрували при зниженому
тиску. До отриманого залишку додавали ДХМ (2,0 мл), а потім ТФО (2,0 мл). Суміш
перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., а потім концентрували при зниженому
тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge™ C18, градієнтне
10 елювання сумішами MeCN/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, при швидкості потоку 30
мл/хв.), щоб отримати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (20 мг, 34 %). РХ/МС
розрах. для C₂₄H₂₇F₂N₆O₃S (M+H)⁺: m/z=517,2; спостерігали: 517,0. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆)
δ, м.ч., 9,17 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,59 – 7,45 (м, 3H), 7,21 (т, J=8,6 Гц, 2H), 4,52 – 4,42 (м, 2H), 4,06
(с, 1H), 3,37 (т, J=8,5 Гц, 2H), 2,99 – 2,92 (м, 1H), 2,90 – 2,79 (м, 2H), 2,77 – 2,64 (м, 2H), 1,93 –
15 1,82 (м, 1H), 1,46 (ш.с., 2H), 0,92 (с, 3H), 0,71 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Приклад А. Аналіз ферментів Pim

Аналіз кіназ Pim-1 і Pim-3: реакції (об'єм 20 мкл) проводили протягом 1 год. при 25 °С на
білих 384-ямкових полістирольних планшетах, на які наносили 0,8 мкл сполуки/ДМСО в
реакційному буферному розчині (50 мМ Tris, pH 7,5, 0,01 % Твін-20, 5 мМ MgCl₂, 0,01 % БСА, 5
20 мМ ДТТ), що містить 0,05 мкМ субстрату, міченого біотином пептиду BAD (AnaSpec 62269), 1мМ
АТФ і 2,5 пМ ферменту Pim-1 (Invitrogen PV3503) або 1,25 пМ ферменту Pim-3 (Millipore 14-738).
Реакції зупиняли додаванням 10 мкл зупиняючого буферу (150 мМ Tris, pH=7,5, 150 мМ NaCl,
75 мМ ЕДТА, 0,01 % Твін-20, 0,3 % БСА) з добавкою антитіла до фосфо-Bad (Ser112) (Cell
Signaling 9291), розведеного в 666 разів, і донорних гранул зі стрептаведином (PerkinElmer
25 6760002) разом з акцепторними гранулами з білком А (PerkinElmer 6760137), кожні з
концентрацією 15 мкг/мл. Додавання зупиняючого буфера з гранулами і припинення реакцій
проводили при слабкому освітленні. Перед використанням для припинення реакцій зупиняючий
буфер з гранулами заздалегідь витримували протягом 1 год. в темряві при кімнатній
температурі. Після припинення реакцій планшети витримували протягом 1 год. в темряві при
30 кімнатній температурі, потім зчитували за допомогою планшет-рідера PHERAstar FS (BMG
Labtech) при слабкому освітленні.

Аналіз кінази Pim-2: реакції (об'єм 20 мкл) проводили на білих 384-ямкових полістирольних
планшетах, на які наносили 0,8 мкл сполуки/ДМСО в реакційному буферному розчині (50 мМ
Tris, pH 7,5, 0,01 % Твін-20, 5 мМ MgCl₂, 0,01 % БСА, 5 мМ ДТТ), що містить 0,05 мкМ
35 субстрату, міченого флуоресцеїном пептиду BAD CREBtide (Invitrogen PV3508), 1мМ АТФ і 1 нМ
ферменту (Invitrogen PV3649), протягом 2 год. при 25 °С. Реакції зупиняли додаванням 10 мкл
розбавляючого буферу TR-FRET (Invitrogen PV3574) з 30 мМ ЕДТА і 1,5 нМ антитіла до
LanthaScreen Tb-CREB pSer133 (Invitrogen PV3566). Після 30 хв. витримання при кімнатній
температурі планшети зчитували за допомогою планшет-рідера PHERAstar FS (BMG Labtech).

40 Сполуки винаходу, що мають IC₅₀, яка становить 2 мкМ або менше, при дослідженнях на
активність до PIM-кінази в умовах аналізу, наведених вище, вважаються активними.

Хоча вищенаведені in vitro аналізи проводять при концентрації АТФ 1 мМ, для сполук також
можна оцінити ефективність і in vitro активність відносно PIM-мішеней, використовуючи умови
K_m, де концентрацію АТФ встановлюють рівною величині K_m, і аналіз є більш чутливим відносно
45 активності інгібування PIM.

Приклад В. Клітинні аналізи Pim

Одну або більше сполук винаходу досліджували на активність інгібування PIM відповідно до
щонайменше одного з наступних клітинних аналізів. Сполуки винаходу, які мають IC₅₀, що
становить 10 мкМ або менше, при дослідженнях на активність відносно PIM-кінази в умовах
50 клітинних аналізів, описаних нижче, припускаються і вважаються активними.

Дослідження проліферації клітин за участю Pim

Клітини KG-1A були придбані у ATCC (Манассас, Вірджінія), а клітини KMS.12.BM були
придбані у NIBIO, банк клітин JCRB (Токіо, Японія), їх зберігали в рекомендованому поживному
середовищі для культур RPMI, 10 % ФБС (середовище Roswell Park Memorial Institute 1640 з

- добавкою 10 % фетальної бичачої сироватки) і IMDM, 20 % ФБС (середовище Iscove's Modified Dulbecco's (MDM) з 20 % фетальної бичачої сироватки) (Mediatech, Манассас, Вірджія), відповідно. Для вимірювання антипроліферативної активності досліджуваних сполук обидві клітинні лінії висівали у поживне середовище (2×10^3 клітин/ямка/в 200 мкл) на 96-ямковий полістирольний планшет з надзвичайно низьким зв'язуванням (Costar®) у присутності або відсутності досліджуваних сполук із різними концентраціями. Потім через 4 дні до культури додавали [^3H]-тимідин, 1 мкКі/10 мкл/ямка, (PerkinElmer, Бостон, Массачусетс) на додаткові 16 год., після чого введену радіоактивність відділяли фільтруванням за допомогою колектора клітин Packard Microplate з водою через заздалегідь змочені фільтрувальні пластини GF/B зі скловолокна, які містять 0,3 % поліетиленіміну (Packard Bioscience/PerkinElmer, Бостон, Массачусетс). Планшет аналізували, вимірюючи сцинтиляцію рідини за допомогою сцинтиляційного лічильника TopCount® (PerkinElmer). Визначення IC_{50} виконували за допомогою апроксимації кривої залежності інгібування (в процентах) від логарифму концентрації інгібітору, використовуючи програмне забезпечення GraphPad Prism® 5.0.
- Дослідження передачі сигналу Pim за рівнем pBAD
- Клітини KG-1A були придбані у ATCC (Манассас, Вірджія), а клітини KMS.12.BM були придбані у NIBIO, банк клітин JCRB (Токіо, Японія), їх зберігали в рекомендованому поживному середовищі для культур RPMI, 10 % ФБС і IMDM, 20 % ФБС (Mediatech, Манассас, Вірджія), відповідно. Для вимірювання активності інгібування pBAD сполуками обидві клітинні лінії висівали у поживне середовище (1×10^6 /ямка/100 мкл для KG1A і 4×10^5 клітин/ямка/в 100 мкл для KMS12BM) на 96-ямкові поліпропіленові планшети з V-подібним дном (Matrix, Thermo Fisher, США) і витримували 30 хв. при 37 °C для встановлення передачі сигналу в клітинах, викликані обробкою. Додавали досліджувані сполуки в потрібному концентраційному інтервалі і додатково витримували протягом 2,5 год. для клітин KMS.12.BM і протягом 4 год. для клітин KG1-A. Планшети центрифугували при 2000 об/хв. протягом 10 хв. і надосадові рідини аспірували. До осадів додавали 100 мкл лізисного буферного розчину з інгібіторами протеази (Cell Signaling Technologies, Данверс, Массачусетс, Sigma, St Louis MO, EMD, США), добре перемішували і ставили на лід на 30 хв. Лізати заморожували на ніч при -80 °C. Для вимірювання активності pBAD використовували набір для твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) для вивчення передачі сигналу в клітині (Cell Signaling Path Scan phosphor pBAD ELISA). 50 мкл лізату досліджували згідно з протоколом ELISA і аналіз даних виконували за допомогою програмного забезпечення для планшет-рідера SpectraMax® M5 (Molecular Devices, Саннівейл, Каліфорнія). Визначення IC_{50} виконували за допомогою апроксимації кривої залежності інгібування (в процентах) від логарифму концентрації інгібітору, використовуючи програмне забезпечення GraphPad Prism® 5.0.
- Результати, отримані для сполук Прикладів з використанням способів, описаних в Прикладі А, представлені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Результати аналізу ферментів Pim

Приклад	Pim1 IC_{50} (нМ)	Pim2 IC_{50} (нМ)	Pim3 IC_{50} (нМ)
1	+	277	+
2	>40	>2000 ¹	>40
3	+	+	+
4	+	>2000	+
5	+	+	+
6	+	>2000	+
7	+	+	+
8	+	>2000	+
9	+	+	+
10	+	++	+
11	+	++	+
12	+	+	+
13	+	>2000	+
14	+	+	+
15 (Діастереомер 1)	+	+	+
15 (Діастереомер 2)	+	+	+
16 (Діастереомер 1)	+	>2000	+

Результати аналізу ферментів Pim

Приклад	Pim1 IC ₅₀ (нМ)	Pim2 IC ₅₀ (нМ)	Pim3 IC ₅₀ (нМ)
16 (Діастереомер 2)	+	>2000	+
17	+	++	+
18 (Діастереомер 1)	+	++	+
18 (Діастереомер 2)	+	++	+
19 (Діастереомер 1)	+	>2000	++
19 (Діастереомер 2)	+	++	+
20	+	+	+
21	+	+	+
22 (Діастереомер 1)	+	++	+
22 (Діастереомер 2)	+	+	+
23 (Діастереомер 1)	+	+	+
23 (Діастереомер 2)	+	+	+
24	+	>2000	+
25	+	+	+
26	+	>2000	+
27	+	+	+
28	+	+	+
29	+	++	+
30	+	++	+
31	+	+	+
32	+	+	+
33	+	++	+
34	+	>2000	+
35	>40	>2000 ²	>40
36	+	+	+
37 (суміш діастереомерів)	+	+	+
37 (Діастереомер 1)	+	+	+
37 (Діастереомер 2)	+	+	+
38	+	+	+
39	+	+	+
40	+	+	+
41	+	+	+
42	+	+	+
43	+	+	+
44 (Діастереомер 1)	+	+	+
44 (Діастереомер 2)	+	+	+
45 (Діастереомер 1)	+	+	+
45 (Діастереомер 2)	+	+	+
46 (Діастереомер 1)	+	+	+
46 (Діастереомер 2)	+	+	+
47 (Діастереомер 1)	+	+	+
47 (Діастереомер 2)	+	+	+
48 (Діастереомер 1)	+	++	+
48 (Діастереомер 2)	+	+	+
49 (Діастереомер 1)	+	+	+
49 (Діастереомер 2)	+	+	+
50	+	++	+
51 (Діастереомер 1)	+	+	+
51 (Діастереомер 2)	+	+	+
52	+	+	+
53 (Діастереомер 1)	+	+	+
53 (Діастереомер 2)	+	+	+
54 (Діастереомер 1)	+	+	+

Таблиця 1

Результати аналізу ферментів Pim

Приклад	Pim1 IC ₅₀ (нМ)	Pim2 IC ₅₀ (нМ)	Pim3 IC ₅₀ (нМ)
54 (Діастереомер 2)	+	+	+
55 (Діастереомер 1)	+	++	+
55 (Діастереомер 2)	+	+	+
56 (Діастереомер 1)	+	+	+
56 (Діастереомер 2)	+	+	+
57	+	++	+
58 (Діастереомер 1)	+	++	+
58 (Діастереомер 2)	+	++	+
59 (Діастереомер 1)	+	++	+
59 (Діастереомер 2)	+	++	+
60 (Діастереомер 1)	+	++	+
60 (Діастереомер 2)	+	++	+
61 (Діастереомер 1)	+	>2000	>40
61 (Діастереомер 2)	+	++	+
62 (Діастереомер 1)	+	++	+
62 (Діастереомер 2)	+	++	+
63 (Діастереомер 1)	+	+	+
63 (Діастереомер 2)	+	+	+
63 (Діастереомер 3)	+	+	+
63 (Діастереомер 4)	+	+	+
64 (Діастереомер 1)	+	+	+
64 (Діастереомер 2)	+	+	+
65	+	+	+
66 (Діастереомер 1)	+	+	+
66 (Діастереомер 2)	+	+	+
67 (Діастереомер 1)	+	+	+
67 (Діастереомер 2)	+	+	+
68 (Діастереомер 1)	+	+	+
68 (Діастереомер 2)	+	+	+
69	+	+	+
70 (Діастереомер 1)	+	+	+
70 (Діастереомер 2)	+	+	+
71	+	+	+
72 (Діастереомер 1)	+	+	+
72 (Діастереомер 2)	+	+	+
73	+	+	+
74	+	+	+
75	+	+	+
76	+	+	+

1000нМ<IC₅₀≤10000нМ: +++

100нМ<IC₅₀≤1000нМ: ++

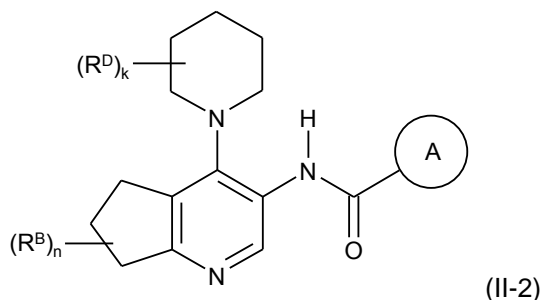
IC₅₀≤100нМ: +.

^{1,2}Сполука 2 інгібувала Pim2 (100нМ<IC₅₀≤1000нМ) і сполука 35 інгібувала PIM2 (1000нМ<IC₅₀≤10000нМ) при концентрації АТФ, що дорівнює K_m, а не концентрації, що дорівнює 1 мМ

- Для фахівців в даній галузі із вищенаведеного опису будуть очевидні різні модифікації винаходу додатково до описаних в даному документі. Припускається, що такі модифікації також потрапляють у межі формули винаходу, яка додається. Кожне згадування, включаючи, без обмеження, усі патенти, патентні заявки і публікації, процитовані в даній заявці, додані до даного документу в повному об'ємі за допомогою посилання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (II-2):

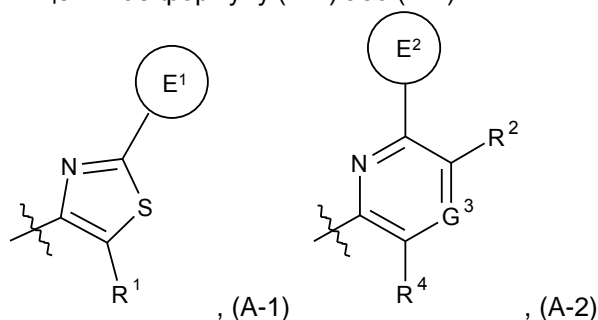


5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

k дорівнює 0, 1, 2 або 3;

кільце A має формулу (A-1) або (A-2):



10 де E¹ і E² являють собою кільця;

кільце E¹ являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^E;

кільце E² являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^E;

15 G³ являє собою N або CR³;

R¹ вибраний з H, F і NH₂;

R² вибраний з H, галогену і CN;

R³ вибраний з H, галогену і CN;

R⁴ вибраний з H, F і NH₂;

20 кожен R^B незалежно вибраний з Cy^B, галогену, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1} і оксо; де вищезгадані C₁₋₆алкільний, C₂₋₆алкенільний і C₂₋₆алкінільний замісники R^B кожен

25 незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Cy^B, галогену, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} і S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

30 кожен R^D незалежно вибраний з Cy^D, галогену, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2} і оксо; де вищезгадані C₁₋₆алкільний, C₂₋₆алкенільний і C₂₋₆алкінільний замісники R^D кожен

35 незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Cy^D, галогену, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} і S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

40 кожен R^E незалежно вибраний з Cy^E, галогену, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} і оксо; де вищезгадані C₁₋₆алкільний, C₂₋₆алкенільний і C₂₋₆алкінільний замісники R^E кожен

незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Cy^E , галогену, CN , NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

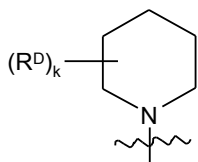
5 кожен Cy^B , Cy^D і Cy^E незалежно вибраний з C_{6-10} арилу, C_{3-10} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарили і 4-10-членного гетероциклоалкілу, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{6-10} арилу, C_{3-10} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарили, 4-10-членного гетероциклоалкілу, CN , NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ і $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, де вищезгадані C_{1-6} алкільний, C_{2-6} алкенільний, C_{2-6} алкінільний, C_{3-10} циклоалкільний, 5-10-членний гетероарильний і 4-10-членний гетероциклоалкільний замісники Cy^B , Cy^D або Cy^E кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} галогеналкілу, CN , NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ і $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

10 кожен R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} і R^{d4} незалежно вибраний з H , C_{1-6} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{6-10} арилу, C_{3-10} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарили, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкілу, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкілу, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкілу або (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкілу, де вищезгадані C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, галогену, CN , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

20 або будь-які R^{c1} і R^{d1} , приєднані до одного і того ж атома N , разом з атомом N , до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, 3-7-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арили, 5-6-членного гетероарили, C_{1-6} галогеналкілу, галогену, CN , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, де вищезгадані C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

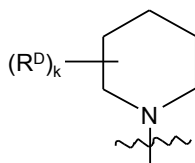
25 або будь-які R^{c2} і R^{d2} , приєднані до одного і того ж атома N , разом з атомом N , до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арили і 5-6-членного гетероарили, C_{1-6} галогеналкілу, галогену, CN , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{$

- 7-циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄ціаноалкілу, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; або будь-які R^{c4} і R^{d4}, приєднані до одного і того ж атома N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆алкілу, C₃₋₇циклоалкілу, 3-7-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀арили, 5-6-членного гетероарили, C₁₋₆галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, де вищезгадані C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, 3-7-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄ціаноалкілу, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; кожен R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} і R^{d5} незалежно вибраний з H, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₂₋₄алкенілу і C₂₋₄алкінілу, де вищезгадані C₁₋₄алкіл, C₂₋₄алкеніл і C₂₋₄алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілтію, C₁₋₄алкіламіно, ді(C₁₋₄алкіл)аміно, C₁₋₄галогеналкілу і C₁₋₄галогеналкокси; або будь-які R^{c5} і R^{d5}, приєднані до одного й того ж атома N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілтію, C₁₋₄алкіламіно, ді(C₁₋₄алкіл)аміно, C₁₋₄галогеналкілу і C₁₋₄галогеналкокси; і кожен R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4} і R^{e5} незалежно вибраний з H, C₁₋₄алкілу і CN.
2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 0.
3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 1.
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R^B незалежно вибраний з галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, CN, OR^{a1} і оксо.
5. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R^B незалежно вибраний з галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, CN, OR^{a1}.
6. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R^B незалежно вибраний з CN, OH, метокси і оксо.
7. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R^B незалежно вибраний з CN, OH і метокси.
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R^D незалежно вибраний з галогену, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} і S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R^D незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, OR^{a2} і NR^{c2}R^{d2}.
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R^D незалежно вибраний з метилу, OH і NH₂.
11. Сполука за п. 10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де функціональна група



заміщена в положенні 3 аміногрупою.

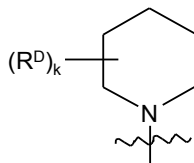
12. Сполука за п. 11 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій конфігурація атома карбону в



положенні 3 функціональної групи

- (S).

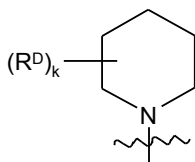
13. Сполука за п. 11 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій конфігурація атома карбону в



положенні 3 функціональної групи

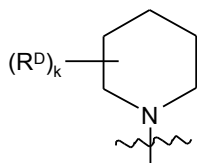
- (R).

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де функціональна



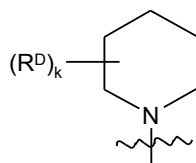
5 група являє собою (3S)-амінопіперидин-1-іл, (3R,4R)-3-аміно-4-гідроксіпіперидиніл, (3R,4S)-3-аміно-4-гідроксіпіперидиніл, (3R,4R,5R)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидиніл, (3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидиніл, (3R,4S,5R)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидиніл або (3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидиніл.

15. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де функціональна



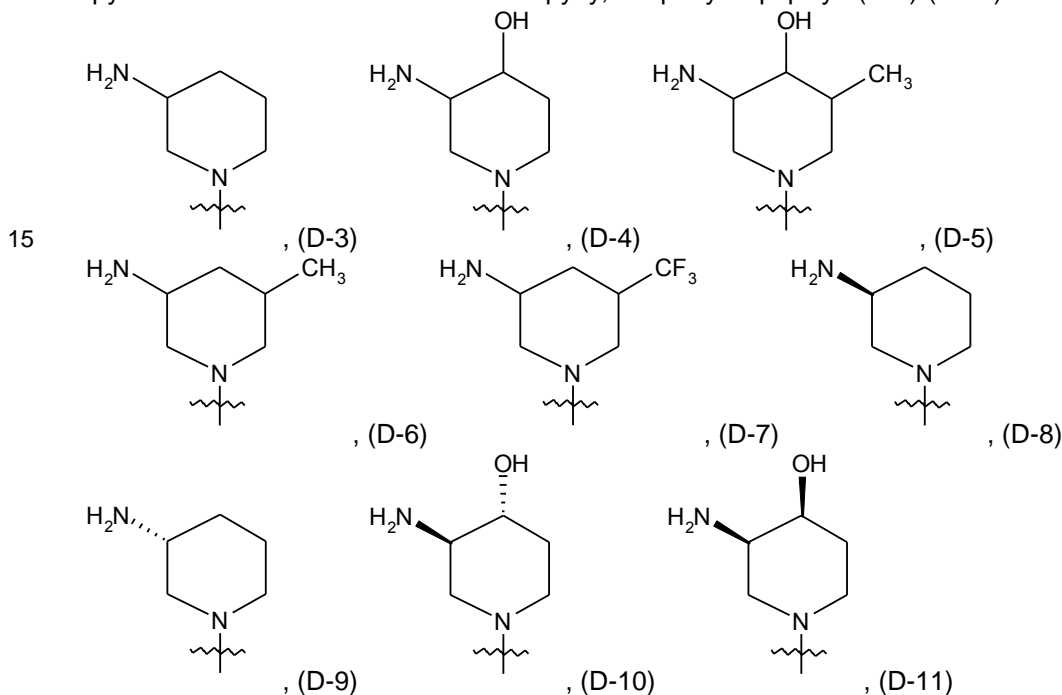
10 група являє собою (3R)-амінопіперидин-1-іл, (3S,4S)-3-аміно-4-гідроксіпіперидиніл, (3S,4R)-3-аміно-4-гідроксіпіперидиніл, (3S,4R,5R)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидиніл, (3S,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-3-метилпіперидиніл, (3S,4S,5R)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидиніл або (3S,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидиніл.

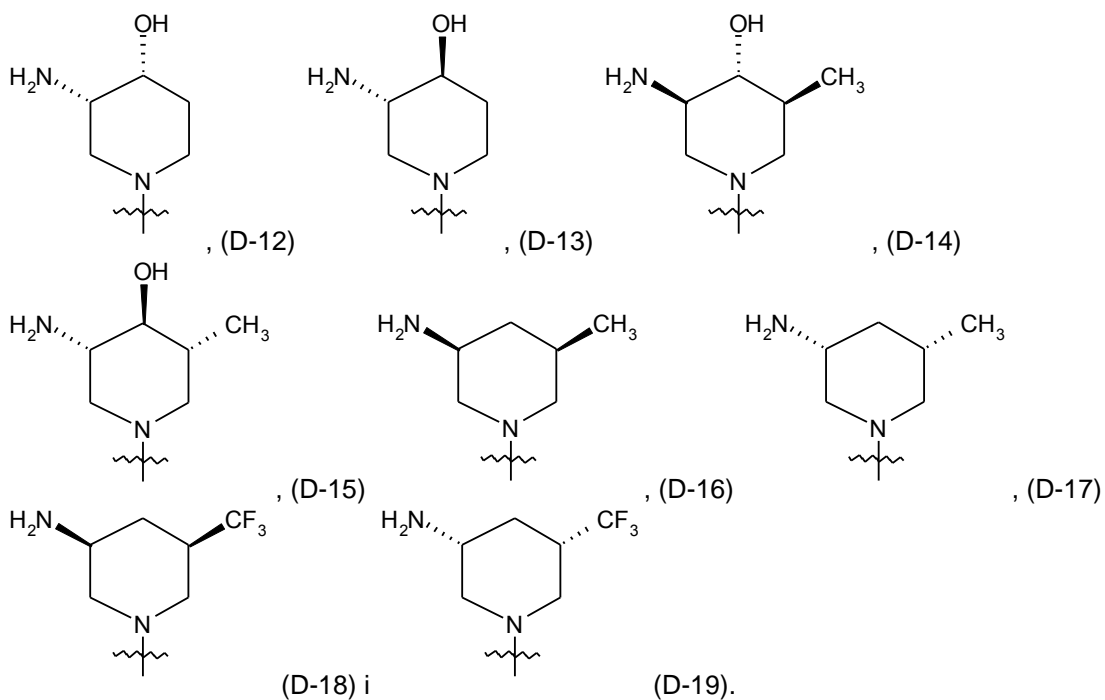
16. Сполука за будь-яким із пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль, де функціональна



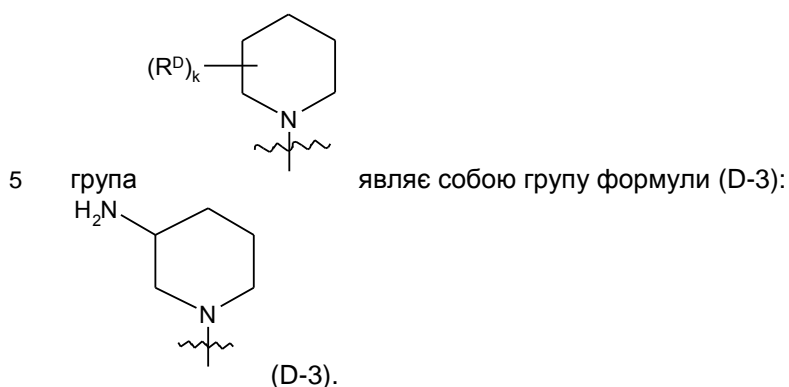
група

являє собою групу, вибрану із формул (D-3)-(D-19):

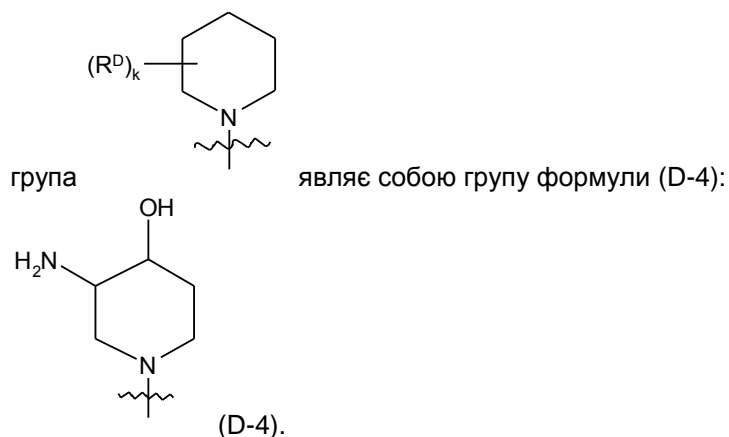




17. Сполука за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де функціональна

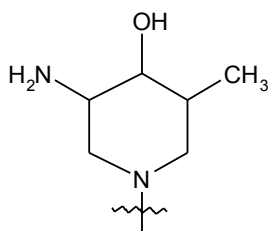


18. Сполука за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де функціональна



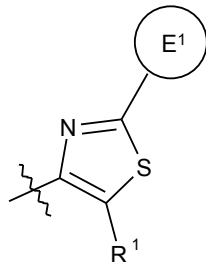
10 19. Сполука за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де функціональна





(D-5).

20. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце А має формулу (A-1):



(A-1).

5 21. Сполука за п. 20 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 вибраний з Н і NH_2 .

22. Сполука за п. 20 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце E^1 являє собою феніл, 2,6-дизаміщений замісниками, незалежно вибраними з R^E .

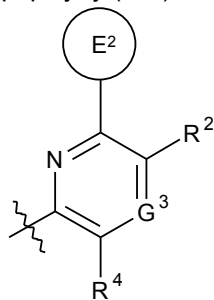
10 23. Сполука за будь-яким з пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R^E незалежно вибраний з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN , OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

24. Сполука за п. 23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R^E незалежно вибраний з галогену.

25. Сполука за п. 24 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце E^1 являє собою 2,6-дигалогензаміщений феніл.

15 26. Сполука за п. 25 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце E^1 являє собою 2,6-дифлуорофеніл.

27. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце А має формулу (A-2):

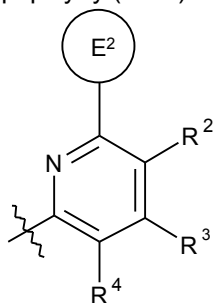


(A-2).

20 28. Сполука за п. 27 або її фармацевтично прийнятна сіль, де G^3 являє собою CR^3 .

29. Сполука за п. 27 або її фармацевтично прийнятна сіль, де G^3 являє собою N.

30. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце А має формулу (A-2a):



(A-2a).

25 31. Сполука за будь-яким з пп. 27-30 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою Н або галоген.

32. Сполука за п. 31 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою F.
33. Сполука за будь-яким з пп. 27, 28 або 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою H.
34. Сполука за будь-яким з пп. 27-30 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 вибраний з H і NH_2 .
35. Сполука за будь-яким з пп. 27-34 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце E^2 являє собою феніл, 2,6-дизаміщений замісниками, незалежно вибраними з R^E .
36. Сполука за будь-яким з пп. 27-34 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R^E незалежно вибраний з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.
37. Сполука за п. 36 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R^E незалежно вибраний з галогену.
38. Сполука за п. 37 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце E^2 являє собою 2,6-дигалогензаміщений феніл.
39. Сполука за п. 38 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце E^2 являє собою 2,6-дифлуорофеніл.
40. Сполука за будь-яким з пп. 1-39, де R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} і R^{d3} кожен незалежно являє собою H або C_{1-6} алкіл.
41. Сполука за будь-яким з пп. 1-40, де R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} і R^{d4} кожен незалежно являє собою H або C_{1-6} алкіл.
42. Сполука за будь-яким з пп. 1-41, де R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} і R^{d5} кожен незалежно являє собою H або C_{1-6} алкіл.
43. Сполука за будь-яким з пп. 1-42, де R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} і R^{e5} кожен незалежно являє собою H або C_{1-6} алкіл.
44. Сполука за будь-яким з пп. 1-43, де R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} і R^{e5} кожен незалежно являє собою H.
45. Сполука за п. 1, вибрана з наступних сполук або їх фармацевтично прийнятних солей:
N-{4-[3-амінопіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксаміду;
5-аміно-N-{4-[3-амінопіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксаміду;
5-аміно-N-{4-[3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксаміду;
N-{4-[3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксаміду;
5-аміно-N-{4-[3-амінопіперидин-1-іл]-7-метокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксаміду;
5-аміно-N-{4-[3-амінопіперидин-1-іл]-7-ціано-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксаміду;
5-аміно-N-{4-[3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-7-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксаміду;
5-аміно-N-{4-[3-амінопіперидин-1-іл]-7-оксо-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксаміду;
N-{4-[3-амінопіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
N-{4-[3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
3-аміно-N-{4-[3-амінопіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
5-аміно-N-{4-[3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксаміду;
5-аміно-N-{4-[3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксаміду;
N-{4-[3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
5-аміно-N-{4-[3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-2-(2,6-дифлуорофеніл)-1,3-тіазол-4-карбоксаміду;
N-{4-[3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
3-аміно-N-{4-[3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл]-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

[illegible]

- N-{4-[(3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
- 5 N-{4-[(3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-(7S)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
- N-{4-[(3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-(7S)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(метоксиметил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
- 10 N-{4-[(3S,5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
- N-{4-[(3S,5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-(7S)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
- 15 N-{4-[(3S,5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-(7S)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
- N-{4-[(3R,4R,5S)-3-аміно-5-циклопропіл-4-гідроксипіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
- 20 N-{4-[(3R,4R,5S)-3-аміно-5-циклопропіл-4-гідроксипіперидин-1-іл]-(7R)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
- N-{4-[(3R,4R,5S)-3-аміно-5-циклопропіл-4-гідроксипіперидин-1-іл]-(7S)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифлуорофеніл)-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
- 25 N-{4-[(3S,5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2H-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
- N-{4-[(3S,5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-(7R)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2H-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
- 30 N-{4-[(3S,5R)-3-аміно-5-метилпіперидин-1-іл]-(7S)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(тетрагідро-2H-піран-3-ілокси)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
- N-{4-[(3S,5R)-3-аміно-5-(трифлуорометил)піперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
- 35 N-{4-[(3S,5R)-3-аміно-5-(трифлуорометил)метилпіперидин-1-іл]-(7R)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду;
- N-{4-[(3S,5R)-3-аміно-5-(трифлуорометил)метилпіперидин-1-іл]-(7S)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-[2,6-дифлуоро-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]-5-флуоропіридин-2-карбоксаміду.
- 40 47. Сполука за п. 1, де сполука являє собою N-{4-[3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіридин-2-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль.
48. Сполука за п. 1, де сполука являє собою N-{4-[(3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіридин-2-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль.
- 45 49. Сполука за п. 1, де сполука являє собою N-{4-[(3R,4R,5S,7R)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіридин-2-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль.
- 50 50. Сполука за п. 1, де сполука являє собою N-{4-[(3R,4R,5S,7S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл]-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-іл}-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіридин-2-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль.
51. Композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-50 або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
- 55 52. Спосіб лікування захворювання або патологічного стану, який пов'язаний з підвищеним рівнем експресії або активності щонайменше однієї з Pim1, Pim2 і Pim3, що включає введення пацієнту, якому необхідне таке лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-50 або її фармацевтично прийнятної солі.

53. Спосіб лікування раку, що включає введення пацієнту, якому необхідне таке лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-50 або її фармацевтично прийнятної солі.
54. Спосіб за п. 53, який **відрізняється** тим, що рак являє собою рак, при якому активується експресія або активність щонайменше однієї з Pim1, Pim2 і Pim3.
55. Спосіб за будь-яким з пп. 53 або 54, який **відрізняється** тим, що рак являє собою рак, при якому активується онкоген.
56. Спосіб за будь-яким з пп. 53-55, який **відрізняється** тим, що рак являє собою рак, при якому активуються Мус або BCL2.
57. Спосіб за будь-яким з пп. 53-56, який **відрізняється** тим, що рак являє собою солідну пухлину або гематологічний рак.
58. Спосіб за будь-яким з пп. 53-57, який **відрізняється** тим, що рак являє собою рак передміхурової залози, рак товстої кишки, рак стравоходу, рак ендометрія, рак яєчників, рак матки, рак нирки, рак печінки, рак підшлункової залози, рак шлунка, рак молочної залози, рак легень, рак голови або шиї, рак щитоподібної залози, гліобластому, саркому, рак сечового міхура, лімфому, лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлолейкоз, дифузну В-великоклітинну лімфому, лімфому з клітин мантийної зони, неходжкінську лімфому, лімфому Ходжкіна або множинну мієлому.
59. Спосіб за будь-яким із пп. 53-57, який **відрізняється** тим, що рак являє собою рак передміхурової залози.
60. Спосіб за будь-яким із пп. 53-57, який **відрізняється** тим, що рак являє собою рак підшлункової залози.
61. Спосіб за будь-яким із пп. 53-57, який **відрізняється** тим, що рак являє собою гострий мієлобластний лейкоз.
62. Спосіб за будь-яким із пп. 53-57, який **відрізняється** тим, що рак являє собою дифузну В-великоклітинну лімфому.
63. Спосіб за будь-яким із пп. 53-57, який **відрізняється** тим, що рак являє собою множинну мієлому.
64. Спосіб лікування мієлопроліферативного захворювання, що включає введення пацієнту, якому необхідне таке лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-50 або її фармацевтично прийнятної солі.
65. Спосіб за п. 64, який **відрізняється** тим, що мієлопроліферативне захворювання являє собою істинну поліцитемію, істотний тромбоцитоз, хронічний мієлолейкоз, мієлофіброз, первинний мієлофіброз, мієлофіброз із мієлоїдною метаплазією, постістинну поліцитемію/есенційну тромбоцитемію мієлофіброзу, постесенційну тромбоцитемію мієлофіброзу або постістинну поліцитемію мієлофіброзу.
66. Спосіб лікування імунного захворювання, що включає введення пацієнту, якому необхідне таке лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-50 або її фармацевтично прийнятної солі.
67. Спосіб за п. 66, який **відрізняється** тим, що імунне захворювання являє собою аутоімунне захворювання.
68. Спосіб за п. 66 або 67, який **відрізняється** тим, що імунне захворювання являє собою множинний склероз, ревматоїдний артрит, алергію, харчову алергію, астму, вовчак, запальні захворювання кишечника або виразковий коліт, хворобу Крона, синдром подразненого кишечника, панкреатит, дивертикульоз, базедову хворобу, ювенільний ревматоїдний артрит, остеоартрит, псоріатичний артрит, анкілозивний спондилоартрит, міастенію гравіс, васкуліт, аутоімунний тиреоїдит, дерматит, псоріаз, склеродермію, системний склероз, вітиліго, реакцію "трансплантат проти хазяїна", синдром Шегрена, гломерулонефрит або цукровий діабет I типу.
69. Спосіб лікування атеросклерозу, що включає введення пацієнту, якому необхідне таке лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-50 або її фармацевтично прийнятної солі.
70. Спосіб зменшення ангіогенезу або метастазування пухлин, що включає введення пацієнту, якому необхідне таке лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-50 або її фармацевтично прийнятної солі.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601